

NIEUWSBRIEF

NUMMER 15 - JUNI 2004



HET WOORD VAN DE VOORZITTER

De voorbije jaren verbeterde de kennis van de immunemechanismen die betrokken zijn bij de evolutie van MS en een grote invloed kunnen hebben op het zoeken van nieuwe behandelingen.

Tot dusver werd aangenomen dat vooral de zogenaamde "helper"- of "CD4"-lymfocyten aan de basis liggen van de letsels die door de ziekte veroorzaakt worden. Lymfocyten worden onderverdeeld in T-lymfocyten en B-lymfocyten met behulp van "markers", in het Engels "clone determinant" (CD) genoemd. Bij de T-lymfocyten maken we dan weer een onderscheid tussen T CD4-lymfocyten (die de immunereacties stimuleren) en T CD8-lymfocyten. Die worden op hun beurt onderverdeeld in "regulatory T cells" (die de immuniteit afremmen) en in "cytotoxische" T-lymfocyten (CTL) die andere cellen kunnen vernietigen.

De T-lymfocyten zijn verantwoordelijk voor de immunemechanismen waarbij cellen betrokken zijn (celimmuniteit), terwijl de B-lymfocyten aan de basis liggen van de immunemechanismen waarbij vooral chemische stoffen (antilichamen, cytokinen, enz...) werkzaam zijn, humorale immuniteit genoemd.

Er werd altijd aangenomen dat bij MS vrijwel alleen de celimmuniteit betrokken was. Recent onderzoek toont aan dat ook de humorale immuniteit, onder meer de B-lymfocyten, een belangrijke rol speelt, met name in de progressieve fase. Ze zouden optreden in de "vicieuze cirkel" tijdens dewelke de immunereacties zichzelf in stand houden, zonder de tussenkomst van een externe stimulus. Deze vicieuze cirkel zou aanleiding geven tot de overgang van de fase met opflakeringen en remissies naar de progressieve fase. Ter ondersteuning van deze hypothese melden we dat een vernietiging van de B-lymfocyten door monoklonale antilichamen (Rituximab) of een immunosuppressor (Mitoxantrone) de progressie van de handicap afremt. Uit recente studies is gebleken dat de CD8-lymfocyten eveneens een belangrijke rol spelen, zowel degene die de immuniteit afremmen (regulatory cells) als de cytotoxische lymfocyten (CTL). Men heeft kunnen aantonen dat de CTL de zenuwcellen (neuronen) kunnen vernietigen die de grijze substantie (cortex) vormen en aan de basis liggen van de impuls die door de zenuwen (axonen) wordt overgebracht. MRI laat zien dat letsels van de cortex vaker voorkomen dan werd gedacht. Wellicht zijn ze verantwoordelijk voor de cognitieve stoornissen bij sommige patiënten. Tot voor kort werden de symptomen van MS toeges-

chreven aan de vernietiging van het omhulsel rond de zenuwen (myeline). We weten al enkele jaren dat de zenuwen zelf (axonen) vanaf het begin van de ziekte "doorgesneden" worden. Deze letsels resulteren niet alleen uit ontstekingen die verbonden zijn aan de immunereacties, maar ook uit het vrijkomen van "vrije radicalen", die aan de basis liggen van de oxidatieve toxiciteit. Deze recente vaststellingen effenen het pad voor nieuwe therapeutische perspectieven.

Momenteel wordt immers gedacht dat MS in de fase met opflakeringen en remissies vooral een "ontstekingsziekte" is, die tijdens de progressieve fase "degeneratief" wordt. Dit nieuwe concept geeft aanleiding tot klinisch onderzoek, zoals preventie door antioxidantia van de letsels van de axonen die worden veroorzaakt door de oxidatieve toxiciteit, of de vrijwaring van de neuronnen door geneesmiddelen met anticholinergische werking (Riluzole) die ook worden gebruikt bij degeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en de amyotrofische laterale sclerose. Een klinische studie met een antioxidans (inosine) is momenteel aan de gang in België (ASIIMS trial).

Vandaag zijn in dit onderzoek de helft van de patiënten opgenomen die nodig zijn voor een statistisch significante beoordeling. Interessant zijn de onlangs bekendgemaakte resultaten van een ander onderzoek met inosine bij 30 patiënten gedurende twee jaar. In dit open onderzoek (zonder placebo) werd geen enkel intolerantieprobleem gemeld. De patiënten die werden behandeld met inosine, leken gunstiger te evolueren dan een groep patiënten die geen behandeling kregen. Door het ontbreken van een placebogroep kan echter geen enkele wetenschappelijk geldige conclusie worden getrokken. We onthouden evenwel dat de tolerantie aanvaardbaar is en dat de resultaten van dit open onderzoek in de goede richting gaan. Ze bevestigen op die manier het nut van de "ASIIMS trial", een onderzoek dat voldoet aan de wetenschappelijke criteria die thans gelden om te kunnen oordelen over de eventuele doeltreffendheid.

Dr. Richard E. Gonsette
Voorzitter

Stoornissen van de cognitieve functies

Er werden twee substanties onderzocht voor het verbeteren van de geheugen- en aandachtsstoornissen die bij MS-patiënten vaak worden waargenomen. Modafinil werkt in op enkele chemische mediators (monoaminen) die verantwoordelijk zijn voor het ontwakken. Een onderzoek bij 30 patiënten die hun cognitieve functies ondanks een behandeling met Avonex zagen verslechteren, bracht al na 2 maanden behandeling enige verbetering aan het licht. We dienen erop te wijzen dat Modafinil ook wordt gebruikt om vermoeidheid tegen te gaan. Er werd zonet aangetoond dat vermoeidheid vooral optreedt bij patiënten met een gestoorde waak-slaapcyclus, wat met name leidt tot inslaapproblemen en slaperigheid overdag. Dat Modafinil bij sommige patiënten een heilzaam effect heeft op zowel de cognitieve functies als de vermoeidheid, zou dus te maken kunnen hebben met het feit dat dit product de patiënten overdag beter "wakker" houdt.

Therapeutische tests met nieuwe substanties

Een behandeling met twee **antibiotica** (Rifampicine en Azithromycine) tegen Chlamydia pneumoniae (waarvan vermoed wordt dat het MS veroorzaakt) bij 4 patiënten die antilichamen hadden in het cerebrospinale vocht, deed ze bij 3 van hen verdwijnen. Zoals de zaken er nu voorstaan, geeft dit onderzoek geen informatie over een eventueel voordeel op klinisch vlak.

Alpha Lipoic Zuur (ALA) is een doeltreffende antioxidant bij experimentele allergische encefalitis. Het lijkt te werken door het afremmen van een metalloproteïnase (MMP-9) die een rol speelt bij de geleiding van de lymfocyten door de hersencapillairen. Een onderzoek bij 30 patiënten, met inbegrip van een placebogroep, bevestigde dat ALA de werking van MMP-9 vermindert en dat de tolerantie, afgezien van enkele maag-darmstoornissen, aanvaardbaar is. Er werd geen enkele klinische of MRI-parameter onderzocht waarmee de eventuele doeltreffendheid kan worden ingeschat.

Laquinimod is een nieuwe immunomodulator die oraal kan worden ingenomen. Een onderzoek tegen placebo bij 209 patiënten toonde aan dat doses van 0.1 mg en 0.3 mg de in MRI actieve letsels met respectievelijk 28% en 44% verminderden. Er werd evenwel geen enkele verbetering vastgesteld met betrekking tot de opflakkingen of de progressie van de handicap.

Op basis van het resultaat van het klinische onderzoek met **Natalizumab** (Antegren) tijdens het eerste jaar, zal de firma Biogen bij de bevoegde instanties in de Verenigde Staten en Europa een registratiedossier indienen, met het oog op de erkenning van dit geneesmiddel als officiële behandeling van MS. Antegren is een monoklonaal antilichaam, dat gericht

is tegen een van de moleculen die de geleiding van de lymfocyten van het bloed naar het hersenweefsel ter hoogte van de plekken vergemakkelijken.

Voorafgaande onderzoeken wijzen op de doeltreffende vermindering van de actieve hersenletsels (die een contrastproduct capteren in magnetische resonantie) en van de frequentie van de opflakkingen. De farmaceutische firma merkt wel op dat deze erkenning op de helling kan komen te staan omwille van de tolerantie, of omdat de doeltreffendheid onvoldoende bewezen is, waardoor bijkomende onderzoeken nodig zijn.

Effecten van immunomodulators op lange termijn

Versillende onderzoeken zijn gewijd aan de werking van IFN β op lange termijn bij de vormen met opflakkingen en remissies. Wat Rebif betreft, werden 68 % van de patiënten die zijn opgenomen in het oorspronkelijke klinische onderzoek bij vormen met opflakkingen en remissies (PRIMS), gedurende 8 jaar gevolgd. De patiënten die deze behandeling blijven genieten, zijn degenen die vroegtijdig en van bij het begin met een hoge dosis (44 μ g) zijn behandeld.

Wat Copaxone betreft, blijkt uit een evaluatie na 10 jaar dat bij de patiënten die hun behandeling regelmatig gevolgd hebben en dat blijven doen (48%), de evolutie van de handicap 4 jaar lang gestabiliseerd is en daarna langzaam gevorderd is. Bij degenen die de behandeling hebben stopgezet, verliep de progressie echter sneller. Copaxone lijkt dus een gunstige invloed te hebben op de progressie van MS.

IFN β worden eveneens voorgeschreven om meer tijd te laten verlopen tussen de allereerste symptomen (monosymptomatische vormen) en de bevestiging van de diagnose bij een tweede opflakking. De resultaten van het onderzoek met Avonex op lange termijn tonen aan dat in de groep die van bij het begin behandeld werd, 36% van de patiënten hun diagnose na 5 jaar bevestigd zagen, tegen 48% in de placebogroep die gemiddeld tweeënhalve jaar na de eerste symptomen behandeld werd. Hiermee is dus bevestigd dat het belangrijk is om de patiënten snel te behandelen.

Versillende onderzoeken proberen de optimale dosis toe te dienen IFN te bepalen. Na 4 jaar vergelijkend onderzoek van twee doses Avonex (30 μ g vs 60 μ g) blijkt er nog steeds geen verschil te zijn qua klinische doeltreffendheid. Een klinisch onderzoek betreffende de invloed van twee verschillende doses Rebif (22 μ g – 44 μ g) op de omvang van de hersenletsels in magnetische resonantie, toont aan dat alleen de hoge dosis de uitbreiding van de letsels beduidend afremt.

We wijzen op het onderzoek met Betaferon dat momenteel loopt bij een grote groep patiënten (2100) en waarin de klinische winst van de thans gebruikte

dosis (250 µg) wordt vergeleken met een dubbele dosis (500 µg). In een soortgelijke studie benadrukken de onderzoekers dat het belangrijk is de dosis geleidelijk te verhogen, om intolerantie te vermijden.

Onlangs zijn twee ramingen gepubliceerd van de doeltreffendheid van IFN bij de secundair progressieve vormen. In het eerste geval leverde 22 µg Rebif per week gedurende 3 jaar geen enkele winst op. In het tweede geval ging het om de inschatting na 8 jaar van de klinische winst die werd vastgesteld in het Europese onderzoek met Betaferon. 58% van de patiënten die oorspronkelijk in het onderzoek zaten, kon men terugzien. Daarbij bleek dat de gunstige invloed op de voortgang lijkt aan te houden. Dit onderzoek is trouwens het enige waarbij een lichte winst in de secundair progressieve vormen aan het licht kwam.

Het onderzoek met Copaxone bij 943 patiënten die van bij het begin een progressieve vorm vertoonden, werd wegens de geringe doeltreffendheid onderbroken. Een retrospectieve analyse van de resultaten lijkt evenwel op een lichte winst te wijzen bij patiënten van het mannelijke geslacht en bij degenen bij wie de ziekte snel vorderde.

Om het ongemak van de toediening van IFN β via injectie te omzeilen, wordt momenteel een formulering langs nasale weg onderzocht. Ze lijkt goed verdragen te worden, maar in vergelijking met de intramusculaire weg is slechts 20% van de dosis beschikbaar op het vlak van de activiteit.

Nieuwe technieken van genanalyses

De nieuwe technieken waarmee alle genen in het DNA gelijktijdig aan het licht kunnen worden gebracht, leveren eerste resultaten op bij MS. Zo konden afwijkingen aan de genen worden vastgesteld met betrekking tot de differentiatie van de B-lymfocyten, de oxidatieve toxiciteit en de remyelinisatie. Over de precieze functie van de meeste genen die op die manier zichtbaar worden, is echter nog niets geweten. Bij deze onderzoeken werden ook uitgesproken verschillen vastgesteld tussen MS-patiënten en normale personen. Hopelijk kunnen deze verschillen ooit worden gebruikt om vroeger een diagnose te kunnen stellen of om de activiteitsgraad van de ziekte in te schatten. We merken op dat deze nieuwe technieken hebben aangetoond dat de werking van verschillende genen, waarvan er sommige de aanzet geven tot de ontstekingsprocessen, verandert bij de toediening van IFN β (Avonex). Wanneer we ten slotte de functie zullen kunnen bepalen van de genen die MS-patiënten onderscheiden van normale mensen, zal wellicht het pad worden geëffend voor nieuwe therapieën.

Caprivax

Caprivax (Aimspro) is een vaccin dat in de jaren '90 in Kenia werd ontwikkeld voor de bestrijding van besmettelijke pleuropneumonie bij geiten. Na het inspuiten van diverse antigenen ontwikkelen de geiten polyklo-

nale antilichamen die verschillende ziekteverwekkers neutraliseren. Dit product trok eerst de aandacht van de medische wereld als eventuele behandeling van aids. De geiten ontwikkelen immers geen aids, en hun serum bevat antilichamen die in laboratoriumproeven bleken te verhinderen dat het HIV-virus de cellen aantast. In 1996 werd een eerste klinisch onderzoek door de FDA afgewezen omdat geen informatie werd versprekt over de tolerantie van dit product. Onlangs stelde een Engelse onderzoeker vast dat de doeltreffendheid van Caprivax bij aids ontoereikend is om andere onderzoeken te wettigen. Hij merkte wel dat het vaccin heel krachtige ontstekingwerende eigenschappen had. Hij behandelde dus patiënten met twee auto-immuunziekten waarbij de ontstekingsreacties een belangrijke rol spelen: reumatische artritis en MS. Wat MS betreft, zouden spectaculaire resultaten zijn opgetekend in een groep van 130 open behandelde patiënten. Deze resultaten vonden in de media grote weerklank omdat een van de behandelde patiënten tot een erg bekende groep Amerikaanse zangers behoorde.

De laboratoria Daval International Ltd ontwikkelden een nieuw procédé waarmee de productie sneller en goedkoper kan gaan. Momenteel lopen er drie blinde, gerandomiseerde klinische onderzoeken met een placebogroep. Wellicht zullen die een beeld geven van het precieze belang van deze nieuwe behandeling. Voorlopig kunnen we ons moeilijk een oordeel vormen, temeer daar bij ons weten geen enkele dierenproef met Caprivax is gebeurd in het experimentele model van MS. Dit vaccin lijkt geen tolerantieproblemen te stellen. De patiënten die in deze onderzoeken worden opgenomen, moeten een secundair progressieve vorm hebben, kunnen stappen en hun handicap moet tijdens het afgelopen jaar verergerd zijn. Het product wordt gedurende minimum 6 maanden elke week langs intramusculaire weg toegediend. De resultaten zouden eind 2004 bekend moeten zijn.

Enkele lopende therapeutische combinaties

Sommige patiënten reageren niet op de behandelingen met IFN β of Copaxone. In dat geval worden ze gecombineerd met andere geneesmiddelen, meestal immunosuppressoren, om de doeltreffendheid te verhogen.

Onder deze klinische onderzoeken vermelden we:

- daclizumab (Zenapax), een monoklonaal antilichaam dat is gericht tegen de membraanreceptor van interleukine 2, een cytokine dat betrokken is bij de activering van de lymfocyten.
- mitoxantrone, de enige immunosuppressor die is erkend als behandeling van MS.
- azathioprine, een minder agressieve, maar vrij goed verdragen immunosuppressor.
- mycofenolaat mofetil, een nieuwe, beter verdragen en actievere formulering van azathioprine.

- methotrexaat, een immunosuppressor die vooral wordt gebruikt bij reumatische artritis. We merken op dat een recente lezing van de literatuur ons leert dat deze stof niet doeltreffend is bij MS.
- fludarabine, een immunosuppressor die wordt gebruikt bij de behandeling van chronische lymfoïde leukemieën. Hij was tot op heden nooit gebruikt bij MS en evenmin onderzocht bij EAE.

Al deze onderzoeken gebeuren bij een beperkt aantal patiënten (15 tot 30), die maximaal één jaar geobserveerd worden. De meesten vertonen een zekere positieve reactie, die zich vertaalt in minder frequente opflakkingen en in een tragere progressie van de handicap. We merken ook een duidelijke invloed op de plekken die actief zijn in MRI. Het vervelende is dat deze stoffen op lange termijn erg toxisch zijn, waardoor ze niet gedurende lange tijd gebruikt kunnen worden.

Nieuwe therapeutische tests bij experimentele allergische encefalitis

Onlangs werden diverse substanties onderzocht bij EAE, die ooit zouden kunnen leiden tot een behandeling van MS:

- "Citicoline" bestaat uit twee essentiële voedingsstoffen : choline en cytidine. Ze stimuleert de synthese van de fosfolipiden die betrokken zijn bij de herstelling van de celmembranen. Citicoline is tevens een antioxidans en zou een neurobeschermend effect hebben. Er werd mee geëxperimenteerd bij de ziekte van Alzheimer.
- "OCH" is een synthetische antagonist, gericht tegen de "dodende" T-lymfocyten (NKT cells) die de neuronen vernietigen.

- "BBIC" is een sojaboonextract met remmend effect op de proteasen, stoffen die de proteïnen vernietigen.
- "CD200" is een molecule die de activiteit vermindert van een membraanreceptor van de macrofagen (CD200R) en ze dus minder agressief maakt ten overstaan van de zenuwschede.
- "Erythropoietine" wordt gebruikt om de aanmaak van rode bloedlichaampjes te stimuleren. Er blijft onduidelijkheid bestaan over de mechanismen die deze stof doeltreffend maken bij EAE.
- "BHT-4103" is een synthetische polypeptide die wordt geproduceerd volgens het principe van Copaxone, op basis van aminozuren die in het basische myeline-eiwit zitten. Ze lijkt dezelfde werkingsmechanismen te hebben als Copaxone. Ze is eenvoudiger aan te maken en de chemische samenstelling is bekend (in tegenstelling tot die van Copaxone!).
- Hydroxychloroquine is een derivaat van quinine, dat al lang wordt gebruikt bij malaria. De ontstekingswerende eigenschappen werden onlangs aangetoond en men onderzocht de doeltreffendheid bij een aantal immuunziekten.

Al deze stoffen hebben ervoor gezorgd dat EAE kan worden voorkomen en dat de daaraan verbonden ontstekingsreacties sterk afnemen. Helaas gebeurt het al te vaak dat een geneesmiddel met spectaculaire resultaten bij EAE niet doeltreffend blijkt bij MS!

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

- U kunt **een schenking** aan de Charcot Stichting doen door geld te storten op het rekeningnummer **000-1600016-01**.
- U kunt ook **een legaat** ten gunste van de Charcot Stichting opstellen. Spreek hierover met uw notaris, hij zal u kunnen adviseren.
- U kunt de **speelkaarten** van de Charcot Stichting kopen door middel van bijgevoegde bon. Deze speelkaarten zullen eveneens te koop zijn bij sommige apothekers tijdens de maanden juni en juli.
- 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 schenkers wordt u dan toegestuurd.

Fiskale vrijstelling (art. 104-CIR 1992) – NN 409729483
Elke schenking van 30 € of meer geeft recht op een fiscale vrijstelling.

Secretariaat

48 Huart Hamoiriaan • 1030 Brussel

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

SPEEL TEGEN MULTIPLE SCLEROSE

Samen met onze tekenaars, steun het wetenschappelijk onderzoek



De Charcot Stichting heeft een exclusief kaartspel uitgegeven. Het werd ontworpen dankzij het talent en de vrijgevigheid van onze beste striptekenaars. Doe zoals zij : verleen actieve steun aan het wetenschappelijk onderzoek inzake multiple sclerose. Het kaartspel wordt aan onderstaand tarief verkocht (verzendingskosten inbegrepen) :

- 1 spel 7,00 €
- 2 spellen 12,00 €
- 3 spellen 17,00 €
- 6 spellen 33,00 €

Indien u andere hoeveelheden wenst te bestellen, kan u ons bellen op nr 02/426.49.30

Believe onderstaand strookje te gebruiken voor uw bestelling en het overschrijvingsformulier voor de betaling. Van harte dank!

Bestelbon, terug te zenden

- per post aan : Charcot Stichting - Secretariaat Huart-Hamoirlaan, 48 • 1030 Brussel
- per fax : 02/426.00.70
- per e-mail : info@charcot-stichting.org

Naam Voornaam.....
 Adres.....
 Postcode Plaats

E-mail.....

Bestel kaartspel(len)

En ik stort€ op het rekeningnr 000-1600016-01 van de Charcot Stichting • Huart-Hamoirlaan 48, 1030 Brussel.

Datum Handtekening

Uw bestelling wordt opgestuurd bij ontvangst van de betaling.

KOPIE CLIENT

bedrag in letters

memodatum bedrag in EUR

rekening opdrachtgever

rekening begunstigde
 000-1600016-01

naam begunstigde
 ASBL GR BEL ET SCLER

1030 BRUSSEL

mededeling

datum afgifte

EURO

EURO

handtekening(en)

datum ondertekening

OVERSCHRIJVING OF STORTING

Bij manuele invulling, één zwart (of blauw) karakter per vakje

Niet ter betaling aanvaarden

memodatum (facultatief) (enkel voor uitvoering in de toekomst)

bedrag EUR CENT

rekening opdrachtgever

rekening begunstigde
 0 0 0 1 6 0 0 0 1 6 0 1

naam en adres opdrachtgever

naam en adres begunstigde
 ASBL GR BEL ET SCLEROSE EN
 STUD GR MULTIPLE SKLERO
 HUART HAMOIRLAAN 48

1030 BRUSSEL

mededeling (in HOOFDLETTERS)

. . . k a a r t s p e l (l e n)

C h a r c o t S t i c h t i n g

Hieronder niets schrijven