

BULLETTIN

NUMMER 11 - JUNI 2002

FONDATION
CHARCOT
STICHTING



BELANGRIJK

Het sekretariaat van de Charcot Stichting
is verhuisd :

48 Huart Hamoiriaan • 1030 Brussel
Tel 02/426.49.30 • Fax 02/426.00.70

e-mail : charcot-foundation@cyberwork.be



HET WOORD VAN DE VOORZITTER

De jaarlijkse bijeenkomst van de American Neurological Association vond dit jaar plaats in Denver (USA). Wat MS betreft, wordt momenteel nauwelijks vooruitgang geboekt in het klinisch onderzoek dat onze behandelingen moet verbeteren. We herinneren eraan dat slechts vijf geneesmiddelen officieel erkend zijn als middelen die de evolutie van de ziekte wijzigen. Vier daarvan zijn bestemd voor patiënten in de fase van opflakkingen en remissies (3 bèta-interferonen en copaxone), terwijl een ervan doeltreffend is in de progressieve fase bij meer dan de helft van de patiënten (mitoxantrone).

Er zijn tal van klinische studies en laboratoriumonderzoeken aan de gang om ons therapeutisch arsenaal uit te breiden, maar de resultaten zijn eerder teleurstellend. Een klinische studie met een nieuw immunosuppressivum (Paclitaxel) werd onlangs stopgezet wegens de geringe doeltreffendheid. Een andere studie met een immunosuppressivum dat kan worden ingenomen langs de mond (Teriflunomide) werd gestart, maar klinische tests met stoffen van dezelfde familie bleken voordien ondoeltreffend. Ten slotte vermelden we een voorstudie met een antilichaam dat de B-lymfocyten vernietigt. Dit is een piste die nog niet werd onderzocht en die interessante resultaten zou kunnen opleveren.

Daarbuiten wordt vooral bericht over de vijf behandelingen die reeds beschikbaar zijn. Op het vlak van de interferonen voeren farmaceutische bedrijven een hevige concurrentiestrijd. Met klinische proeven trachten zij te bewijzen dat een welbepaald bèta-IFN doeltreffender is dan alle andere. Deze studies zijn vaak van korte duur (maximum een jaar) en de methodologie ervan is soms vatbaar voor kritiek. Het is niet zeker of deze waarnemingen op lange termijn bevestigd zullen worden. Onze jarenlange klinische ervaring met deze behandelingen brengt in ieder geval geen opvallende verschillen aan het licht qua doeltreffendheid. De verschillen hebben vooral betrekking op tolerantieproblemen.

De studie van de combinatie van een bèta-IFN en copaxone wordt voortgezet. Ze bevestigt dat deze combinatie goed verdragen wordt en lijkt betere resultaten op te leveren dan elk product apart.

Er wordt veel onderzoek verricht naar de immunomechanismen die een rol spelen in de evolutie van MS. Hoe beter we ze kennen, hoe groter de kansen om een doeltreffende behandeling te vinden. Verscheidene onderzoeken leggen de nadruk op de aantasting van niet alleen de witte stof (myeline en zenuwvezels), maar ook van de grijze stof (neuronen). Recente waarnemingen, die mogelijk werden dankzij nieuwe technieken van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), doen vermoeden dat MS een diffuse aandoening is, die niet alleen gelokaliseerd is ter hoogte van de scleroseplekken.

Op het vlak van MRI trachten vele onderzoeken verbanden te leggen tussen de radiologische beelden en de klinische evolutie, in de hoop de evolutie van de ziekte beter te kunnen voorspellen. Dit is zeer belangrijk voor personen die voor het eerst te maken krijgen met een neurologisch probleem (bijvoorbeeld neuritis optica), waarvan gevreesd kan worden dat het later zal evolueren naar MS. Op deze manier zouden personen kunnen worden geïdentificeerd die in aanmerking komen voor een vroegtijdige behandeling en wordt vermeden dat personen worden behandeld die nooit MS zullen hebben of een goedaardige vorm zullen vertonen.

De studies die op dit congres werden voorgesteld, verschaffen slechts weinig nieuwe informatie over de behandeling. Niettemin wordt zowat overal ter wereld verder fundamenteel onderzoek verricht naar nieuwe moleculen die kunnen inwerken op de evolutie van MS. Het gaat hoofdzakelijk om biochemisch onderzoek en om studies die gebruik maken van het dierenmodel van MS, de experimentele allergische encefalitis (EAE). Verscheidene onderzoeken hebben betrekking op de lymfcellen die een einde moeten maken aan de overdreven immunoreacties die worden vastgesteld bij MS. Deze cellen, "regulatory cells" in het Engels, kunnen onder meer de immuunaanvalen die tot de opflakkingen leiden, voorkomen of stop-

De studies die op dit congres werden voorgesteld, verschaffen slechts weinig nieuwe informatie over de behandeling. Niettemin wordt zowat overal ter wereld verder fundamenteel onderzoek verricht naar nieuwe moleculen die kunnen inwerken op de evolutie van MS. Het gaat hoofdzakelijk om biochemisch onderzoek en om studies die gebruik maken van het dierenmodel van MS, de experimentele allergische encefalitis (EAE). Verscheidene onderzoeken hebben betrekking op de lymfcellen die een einde moeten maken aan de overdreven immunoreacties die worden vastgesteld bij MS. Deze cellen, "regulatory cells" in het Engels, kunnen onder meer de immuunaanvalen die tot de opflakkingen leiden, voorkomen of stop-

De studies die op dit congres werden voorgesteld, verschaffen slechts weinig nieuwe informatie over de behandeling. Niettemin wordt zowat overal ter wereld verder fundamenteel onderzoek verricht naar nieuwe moleculen die kunnen inwerken op de evolutie van MS. Het gaat hoofdzakelijk om biochemisch onderzoek en om studies die gebruik maken van het dierenmodel van MS, de experimentele allergische encefalitis (EAE). Verscheidene onderzoeken hebben betrekking op de lymfcellen die een einde moeten maken aan de overdreven immunoreacties die worden vastgesteld bij MS. Deze cellen, "regulatory cells" in het Engels, kunnen onder meer de immuunaanvalen die tot de opflakkingen leiden, voorkomen of stop-

pen. De vraag is alleen wanneer ze aan het werk gaan en hoe ze hun controlerende functie uitoefenen. Ze lijken chemische stoffen af te scheiden die de geactiveerde lymfocyten, die specifiek de myeline aantasten, kunnen uitschakelen.

Onlangs zijn nieuwe mechanismen ontdekt die verantwoordelijk zijn voor deze "activering". Het gaat om "kanalen" die de binnenzijde van de lymfocyten in verbinding stellen met hun omgeving. De activering leidt tot een aanzienlijke toename van de elektrische stroom die in deze kanalen circuleert. Een proteïne (ShK), onttrokken aan een zeeanemoon, blokkeert de elektrische geleiding van deze kanalen en is doeltreffend gebleken bij EAE. Deze onderzoekspiste zou dus therapeutische gevolgen kunnen hebben.

Ten slotte werd onlangs vastgesteld dat "statines", naast hun vermogen om het vetgehalte in het bloed te verminderen, ook het effect van een immunosuppressivum hebben. Dit effect is bijzonder, want het wordt uitgeoefend op de HLA-molecule. Deze molecule maakt het mogelijk de weefselgroepen te bepalen bij transplantaties en speelt ook een rol in de pathogenie van MS.

Vermoeidheid en multiple sclerose

Vermoeidheid komt vaak voor bij MS, met name bij de vormen met een lichte handicap. Ze wordt gekenmerkt door een plotseling gevoel van uitputting, meestal zonder duidelijke reden. Ze verdwijnt meestal na een korte periode van rust (15 tot 30 minuten), maar verergert als de patiënt ertegen vecht. Tot dusver heeft geen enkele behandeling tot spectaculaire resultaten geleid. Er worden nu twee nieuwe pistes onderzocht.

De eerste steunt op de hypothese van het bestaan van "kataplexie"-verschijnselen bij MS. Kataplexie is een van de twee symptomen van narcolepsie, namelijk enerzijds een plotselinge en onbedwingbare slaapaanval (narcolepsie) en anderzijds een verlies van spierspanning, vaak ten gevolge van een emotie (kataplexie).

Narcolepsie is een heel zeldzame ziekte, maar komt soms voor bij personen met MS (2 tot 6/10.000). Daarom is de hypothese geformuleerd dat een aantal neurologische symptomen van korte duur bij personen met MS, zoals krachtverlies in de benen, het gevoel van door de knieën te zakken, vallen zonder aanwijsbare reden, extreme vermoeidheid, onregelmatige gevoelsstoornissen, gezichts- of spraakproblemen enz., een bijzondere vorm van kataplexie zouden zijn. Vandaar het idee om geneesmiddelen uit te proberen die worden gebruikt bij kataplexie en die het evenwicht herstellen tussen de slaap en het wakker zijn.

Het meest recente geneesmiddel is modafinil, dat in België wordt verkocht onder de naam PROVIGIL. Tweeënzeventig personen met MS die aan een vorm

met opflakeringen en remissies lijden, kregen afwisselend, met een tussenperiode van twee weken, modafinil of placebo. Tijdens de behandeling met modafinil zeiden de patiënten dat ze zich veel fitter voelden, wat bevestigd werd door diverse tests. De bijwerkingen zijn hoofdpijn en misselijkheid. Het lijkt er dus op dat dit geneesmiddel nuttig kan zijn voor personen met MS die last hebben van vermoeidheid, maar dit vraagt nog om bevestiging.

Een studie in verband hiermee beschrijft de resultaten na toediening van een geneesmiddel dat werd ontwikkeld door een verpleegster met MS en dat onder meer cafeïne bevat. Na drie maanden voelde de behandelde groep zich minder vermoeid dan de placebogroep. Het feit dat de precieze samenstelling van dit geneesmiddel (Prokarin) geheim is gebleven, alsook een aantal omstandigheden waarin de studie is uitgevoerd, bemoeilijken de interpretatie ervan.

Een tweede piste is het verband tussen MS en het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). CVS is een complexe aandoening, gekenmerkt door vermoeidheid die niet verdwijnt door rust en die nog toeneemt door een lichamelijke inspanning of stress. Daarbij komen nog verscheidene niet specifieke symptomen, zoals krachtverlies, spierpijnen, geheugen- of concentratiestoornissen en slaperigheid. Het valt te begrijpen dat CVS in verband wordt gebracht met een aantal symptomen die optreden bij personen met MS.

CVS lijkt tamelijk vaak voor te komen en zou een grotere prevalentie hebben dan MS (200 vs 100/100.000). De meeste personen met CVS zijn vrouwen (85%), die de eerste symptomen vertonen rond de leeftijd van 30 jaar en van wie het merendeel (80%) een voortgezette opleiding heeft gevolgd. Hierdoor vertoont deze ziekte veel gelijkenis met MS.

De oorzaken van CVS zijn niet altijd gekend. Er werd gedacht aan infectieuze stoffen (onder meer virussen), stoornissen van het immuunsysteem (ongepaste afscheiding van cytokinen), hormonale afwijkingen (as hypothalamus - hypofyse - bijniere), hypotensie in verticale houding (orthostatisme) verbonden aan een functiestoornis van het sympathische zenuwstelsel, en ten slotte voedseldeficiëntie.

Een Belgisch laboratorium (RED) onderzoekt al zo'n twee-drie jaar een proteïne van klein molecuulformaat, ribonuclease L (Rnase L), waarvan de fragmentatie een abnormale molecule voortbrengt, die heel vaak verbonden is aan CVS. Deze molecule kan tot de dood van sommige cellen leiden (apoptose) en het transport van de stoffen tussen de cellen verstoren.

Voor de diagnose van CVS is een bloeddosering voorgesteld op basis van een antilichaam van Rnase L. De dosering van een celproteïne die is verbonden aan apoptose als gevolg van Rnase L en die kan worden opgespoord in het serum, maakte onlangs veel ophef nadat een artikel was verschenen in een aantal kranten.

Die lijken eruit te hebben afgeleid dat niet alleen de oorzaak van CVS, maar ook die van MS ontdekt was. Het belichten van deze biochemische afwijkingen die verbonden zijn aan CVS, is erg interessant. Het bijsturen ervan zou immers kunnen leiden tot een "behandeling" van deze ziekte, die veel ongemakken meebrengt. Wat MS betreft, zou het heel interessant zijn te kijken of deze Rnase L voorkomt bij patiënten die vaak heel vermoeid zijn. Dit zou een antwoord verschaffen op de vraag of er een gemeenschappelijke pathologie bestaat voor MS en CVS. Als er op een dag een behandeling zou komen, zou die in elk geval alleen de vermoeidheid bestrijden en niet de progressie van MS.

Tot slot merken we op dat sommige personen met MS zich minder vermoeid voelden na het innemen van hoge doses aspirine (ASA). Er werd een klinische studie uitgevoerd bij dertig patiënten. De ene helft kreeg 2 x 500 mg ASA per dag, de andere helft een placebo. Tweeënveertig procent van de patiënten die ASA kregen, voelden zich veel minder vermoeid, tegen 11% in de placebogroep. Een klinische test van de vermoeidheid bevestigde dit grote verschil. Men vermoedt dat aspirine zou inwerken op het immuunsysteem via het effect ervan op diverse hormonale en biochemische mechanismen die wellicht aan de basis liggen van de vermoeidheid.

Het probleem van de kosten/ doeltreffendheid van bèta-interferonen

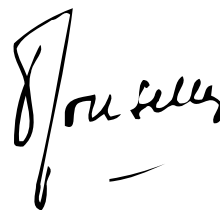
Een behandeling met bèta-IFN kost jaarlijks ongeveer 8 750 \times (350 000 BEF). In België worden zo'n 2 000 patiënten behandeld, wat het jaarlijkse bedrag ten laste van de sociale zekerheid op 17 500 000 \times (700 miljoen BEF) brengt. In vergelijking met de Britse patiënten mogen de Belgische patiënten zich gelukkig prijzen met de huidige situatie in ons land.

Het Britse ministerie van volksgezondheid (National Health Services - NHS) was van meet af aan erg terughoudend over de verhouding kosten/doeltreffendheid van bèta-IFN. Het gevolg hiervan is dat slechts 2 % van de Britse personen met MS behandeld wordt, terwijl dit percentage in de andere Europese landen oploopt tot 20 %. Een speciaal comité, het National Institute for Clinical Excellence (NICE), had eind 2000 zelfs beslist dat de geringe doeltreffendheid van bèta-IFN geen enkele terugbetaling wettigde. Dit zorgde voor hevige verontwaardiging bij de patiënten en de verenigingen die zich bezighouden met MS.

Na talloze discussies heeft de NHS beslist om jaarlijks 82,5 miljoen euro te investeren, zodat meer patiënten behandeld kunnen worden. Om in aanmerking te komen, moet de patiënt voldoen aan verschillende criteria. Voor de vorm met opflakkingen en remissies moet de patiënt minimum 18 jaar oud zijn, in de twee voorgaande jaren ten minste twee

opflakkingen gehad hebben, en nog minstens 100 meter zonder hulp kunnen stappen. De progressieve secundaire vormen komen eveneens in aanmerking, op voorwaarde dat men het jaar voordien ten minste twee ernstige opflakkingen heeft gehad en 10 meter zonder hulp kan wandelen. De verergering van de handicap tijdens de twee voorgaande jaren moet miniem zijn. Er zijn ook criteria vastgelegd om te bepalen wanneer de behandeling als ondoeltreffend moet worden beschouwd en dus moet worden stopgezet. Dit geldt voor patiënten die ondanks de behandeling twee ernstige opflakkingen hebben in één jaar tijd, progressieve secundaire vormen waarbij de handicap in 6 maanden tijd snel toeneemt, langer dan 6 maanden niet kunnen stappen, een zwangerschap of het niet verdragen van bèta-IFN. De patiënten zullen niet alleen worden onderzocht door een neuroloog om te beslissen of ze in aanmerking komen. Ze zullen ook regelmatig worden opgevolgd en de terugbetaling van de sociale zekerheid zal worden verminderd indien de behandeling weliswaar enige doeltreffendheid vertoont, maar toch niet de verwachte resultaten oplevert.

Deze beslissingen maken een einde aan de lastige situatie voor personen met MS in Engeland en zijn met opluchting onthaald. Het probleem kosten/doeltreffendheid van een MS-behandeling is vrijwel uniek in de geschiedenis van de geneesmiddelen. Voor elke andere ziekte zou een doeltreffendheid bij amper een derde van de patiënten immers geen aanleiding geven tot terugbetaling. Uiteraard dienen we rekening te houden met het feit dat er tot dusver geen enkele behandeling bestond die gunstig inwerkte op de opflakkingen op lange termijn, en in zekere mate op de progressie. De farmaceutische bedrijven namen deel aan de besprekingen en moesten hun prijzen blijkbaar verlagen. Dit vormt een specifiek probleem voor Engeland. De kleinere winstmarge die eruit voortvloeit, dreigt immers een precedent te scheppen en deze vervelende situatie voor de farmaceutische bedrijven zou hen ertoe kunnen aanzetten te verhuizen.



Dr. Richard E. Gonsette
Voorzitter

BULLETIN



De Charcot Stichting heeft volgende brochure uitgegeven:

"CHARCOT STICHTING" Belgische Studiegroep voor Multiple Sclerose

10 Vragen – 10 Antwoorden

1. **Wat is Multiple Sclerose ?**
2. **Welk is de situatie ervan in België ?**
3. **Wat is de Charcot Stichting ?**
4. **Welk is de rol van de Charcot Stichting ?**
5. **Hoe werkt de Charcot Stichting ?**
6. **Waarvan komen de fondsen ?**
7. **Waarheen gaan de toegekende fondsen ?**
8. **Hoe ver is het onderzoek gevorderd ?**
9. **Hoe zien de perspectieven voor de toekomst eruit ?**
10. **Welke hoop is er voor de toekomst ?**

Deze brochure kunt u gratis bij het secretariaat van de Charcot Stichting bekomen :
48 Huart Hamoiriaan • 1030 Brussel
Tel : 02/426 49 30 • Fax : 02/426 00 70
e-mail : charcot-foundation@cyberwork.be

Hoe kunt u actief het onderzoek op Multiple Sclerose in België ondersteunen ?

- U kunt een schenking aan de Charcot Stichting doen door geld op het rekeningnr 000-1600016-01 te storten.
- U kunt ook een legaat ten gunste van de Charcot Stichting opstellen. Spreek hiervoor met uw notaris, hij zal u kunnen adviseren.
 - Als u een feest, een plechtigheid, ... organiseert, kunt u aan uw gasten vragen om hun sympathie te tonen door een schenking aan de Charcot Stichting te doen. De lijst van de schenkers wordt u toegestuurd.

Fiskale vrijstelling (Art. 104-CIR 1992) – NN 409729483
Iedere overschrijving vanaf 30 € geeft recht op een fiskale vrijstelling.

