

NIEUWSBRIEF

NUMMER 14 - OKTOBER 2003



HET WOORD VAN DE VOORZITTER

De jaarlijkse bijeenkomst van het European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) vond van 17 tot 20 september plaats in Milaan. Er waren meer dan 3 000 deelnemers, wat erop wijst dat er steeds meer interesse is voor Multiple Sclerose (MS). Naast de behandelingen werd er enerzijds gepraat over de samenstelling van databanken waarin de medische gegevens van de patiënten gecentraliseerd worden, en anderzijds over de verhoopde vooruitgang in diagnoses en therapieën, nu het menselijke genoom volledig ontrafeld is.

Er werden al verscheidene **databanken** samengesteld op nationale of internationale schaal. De "French MS Database" bevat al 17 000 dossiers uit 34 neurologische centra. De Internationale Federatie van Multiple Sclerose verenigingen richtte het centrum Sylvia Lawry op, dat is genoemd naar de vroegere algemeen secretaris van deze federatie. Een van de hoofdactiviteiten van dit centrum is de opbouw van een internationale databank, die tot dusver al meer dan 14 000 dossiers registreerde. Het merendeel van deze dossiers zijn afkomstig van de klinische onderzoeken die farmaceutische bedrijven uitvoeren met interferonen en copaxone. Een derde databank ten slotte (de MS base) wordt gefinancierd door de "Sero Symposia International Foundation". Voor deze drie databanken wordt bij het overmaken van de gegevens natuurlijk de grootste vertrouwelijkheid in acht genomen.

Wat mogen we verwachten? In de eerste plaats een betere kennis van de frequentie, de klinische vormen, de evolutie en de prognose van de ziekte, dankzij de verzamelde genetische, klinische, radiologische en immunologische gegevens. Bijzonder interessant is dat we een preciezer beeld krijgen van de natuurlijke evolutie (zonder behandeling) van de aandoening, op basis van placebogroepen die in de klinische studies zijn opgenomen. Buiten de klinische studies met betrekking tot de primair progressieve vormen, waarvoor we nog steeds geen erkende behandeling hebben, staan de ethische comités immers erg terughoudend tegenover de opname van placebogroepen.

In de meeste landen zijn interferonen momenteel namelijk de erkende behandeling, zowel voor de secundair progressieve vormen als voor de vormen met opflakkingen en remissies.

Op **genetisch gebied** konden met steeds modernere technieken op het menselijke genoom 30 tot 40 plaatsen worden gelokaliseerd die verantwoordelijk zijn voor de werking van het immuunsysteem. Er kan dus steeds gericht onderzoek worden verricht. Anderzijds kunnen nu snel delen van genen worden geïdentificeerd die zorgen voor de aanmaak van proteïnen, metaboliëten en andere biologische stoffen. Het probleem is dat deze techniek dan een indrukwekkend aantal "plaatsen" identificeert en dat de verwerking van de gegevens bijna ondoenbaar wordt.

De filosofie van het fundamenteel onderzoek is vandaag sterk veranderd. Een onderzoeker stelt gewoonlijk een hypothese en trekt die na. Hij veronderstelt dat die proteïne een rol speelt in dat mechanisme en tracht te bepalen welk deel van een gen instaat voor de aanmaak ervan. Hij weet wat hij zoekt. In genoomanalyses daarentegen identificeert de onderzoeker "structuren" van het gen, maar weet hij niet waarmee die overeenkomen. Op die manier konden al verschillen in genoomstructuren worden vastgesteld tussen personen met MS en normale personen, maar blijft de vraag voor welk biologisch mechanisme ze verantwoordelijk zijn. De filosofie van dit soort onderzoeken is dus heel anders, vermits de onderzoeker "gaat vissen" en daarna de vis probeert te identificeren! In het Engels kreeg dit type onderzoek de naam "fishing expedition".

Zowel wat de databanken als de genoomanalyses betreft, mogen we hopen dat met deze nieuwe methoden onze diagnose-, prognose- en behandelingsmogelijkheden zullen verbeteren.

Dr. Richard E. Gonsette
Voorzitter

Bèta-interferonen

Tien jaar geleden verscheen de eerste publicatie die aantoonde dat interferonen de frequentie van de opflakkingen verminderen. In verscheidene werken wordt nu een balans gemaakt van de klinische resultaten op lange termijn. Anderzijds is nieuw onderzoek aan de gang, met de bedoeling de doeltreffendheid van de interferonen te vergroten en hun respectieve biologische werking beter te begrijpen.

Er bestaan **twee onderzoekspistes om hun klinische doeltreffendheid te verbeteren** : de doses verhogen of de beschikbaarheid op biologisch vlak vergroten. Op de vraag of de klinische doeltreffendheid toeneemt door de doses op te drijven, is er nog altijd geen definitief antwoord. Een studie heeft aangetoond dat een verdubbeling van de dosis Avonex (60 µg in plaats van 30 µg per week) geen betere resultaten opleverde. Wat Betaferon betreft (Betaseron in de Verenigde Staten), zijn verschillende onderzoeken aan de gang waarbij een dubbele dosis wordt gebruikt (500 µg in plaats van 250 µg). Er is immers vastgesteld dat patiënten die werden behandeld met een dosis van 250 µg Betaferon en die toch opflakkingen bleven vertonen, er geen meer hadden als ze 500 µg kregen. Een vooronderzoek waarbij de dosis gedurende twee maanden geleidelijk werd verhoogd bij 30 patiënten, die daarna drie maanden werden gevolgd, wees uit dat deze hogere dosis goed verdragen werd. Bij 200 patiënten die een vorm met opflakkingen en remissies vertonen, is een klinische fase III studie aan de gang, om de klinische effecten van deze beide doses te vergelijken (OPTIMS Study).

De combinatie van een interferon met de molecule waardoor het kan reageren met de immuuncellen, "receptor" genoemd, doet de concentratie van dit interferon in het bloed toenemen, doordat de vernietiging ervan wordt afgeremd. In het laboratorium leidt dit tot een toename van de biologische activiteit met bijna 80 %.

Voorafgaande klinische proeven lijken te wijzen op een goede tolerantie. Waarschijnlijk volgen er nog andere om de doeltreffendheid van deze nieuwe techniek te bevestigen.

Versillende vragen doen nog steeds veel inkt vloeien. De eerste vraag luidt of de ene bèta-interferon doeltreffender is dan de andere. In de gangbare praktijk – verschillende presentaties hebben dat trouwens bevestigd – zien wij op klinisch vlak geen merkbaar verschil in de impact van de drie thans beschikbare interferonen op de opflakkingen of de progressie van de ziekte. Twee recente studies daarentegen lokken heel wat discussie uit. De eerste toont aan dat 250 µg Betaferon om de twee dagen doeltreffender is dan 30 µg Avonex eenmaal per week, onder meer om de progressie af te remmen. Dit resultaat is des te verrassender omdat Betaferon bij het eerste klinische onderzoek slechts een marginale invloed bleek te hebben op de progressie van de ziekte. De tweede studie gaat ervan uit dat drie injecties van 44 µg Rebif per week doeltreffender zijn dan een wekelijkse injectie van 30 µg Avonex. Het is moeilijk om zich een objectieve mening te vormen over deze resultaten, die tussen de farmaceutische bedrijven felle discussies uitlokken.

Voor iemand die geen bioloog is (en dan nog), is het ook moeilijk om zich een mening te vormen over hun respectieve biologische activiteiten. Een onderzoek dat de biologische activiteiten van de verschillende interferonen toetst aan eenzelfde test, toont immers aan dat ze afwijken van wat in de bijsluiters van de firma's vermeld staat. De reële biologische werking van Avonex is 7,7 % hoger en die van Betaferon 65 % hoger. Bij Rebif daarentegen is ze 37,5 % lager. Deze afwijkingen lijken echter geen verklaring te kunnen vormen voor eventuele verschillen in de klinische werking. Een twee jaar durend onderzoek op 2 000 patiënten, waarbij de ene groep Avonex krijgt en de andere Betaferon, zal misschien meer inzicht verschaffen in de respectieve doeltreffendheid van beide stoffen.

Klinische Studie "ASIIMS" :

"association of inosine and interferon beta in multiple sclerosis"

Waarom een klinische studie ondersteunen ?

De organisatie van een klinische studie inzake MS is immers een risicovolle, complexe, minutieuze en geldverslindende onderneming.

De kosten voor een klinische studie in fase III liggen altijd zeer hoog. De opvolging op medisch en biologisch vlak (MRI-kosten dus nog niet meegerekend), de kosten voor het geneesmiddel en voor het placebo, voor de instandhouding van een administratief team om in te staan voor het goede verloop van de studie, de kosten voor de statistische interpretatie van de resultaten, enz...vertegenwoordigt een kostprijs van ongeveer 3 000 € per patiënt en per jaar. Een klinische studie duurt tenminste drie jaar.

Niet te vergeten is dat de termijn tussen de eerste positieve studie in fase I en het ogenblik wanneer het geneesmiddel als een werkelijke behandeling erkend wordt, zeer lang kan zijn. In het geval van IFNβ waren twaalf jaar nodig (van 1981 tot 1993) om het geneesmiddel op punt te stellen.

De IFNβ, de copaxone en de mitoxantrone zijn tegenwoordig de enige behandelingen waarvan de werkzaamheid erkend is maar hun werkzaamheid is alleen maar gedeeltelijk en deze geneesmiddelen kunnen enkel bij sommige patiënten gebruikt worden. Om die redenen moeten we er dan ook andere uitvinden, die werkzamer en minder dwingend zullen zijn.

Copaxone

Interessante studies met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) tonen aan dat Copaxone niet alleen de axonen beschermt, maar ook de beschadigde herstelt. Het product zou dus tegelijk een neurobeschermend en een neurotrofisch effect hebben, wat niet zo duidelijk is aangetoond voor de bèta-interferonen. Toch lijken er in de gangbare praktijk, en volgens verschillende presentaties, geen grote verschillen tussen Copaxone en bèta-interferonen te zijn wat betreft hun impact op zowel de opflakkingen als de progressie van de ziekte. Momenteel is een onderzoek aan de gang bij 3 000 patiënten die worden behandeld met ofwel Copaxone, ofwel Betaferon.

Bij deze gelegenheid merken we op dat de firma's in hun onderzoeken een steeds groter aantal patiënten opnemen. Aan de studie met Copaxone langs orale weg namen 1 300 patiënten deel, en aan die bij de primair progressieve vormen 900. Dit lijkt niet altijd redelijk, vooral wanneer de beschikbare wetenschappelijke gegevens doen vrezen voor een negatief resultaat, wat bij deze twee laatste onderzoeken het geval was.

Andere therapeutische vooruitzichten

Lymfocyten verkeer

De moleculen die de passage van de lymfocyten (cellen die de zenuwschede aantasten) doorheen de hersenhaarvaten vergemakkelijken, lijken een interessant onderzoeksterrein. Een ervan, gecommmercialiseerd onder de naam Antegren, bleek al bijzonder doeltreffend om het aantal opflakkingen en de op MRI actieve letsels te verminderen. Er is een belangrijke studie aan de gang bij 941 patiënten die een vorm met opflakkingen en remissies hebben. Gedurende tweeënhalve jaar krijgen zij elke maand een intraveneuze injectie. Een aantal patiënten zijn al ruim een jaar onder behandeling en de tolerantie lijkt aanvaardbaar.

Andere moleculen die dezelfde functies vervullen (zoals MMP-9, een matrix metalloproteïnase, of osteopontin) komen eveneens in aanmerking voor klinisch onderzoek.

Cannabis

Cannabis lijkt aan een sterke comeback bezig. Terwijl de resultaten van vorige studies geen duidelijk beeld gaven van het reële belang van cannabis bij MS, werden verschillende resultaten voorgesteld die zijn verkregen met synthetische derivaten van cannabis. De meeste ervan wijzen op een gunstig effect op de spierkrampen, de pijn, de vermoeidheid, het humeur en de cognitieve functies. De afgeleide producten die geen ongewenste bijwerkingen hebben, zullen allicht binnenkort beschikbaar zijn.

Hormonenbehandeling

Het is geweten dat de opflakkingen tijdens de twee laatste kwartalen van de zwangerschap minder frequent zijn, maar na de bevalling soms weer toenemen.

Dit houdt verband met veranderingen van het hormonen- en immuunsysteem. Het wordt steeds duidelijker dat er tussen beide een wisselwerking is. Anderzijds blijken vrouwelijke hormonen een beschermend effect te hebben bij experimentele allergische encefalitis, het dierenmodel van MS. Het is aangetoond dat de orale toediening van 8 mg Oestriol per dag dezelfde hormonale effecten heeft als die tijdens de zesde maand van de zwangerschap. Binnenkort is een klinische studie gepland die gebruik maakt van dit therapeutische schema. Een andere studie bevestigt dat de zwangerschap op lange termijn geen ongunstige invloed heeft op de opflakkingen en de progressie. Dit gold zowel voor vrouwen die al heel jong MS hebben gekregen als voor degenen die de ziekte later hebben ontwikkeld. Ten slotte zou de toename van de opflakkingen kunnen worden voorkomen door na de bevalling gedurende enkele maanden methylprednisolone toe te dienen langs veneuze weg.

CAMPATH-1H

Een van de belangrijkste bijdragen van deze bijeenkomst is wellicht de bekendmaking van de resultaten van de klinische studie met Campath-1H in de vormen met opflakkingen en remissies.

Campath-1H is een specifieke immunosuppressor. Hij vernietigt op selectieve wijze bijna alle lymfocyten. Studies bij de progressieve vormen toonden aan dat Campath-1H de opflakkingen en de op MRI actieve letsels doet verdwijnen, maar nauwelijks invloed heeft op de progressie. We krijgen hier opnieuw te maken met het fundamentele probleem van de behandeling van MS, namelijk dat het gemakkelijker is om de eerste opflakkingen van de ziekte af te remmen dan de handicap die kenmerkend is voor de progressieve fase.

Onderzoekers denken al lang dat als we fors zouden kunnen inwerken op de ziekte in haar prille stadium, we dan wellicht de handicap gevoelig zouden kunnen vertragen. Alleen immunosuppressoren zijn in staat om de ziekte te "blokkeren", maar helaas hebben ze allemaal belangrijke neveneffecten. Daarom wordt geaarzeld om ze te gebruiken bij jonge patiënten. Campath-1H wordt weliswaar vrij goed verdragen, maar leidt bij 30% van de behandelde patiënten tot een auto-immune schildklierandoening.

Engelse onderzoekers namen het initiatief om patiënten met Campath-1H te behandelen zodra de eerste opflakkingen er waren, en volgden hen drie jaar lang. De resultaten zijn spectaculair: naast het feit dat de patiënten geen opflakkingen meer hadden, was hun toestand na drie jaar niet verslechterd, en bij de meesten zelfs verbeterd. Deze resultaten bevestigen dus dat het belangrijk is om snel en krachtig in te werken op de ziekte en om immunosuppressoren met lage toxiciteit te ontwikkelen, die bij patiënten met een geringe handicap gebruikt kunnen worden.

Nieuw gul initiatief om het onderzoek naar MS te ondersteunen :

Teneinde fondsen te winnen bestemd voor het lopende klinisch onderzoek, organiseert Ideology een concert in samenwerking met het vocaal en instrumentaal ensemble Cadenza :

**"De Messiah" van G.-F. Haendel
in de Miniemenkerk te 1000 Brussel
op vrijdag 5 december 2003 om 20u30**

Indien u plaatsen wenst te reserveren voor deze avond, kunt u onderstaande strook gebruiken :

Gelieve deze strook te sturen naar volgend reservatieadres, voor 20 november 2003

Ideology
Huart Hamoiriaan 48 • 1030 Brussel
Tel. 02 242 05 10 • Fax 02 242 66 04

Prijs	18 €	25 €	Totaal *
AantalPlaatsenPlaatsenPlaatsen
Totaalbedrag€€€

* Tickets van reservaties ontvangen na 20/11/03 zullen te uwer beschikking liggen aan het onthaal.

De tickets mogen opgestuurd worden naar onderstaand adres,
na ontvangst van het totaal bedrag gestort op rekening van Ideology : 001-3810345-67
Mededeling : Avond Haendel/Charcot Stichting

Naam :

Adres :

Tel :

Naam van de titularis van de rekening :

Indien het u onmogelijk is om aan deze avond deel te nemen, maar u toch het onderzoek naar MS wenst te steunen, kunt u een gift doen op rekening nummer 000-1600016-01 van de Charcot Stichting. Waarvoor onze dank.

Indien u, particulier, vereniging, firma, de Charcot Stichting ook wenst te steunen door een evenement te organiseren ten voordele van het onderzoek dat zij financiert, aarzel niet ons te contacteren,

telefonisch op het nummer **02/426 49 30** of per e-mail : **info@charcot-stichting.org**

Uw steun is zeer waardevol voor ons !

Charcot Stichting vzw

Secretariaat - Maatschappelijke zetel
Huart Hamoiriaan 48 • 1030 Brussel

Tel 02/426.49.30 • Fax 02/426.00.70 • info@charcot-stichting.org • <http://www.charcot-stichting.org>