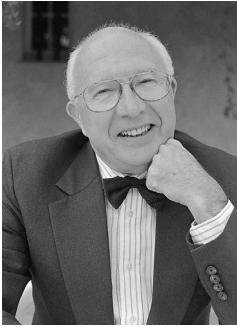


NIEUWSBRIEF

NUMMER 16 - NOVEMBER 2004



HET WOORD VAN DE VOORZITTER

Het twintigste congres van het European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) vond begin oktober 2004 plaats in Wenen. Er werd belangrijke informatie verstrekt over verschillende aspecten, in het bijzonder over de aard van de pathologische mechanismen die optreden bij multiple sclerose (MS), alsook over het belang van hun respectieve rol, afhankelijk van de diverse klinische vormen van de ziekte. Deze gegevens bevestigen onze mening dat MS bij de meeste patiënten eerst een ontstekingsziekte en vervolgens een degeneratieve aandoening is. Deze nieuwe inzichten zullen zeker aanleiding geven tot therapeutische onderzoeken, die meer bepaald als doel hebben de progressie van de handicap af te remmen.

Verschiede presentaties waren gewijd aan de primair progressieve vorm (PP-vorm) van MS, waarvan de pathologische mechanismen nog steeds moeilijk te doorgronden zijn en de behandeling teleurstellende resultaten oplevert. Deze PP-vorm evolueert anders. Ze begint later dan de vormen met opflakkingen en remissies, is gelijk verdeeld tussen mannen en vrouwen, wordt meestal gekenmerkt door gangstoornissen en vertoont in principe geen opflakkingen. Bij een gering percentage van de PP-vormen doet zich op een of ander moment wel een geïsoleerde opflakking voor.

Wat de pathologische mechanismen betreft, blijkt dat de PP-vorm niet gepaard gaat met een gestoorde permeabiliteit van de hersenvaten en dat de ontstekingsverschijnselen zich voordoen, maar anders gelokaliseerd zijn en meer gekenmerkt worden door een activering van de macrofagen dan door een lymfocyttaire infiltratie. Ten slotte hebben de immunologische mechanismen vooral betrekking op de humorale immuniteit (antistoffen) en in mindere mate op de cellulaire immuniteit.

De hersenletsels treffen op diffuse wijze de witte stof en tevens het oppervlak van de hersenschors.

Letzels van de axonen zijn minder frequent dan bij de secundair progressieve vormen, maar veel meer uitgesproken dan bij de vormen met opflakkingen en remissies.

Er wordt nu aangenomen dat de PP-vorm geen ziekte is die losstaat van MS, maar dat ze er een bijzondere klinische uiting van vormt.

We kennen de mislukkingen waarop de behandeling met interferonen, Copaxone en Mitoxantrone is uitgedraaid. Toch lijken sommige patiënten gereageerd te hebben, wat vrij bemoedigend is. Via een onderzoek van de klinische kenmerken van de patiënten die gereageerd hebben (geslacht, snelle of trage progressie, optreden van eventuele opflakkingen) en van een aantal paraklinische criteria (MRI-actieve letsels, weefseltypering, biologische anomalieën), zullen de patiënten wellicht beter geselecteerd kunnen worden voor toekomstige studies. Anderzijds zouden deze therapeutische proeven moeten gebeuren met neurobeschermende in plaats van met ontstekingswerende middelen.

Dit congres leverde weinig nieuwe gegevens op over diverse belangrijke klinische studies, die pas in 2005 of zelfs 2006 beëindigd zullen zijn.

Ook al viel er geen spectaculair nieuws te rapen over de behandeling, toch heeft het onderzoek een grote stap vooruit gezet in onze kennis van de mechanismen die leiden tot de toename van de handicap. Deze inzichten zullen zeker aanleiding geven tot nieuwe klinische studies met neurobeschermende stoffen, zodat in de nabije toekomst de progressie van de handicap hopelijk doeltreffender zal kunnen worden afgeremd.

Dr. Richard E. Gonsette
Voorzitter

Nieuwe therapeutische vooruitzichten

Een aantal projecten die tijdens het congres van het ECTRIMS werden voorgesteld, bieden zeker nieuwe therapeutische perspectieven aan ons onderzoek, in de hoop de – tot nu toe onvermijdelijke – progressie van de handicap eindelijk te kunnen afremmen. De stelling dat MS zich ontwikkelt in twee opeenvolgende fasen, vond niet alleen ingang op klinisch vlak (opflakeringen en remissies gevolgd door langzame progressie), maar vooral wat de pathologische mechanismen betreft.

De eerste fase wordt gekenmerkt door ontstekingsverschijnselen die worden veroorzaakt door de immuunreacties die aan de basis liggen van de ziekte. Deze ontstekingsprocessen zijn momenteel goed gekend. Ze vormen samen de “inflammatoire cascade”, waarbij de “gesensibiliseerde” lymfocyten buiten het centrale zenuwstelsel de hersencapillairen passeren en in het centrale weefsel een (tot dusver niet nader bepaald) antigeen herkennen. Op die manier vormen ze een perivasculaire “plek”, die de zenuwvezels (axonen) en hun omhulsel (myeline) vernietigt, ofwel rechtstreeks, ofwel door andere cellen aan te trekken die toxische stoffen (macrofagen) afscheiden. Aangezien onze kennis van de pathologische mechanismen die een rol spelen bij MS, in de eerste plaats betrekking heeft op deze inflammatoire cascade, hebben alle thans beschikbare behandelingen vooral een “ontstekingwerende” werking.

Sinds kort beseffen de onderzoekers dat de hersenen op dezelfde manier reageren op een aanval, van waar die ook komt: inflammatoir, degeneratief, vasculair, traumatisch, enz. Deze reactie omvat drie verschillende pathologische mechanismen: de ontsteking (waarover we het net hadden), de oxidatieve toxiciteit en de excitotoxiciteit, die altijd verbonden zijn en nauw

op mekaar inwerken. Bij sommige ziekten (hersentrombose) komt de excitotoxiciteit vóór de ontsteking, bij MS is het net andersom.

Zuurstof is levensnoodzakelijk, maar een aantal derivaten ervan zijn uiterst toxisch, zoals degene die vrijkomen bij een ontstekingsreactie. De oxidatieve toxiciteit treedt op bij veel neurologische aandoeningen, zoals degeneratieve (Parkinson, Alzheimer enz.). Ze speelt ook een rol bij de mechanismen die aan de basis liggen van atherosclerose. Het preventieve gebruik van anti-oxidantia wordt regelmatig voorgesteld om hart- en vaatziekten te voorkomen. Recente werken tonen aan dat de oxidatieve toxiciteit een belangrijke rol speelt bij MS.

De excitotoxiciteit is veel minder bekend bij het publiek. De hersenen zouden vergeleken kunnen worden met een elektrische batterij die stroom voortbrengt op basis van chemische reacties. Een aanval op de hersenen, die deze chemische reacties verstoort, kan een “overspanning” veroorzaken, in wetenschappelijke termen een excitotoxiciteit. De excitotoxiciteit, die verbonden is met de oxidatieve toxiciteit, ligt aan de basis van de “neurodegeneratie”, dit is het geleidelijk afsterven van de neuronen en axonen.

Wij zijn er nu zeker van dat ontsteking, oxidatieve toxiciteit en excitotoxiciteit een belangrijke rol spelen bij MS. Anderzijds wordt steeds duidelijker dat dit “pathologische drietal” vanaf het begin van de ziekte optreedt. Een recente en kapitale bevinding ten slotte is dat tijdens de evolutie van MS de rol van de ontsteking doorslaggevend is tijdens de fase van opflakeringen en remissies, waarna het belang ervan vermindert en de oxidatieve toxiciteit en de excitotoxiciteit meer op het voorplan treden.

De geneesmiddelen waarover wij thans beschikken, zijn voornamelijk ontstekingwerende middelen die

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.
- 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.
- Indien u wat vrije tijd heeft, kunt u de **verkoop van kaartspellen** « Charcot Stichting » organiseren tijdens evenementen , schoolfeesten, rommelmarkten ... of gewoon in uw familie- of vriendenkring.
- Indien u, vereniging, firma, het onderzoek naar MS wenst te steunen, kunt u een **evenement ten gunste van de Charcot Stichting** organiseren.

Aarzel niet ons te contacteren

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

vrijwel geen impact hebben op de oxidatieve toxiciteit en de excitotoxiciteit. Dit verklaart waarom ze heel zijn bij patiënten in het stadium van opflakkingen en remissies, maar amper doeltreffend tijdens de progressieve fase. De huidige onderzoeken hebben dus niet alleen als doel de ontstekingsreacties te blokkeren, maar ook neurodegeneratie te voorkomen door in te werken op de oxidatieve toxiciteit en de excitotoxiciteit.

Deze recente bevindingen sluiten aan bij de **klinische studie ASIIMS** die georganiseerd en financieel ondersteund wordt door de Charcot Stichting. Deze studie combineert een ontstekingwerend middel (interferon) en een antioxidant (inosine) en steunt op de observatie van 228 patiënten. De oxidatieve toxiciteit blijkt namelijk een essentiële schakel te zijn tussen de ontsteking en de excitotoxiciteit. Tijdens het congres van het ECTRIMS werd een studie in dezelfde optiek voorgesteld, waarbij 18 patiënten twee jaar lang een combinatie van inosine en Avonex kregen, en 18 patiënten een placebo. Dit onderzoek loopt nog steeds, maar omdat er weinig patiënten aan deelnemen, zal het moeilijk zijn om statistisch significante conclusies te trekken. Niettemin kan worden vastgesteld dat deze therapeutische combinatie perfect verdragen wordt. De ASIIMS-studie is dus erg belangrijk om het mogelijke « neurobeschermende » effect van de combinatie van een ontstekingwerend middel en een antioxidant in te schatten. Ze beantwoordt immers perfect aan de criteria voor de organisatie van een wetenschappelijk geldig klinisch onderzoek.

Beta-interferonen en Copaxone

Tijdens het congres van het ECTRIMS werden weinig definitieve resultaten voorgesteld met betrekking tot het gebruik van verhoogde doses Betaferon. Het is de bedoeling om de – helaas erg matige – impact op de progressie te verbeteren. In verschillende onderzoeken wordt dus geëxperimenteerd met hogere doses dan degene die nu worden voorgeschreven. De verhoging gaat van 125 µg tot 250 µg, 375 µg en zelfs 500 µg. In twee verschillende studies blijkt uit een voorlopige analyse dat verhoogde doses (375 µg en 500 µg) vrij goed verdragen worden en tot een sterke daling van de MRI-actieve hersenletsels leiden. Het effect op de progressie zal pas aan het einde van het onderzoek valabel kunnen worden ingeschat. Wat de andere interferonen betreft, leverde een verdubbeling van de dosis Avonex (60 µg in plaats van 30 µg) geen enkele bijkomende winst op. Een dosis van 44 µg Rebif daarentegen is doeltreffender dan een dosis van 22 µg. Bij ons weten is de firma die Rebif op de markt brengt, niet van plan om de thans gebruikte doses te verhogen. Voor alle geneesmiddelen bestaat er een drempel, waarboven een verhoging van de dosis niet meer gepaard gaat met een hogere doeltreffendheid.

Wanneer een patiënt op het interferon reageert, bestaat bij het onderbreken van de behandeling een groot risico dat hij hervalt. Een patiënt die geen interferon meer krijgt, lijkt zelfs minder goed te reageren wanneer de medicatie opnieuw wordt ingenomen. Men

dient te weten dat de eerste zes maanden van de behandeling soms moeilijk te beheren zijn. Het is immers gebleken dat de bijwerkingen die verbonden zijn aan de injecties en aan het geneesmiddel zelf, tijdens het eerste jaar kunnen leiden tot een achteruitgang van de “levenskwaliteit”. In deze lastige, maar voorbijgaande periode kan de patiënt ontmoedigd raken. 20% van de patiënten geven namelijk de behandeling tijdens deze periode op. Het zou dus niet redelijk zijn om de toediening van het interferon tijdens het eerste jaar te onderbreken, tenzij ernstige bijwerkingen optreden. Als een patiënt opflakkingen blijft vertonen en zijn handicap verergert ondanks een behandeling met interferon gedurende twee of drie jaar, hebben wij momenteel geen objectieve wetenschappelijke gegevens waarmee gesteld kan worden dat het voortzetten van de behandeling een gunstig effect zou hebben op lange termijn (5-10 jaar) en de patiënt dus kan worden afgeraden om met het interferon te stoppen als hij dat vraagt.

Wat Copaxone betreft, is definitief bevestigd dat deze stof totaal anders werkt dan interferonen. In tegenstelling tot interferonen heeft Copaxone een matig ontstekingwerend effect. Deze stof werkt wel een beetje zoals een vaccin tijdens de initiële immuunreactie, door de plaats in te nemen van het antigen waarvan ze op die manier de “herkenning” blokkeert, de eerste fase van de inflammatoire cascade. Bovendien zorgt ze voor de vorming van zogenaamde “regulerende” T-lymfocyten, die specifiek zijn voor Copaxone en een einde moeten stellen aan de hyperactiviteit van het immuunsysteem. Ten slotte brengt ze de synthese van trofische factoren op gang, die de aanmaak van nieuwe myeline, een normalisering van de neuronen of een herstel van de axonen bevorderen. Copaxone lijkt dus meer op een “neuro-protector”. Aangezien interferonen en Copaxone verschillende en elkaar aanvullende werkingsmechanismen hebben, zijn momenteel onderzoeken aan de gang die beide geneesmiddelen combineren, in de hoop de doeltreffendheid, onder meer op de progressie, te vergroten. Tot dusver is voor deze therapeutische combinatie geen enkel resultaat bekendgemaakt.

Voorafgaande klinische studies met nieuwe geneesmiddelen

Fumaraat is een ontstekingwerend middel dat al 10 jaar wordt voorgeschreven bij psoriasis, eveneens een auto-immuunziekte. Nadat het ruim een jaar oraal werd toegediend bij 10 patiënten, blijkt het een opmerkelijk effect te hebben op de actieve hersenletsels bij beeldvorming met behulp van magnetische resonantie (MRI). De invloed op de opflakkingen wordt niet vermeld, maar de patiënten bleven tijdens de behandeling stabiel.

Minocycline (een antibioticum) heeft ontstekingwerende eigenschappen, door onder meer de overgang van de lymfocyten van het bloed naar de hersenen te

verminderen. Na toediening bij 10 patiënten leidt het tot een snelle afname van de MRI-actieve letsels.

Laquinimod is een verbetering van Linomide (Roquinimex). Dit laatste geneesmiddel was voorheen al getest bij MS, maar het onderzoek fase III werd onderbroken wegens ernstige complicaties. Laquinimod zou beter verdragen worden en bleek doeltreffender bij experimentele allergische encefalitis (EAE). Een voorafgaand onderzoek bij 209 patiënten om de optimale dosis te bepalen en de tolerantie in te schatten, heeft uitgewezen dat het geneesmiddel een zeker effect heeft op de MRI-actieve letsels en een aanvaardbare tolerantie op korte termijn.

Uitgaande van het principe dat een tekort aan vitamine D verband zou kunnen houden met MS, werd 3 maanden lang aan 20 patiënten **Alphacalcidol** toegediend. Op klinisch vlak is geen enkele conclusie mogelijk, buiten een goede tolerantie. Er werd een vermindering van de pro-inflammatoire cytokinen vastgesteld.

Mycofenolaat Mofetil (derivaat van azathioprine) werd gedurende 3 jaar toegediend bij 45 patiënten, ofwel als monotherapie, ofwel om het voordeel van een voorafgaande behandeling met Mitoxantrone te behouden. Dit geneesmiddel vermindert de frequentie van de opflakkingen en lijkt de handicap te stabiliseren. Bijwerkingen zijn ontstekingen (10%) en stoornissen van het maag-darmkanaal (15%).

Teriflunomide is een verbeterde formulering van leflunomide, een immunosuppressivum dat wordt

gebruikt bij reumatische artritis, maar frequente bijwerkingen heeft. Teriflunomide werd oraal toegediend bij 179 patiënten die waren verdeeld in drie groepen: placebo, Teriflunomide 7 mg/dag en 14 mg/dag. De resultaten van deze studie over minder dan een jaar tonen een duidelijk effect op de MRI-actieve letsels, maar een matige impact op de klinische opflakkingen. De duur van het onderzoek is evenwel te kort om de invloed op de progressie te kunnen inschatten. Onder de bijwerkingen vermelden we infecties van de luchtwegen (pharyngitis, longontstekingen), complicaties die ook al bij leflunomide waren vastgesteld.

Met **twee stoffen** die inwerken op heel specifieke ontstekingsmechanismen, werden voorafgaande klinische studies uitgevoerd. De eerste is een monoklonale antistof die interleukine 12 (IL-12p40) neutraliseert. Ze werd in verschillende doses toegediend bij 20 patiënten. Tijdens de vier weken die volgden op de injectie, waren er geen belangrijke nevenreacties. Er werd geen enkele verandering vastgesteld in de MRI-actieve letsels, het aantal opflakkingen of de progressie. De tweede stof blokkeert de effecten van een chemokine (CCR-1).

ZK 811752 (ook BX-471 genoemd) werd in 2000 uitgetest voor de behandeling van auto-immuunziekten. Een klinische proef fase I bij MS-patiënten vond plaats in maart 2002 en lijkt positieve resultaten te hebben opgeleverd. Momenteel zijn aanvullende klinische proeven aan de gang, waarbij gedurende vier maanden drie doses van 300 mg per dag oraal worden toegediend. Er zijn nog geen resultaten beschikbaar.

Vaccinatie tegen hepatitis B en MS

De recente publicatie van een epidemiologische studie in Engeland over een mogelijk verband tussen vaccinatie tegen hepatitis B en de ontwikkeling van multiple sclerose (MS) verklaart wellicht waarom zes Franse gezinnen een rechtsgeding hebben aangespannen tegen drie ministers van volksgezondheid, allen artsen.

Deze studie besluit dat iemand die gevaccineerd is tegen hepatitis B, drie keer meer risico loopt om binnen drie jaar na de vaccinatie MS te ontwikkelen, terwijl dit risico niet toeneemt bij vaccinaties tegen tetanos en influenza. De auteurs geven echter toe dat op basis van deze vaststellingen niet kan worden uitgesloten dat de eerste symptomen vervroegd optreden bij iemand die de ziekte in elk geval later zou hebben ontwikkeld, en evenmin dat MS zich ontwikkelt bij iemand die vatbaar is voor de ziekte.

Vanaf de gegevensbank die door huisartsen is samengesteld, hebben de auteurs 713 gediagnosticeerde gevallen van MS geïdentificeerd, waarvan er slechts 438 bevestigd zijn. We merken op dat 93% ervan niet gevaccineerd waren! Van deze 438 patiënten werden er 163 uitgekozen omdat zij gedurende minimum drie jaar gevolgd werden. Slechts 11 van hen ontwikkelden tijdens die periode MS. Deze opeenvolgende selecties, waarbij de resultaten steunen op slechts 11 gevallen onder 713 patiënten, doen de vraag rijzen naar een mogelijke foutfactor, die de geldigheid van de conclusies op de helling zet.

Er moet ook worden bijgezegd dat deze studie, die werd voorgesteld tijdens een wetenschappelijke bijeenkomst in december 2003, de aandacht had getrokken van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). De toen geraadpleegde experts waren van mening dat er onvoldoende wetenschappelijke gegevens waren om aan te nemen dat vaccinatie tegen hepatitis B tot multiple sclerose kan leiden, een eerste opflakking kan teweegbrengen of opflakkingen kan veroorzaken bij mensen die al door de ziekte getroffen zijn.

Bij dit probleem moet rekening worden gehouden met de bijzonder zware gevolgen van hepatitis B. Ongeveer 350 miljoen mensen in de wereld zijn besmet en 65 miljoen van hen zullen overlijden aan de gevolgen van levercirrose of leverkanker. We kunnen besluiten dat de resultaten van dit onderzoek niet genoeg nieuwe wetenschappelijke argumenten aanreiken om het beleid van vaccinatie tegen hepatitis B in onze landen op de helling te zetten. Door de beslissing te nemen om een volwassene te vaccineren tegen hepatitis B, moet rekening worden gehouden met het risico van blootstelling aan dit virus en de zware gevolgen ervan. Bij mensen die in hun familie een geval van MS hebben, is het dan weer verstandig om deze beslissing meer af te wegen, wetende dat zij een iets groter risico vertonen om MS te ontwikkelen, ook al is dit risico statistisch gezien uiterst klein.