



## CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN  
DOOR ONDERZOEK**

Nummer **39**

Mei 2016

## De behandeling van MS: op weg naar verandering

**D**e resultaten van het fundamentele en klinische onderzoek van multiple sclerose tijdens de afgelopen 10 jaar zullen de behandeling van de ziekte stap voor stap ingrijpend veranderen. We beschikken nu over geneesmiddelen die niet langer via injecties maar langs orale weg kunnen worden toegediend. Hierdoor verbeteren de levenskwaliteit en de therapietrouw vermits we de zogeheten 'naaldenfobie' kunnen vermijden. Dokter Dominique Dive geeft in dit nummer een overzicht van deze oraal toe te dienen nieuwe moleculen in de chronologische volgorde waarin ze ontwikkeld zijn.

De doeltreffendheid van deze moleculen zal op middellange en lange termijn getest kunnen worden door middel van een nieuw concept dat NEDA heet (No Evidence of Disease Activity), letterlijk 'geen bewijs van ziekte-activiteit'. Een patiënt bereikt de 'NEDA'-status als hij geen opflakeringen meer heeft, zijn handicapschaal gestabiliseerd is en bij de cerebrale en medullaire beeldvorming geen actieve inflammatoire letsels, nieuwe letsels of een toename van de vooraf bestaande letsels te zien zijn. Op basis van het behoud van een 'NEDA'-status tijdens een behandeling, en het percentage patiënten die deze status verwerven en behouden, kan men de doeltreffendheid van verschillende moleculen vergelijken.

De behandeling van multiple sclerose zal echter niet alleen meer gericht zijn op een ontregeld en auto-agressief immuunsysteem. Men zal ook rekening moeten houden met omgevingsfactoren die het ontstaan van de ziekte kunnen bevorderen en de evolutie ervan kunnen verergeren. Zulke factoren zijn roken en een tekort aan vitamine D.

De strijd tegen roken kreeg tot dusver te weinig aandacht bij MS-patiënten. Roken verslechtert nochtans aanzienlijk de prognose van de ziekte en versnelt ook de overgang naar de progressieve fase. Een tekort aan vitamine D komt dan weer vaak voor in onze regio's waar de prevalentie van de aandoening ook het grootst is. Dit valt gemakkelijk te verhelpen via een substitutiebehandeling met vitamine D.

Een globale benadering van de patiënt met MS resulteert in een grotere en noodzakelijke aandacht voor de omgevingsfactoren.

# NIEUWSBRIEF

## Charcot Stichting

Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming van  
Hare Majesteit de Koningin

Huart Hamoiriaan 48  
1030 Brussel

Tel.: 02/426.49.30  
Fax: 02/426.00.70  
info@charcot-stichting.org  
NN 468 831 484

www.charcot-stichting.org  
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition  
V. U.: I. Bloem  
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel

Prof. **Christian Sindic**  
Voorzitter



# LEVENSWIJZE

## De weldadige effecten van vitamine D en de negatieve gevolgen van tabak

Roken en tekort aan vitamine D, twee kwalijke hoofdrolspelers in het ontstaan van multiple sclerose.

Multiple sclerose doet zich voor bij personen die drager zijn van factoren die hen genetisch vatbaar maken voor deze ziekte en die een interactie aangaan met diverse externe omgevingsfactoren. Het geringe percentage eenenige tweelingen die beiden aan de aandoening lijden, wijst op het grote belang van deze externe factoren. Vanaf een bepaalde, nog niet vastgelegde drempel wordt de tolerantie ten opzichte van auto-antigenen van het centrale zenuwstelsel doorbroken en ontstaan in het CZS inflammatoire focale laesies als gevolg van de hyperactivering van een ontregeld immuunsysteem.

Heel wat onderzoeken werden gewijd aan omgevingsfactoren die bij een voorbeschikte persoon kunnen leiden tot de ziekte. Onder deze factoren zijn er nu met zekerheid twee aangewezen, die beide kunnen worden beheerst of gecorrigeerd: het gaat om roken en om een tekort aan vitamine D.

**“ De eerste maatregel ter bescherming van het centrale zenuwstelsel bij multiple sclerose is gebaseerd op een volledige rookstop.**



### Het zenuwstelsel te beschermen

Heel wat studies hebben aangetoond dat roken vanaf de adolescentie het risico op multiple sclerose verhoogt en dat dit risico afhangt van het aantal jaren dat de persoon gerookt heeft en van hoeveel hij of zij rookt. Gedurende 15 jaar slechts 5 sigaretten per dag roken verhoogt het risico met een factor 1,5. Bij zware rokers (20 tot 40 sigaretten/dag) verdubbelt dit risico. Ook passief roken speelt een rol, bijvoorbeeld bij adolescenten jonger dan 16 jaar die de aandoening krijgen. Uit een recente Zweedse studie blijkt dat het overtal van gevallen van multiple sclerose als gevolg van actief of passief roken 22 % van het totale aantal van de door deze ziekte getroffen personen vertegenwoordigt. Als men blijft roken nadat bij de eerste opstoot de diagnose wordt gesteld, groeit het risico op een snellere 2de opstoot, op een groter aantal laesies bij een MR-scan van de hersenen, op het ontstaan van cerebrale atrofie en op de overgang naar de progressieve secundaire fase van de ziekte. Deze overgang naar de progressieve fase doet zich gemiddeld 8 jaar vroeger voor bij rokers dan bij niet-rokers. Als men vanaf de diagnose daarentegen stopt met roken (volledig stoppen, aangezien zelfs één sigaret per dag al een negatieve invloed heeft), verdwijnen de gevolgen van roken over een tiental jaar en is de evolutie dan vergelijkbaar met die bij niet-rokers.

Het is de sigarettenrook die toxisch is, niet de tabak zelf. Gevolg is dus dat de eerste maatregel ter bescherming van het centrale zenuwstelsel bij multiple sclerose gebaseerd is op een volledige rookstop. Voor de kinderen van patiënten met deze ziekte moet erop worden gelet dat ze niet blootgesteld worden aan passief roken en dat ze niet actief beginnen te roken tijdens de adolescentie, aangezien ze al een groter risico lopen om multiple sclerose te ontwikkelen (een risico van 2,5 %, terwijl dit 0,1 % bedraagt bij de algemene bevolking).

### Een voorzorgsmaatregel

Een tekort aan vitamine D komt frequent voor in de Noord-Europese regio's, aangezien 90 % van deze vitamine D in de huid wordt gevormd onder invloed van ultraviolet zonlicht. Een lage vitamine D-spiegel in het bloed in de kindertijd en de adolescentie is een predisponerende factor om multiple sclerose te ontwikkelen op volwassen leeftijd. Uit een in maart 2016 gepubliceerde Finse studie blijkt dat bij moeders met een tekort



aan vitamine D bij het begin van hun zwangerschap het risico op multiple sclerose bij hun toekomstige kinderen nagenoeg verdubbelt. Deze vitamine is niet alleen belangrijk voor het calcium- en botmetabolisme, maar ook voor de ontwikkeling van het immuunsysteem. Ze heeft immunomodulerende eigenschappen. De prevalentie van de ziekte is 2 keer groter in het noorden en het oosten van Frankrijk dan in de regio Provence-Côte d'Azur. Deze prevalentie is omgekeerd evenredig met de ultravioletstraling in deze geografische regio's en met de gemiddelde concentratie van vitamine D in het bloed van deze bevolkingsgroepen.

Bij personen die de ziekte al hebben, gaat een gering gehalte aan vitamine D gepaard met een grotere activiteit van de ziekte die kan worden vastgesteld door een MR-scan van de hersenen. Dit omgekeerde verband werd in het bijzonder waargenomen in twee studies met interferon bèta1b (Bètaferon), de studies BENEFIT en BEYOND. De aanwezigheid van een hoge vitamine D-spiegel in het bloed, tussen 40 en 60 ng/ml, verminderde het aantal actieve laesies, zichtbaar op een hersenscan, met bijna 50 %. Uit deze studies bleek ook een synergetisch effect van vitamine D en interferon bèta, effecten die momenteel nog niet zijn aangetoond met glatirameeracetaat of met andere immunomodulerende behandelingen van de ziekte.

Er treedt geen toxiciteit op met vitamine D, ook niet bij inname van hoge doses, tot 20.000 eenheden per dag (een ampul D cure bevat 25.000 eenheden). Voor zover we nu weten is het een gewettigde voorzorgsmaatregel om bij patiënten

met multiple sclerose een vitamine D-serumspiegel tussen 40 en 60 ng/ml te handhaven. Hetzelfde geldt voor hun kinderen. Twee placebogecontroleerde wetenschappelijke studies rond de toevoeging van vitamine D bij de behandeling van multiple-sclerosepatiënten lopen momenteel of bevinden zich in de eindfase (EVIDIMS en SOLAR). De resultaten ervan zullen belangrijk zijn om het gebruik van vitamine D te veralgemenen als hulpbehandeling van multiple sclerose.

Prof. **Christian SINDIC**  
Voorzitter

**ONTDEK ONZE  
NIEUWE WEBSITE**



**[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)**

#### WAT VINDT U OP DEZE SITE?

- het laatste nieuws over de Charcot Stichting
- uitgebreide informatie over alle projecten die het Charcot Fonds financieel steunt
- het boek « Multiple sclerose, de ziekte, hoop en werkelijkheid », informatie over MS
- algemene inlichtingen over de Stichting en haar werking
- hoe u ons kunt helpen
- nuttige links

Met de steun van:

biogen idec

Degroof  
Petercam



Volg ons  
op Facebook



# ONDERZOEK

## Orale behandelingen van multiple sclerose

Het onderzoek heeft op korte tijd enorme vooruitgang geboekt ... en staat nog niet stil.

Sinds de jaren '90 is de behandeling van multiple sclerose een feit geworden. De eerste 'injecteerbare' therapieën leverden duidelijke, maar soms ontoereikende resultaten op. Hoewel ze nog vaak worden gebruikt en erg nuttig blijven in de eerstelijnsbehandeling, bezorgen ze de patiënt ook veel ongemak. Het was lang wachten op de ontwikkeling van geneesmiddelen die langs orale weg worden toegediend.

### Op de markt

Cladribine was de eerste molecule waarop twee internationale dubbelblinde gerandomiseerde multicentrische onderzoeken werden uitgevoerd. Het gaat om een cytostatisch geneesmiddel (gebruikt in de cancerologie) dat veelbelovende resultaten heeft opgeleverd. De ontwikkeling ervan werd om veiligheidsredenen opgeschort. Een nieuwe evaluatie is aan de gang.

Fingolimod (Gilenya®) is het tweede oraal toegediende geneesmiddel dat onderzocht werd. Er vonden drie internationale studies plaats en in maart 2011 verleenden de Europese instanties hun goedkeuring. Er werd een hoge efficiëntie aangetoond op de frequentie van de opstoten en de MRI-parameters. Dit geneesmiddel werkt in op een specifieke receptor (S1P1) die wordt 'geabsorbeerd' in de lymfocyten die een rol spelen bij de ontwikkeling van de ziekte. Deze cellen worden door dit mechanisme geblokkeerd in de lymfoïde reserveweefsels en hun aantal neemt in het rondstromende bloed sterk af. Door de aanwezigheid van dezelfde receptor op de geleidingsvezels van het hart en ter hoogte van de retina moet de patiënt bij het begin van de behandeling van nabij worden opgevolgd. Ook de bloedparameters (lymfocytegehalte en levertesten) moeten regelmatig gecontroleerd worden. Om al deze redenen is het gebruik van dit geneesmiddel voorbehouden aan patiënten die ondanks een eerstelijnsbehandeling hervallen of die een agressieve vorm van MS hebben.

Teriflunomide (Aubagio®) mag sinds augustus 2013 in Europa gebruikt worden, in een dosis van 14 mg één keer per dag. Het gaat om een derivaat van een geneesmiddel dat sterk lijkt op een andere molecule, die al ruim 15 jaar wordt gebruikt voor de behandeling van polyarthritis. Het geneesmiddel blokkeert een enzym dat nodig is voor de proliferatie van de geactiveerde lymfocyten. De immuunrespons op de infecties wordt op die manier

in stand gehouden. De doeltreffendheid van dit geneesmiddel werd getest in drie grote internationale studies, niet alleen in de remitterende vormen van de ziekte, maar ook in de vroegtijdige fase, na een eerste voorval. Het aantal opstoten daalde ongeveer even sterk als bij injecteerbare eerstelijns geneesmiddelen en er kon een gunstig effect worden vastgesteld op de voortgang van de handicap op korte termijn. Dit geneesmiddel wordt op de eerste lijn geplaatst in het therapeutische arsenaal. Het wordt in het algemeen goed verdragen, maar de bloedparameters moeten zeker de eerste maanden (leukocytose en levertesten) nauwlettend gecontroleerd worden. De vaakst voorkomende ongewenste bijwerkingen zijn spijsverteringsstoornissen en haaruitval. Het gebruik van een vitamine wordt aanbevolen als

### SCENK VIA UW TESTAMENT EN ONDERSTEUN HET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK



Ook als u er niet meer bent, kan u via de Charcot Stichting meer betekenen dan u denkt. De vorderingen in het wetenschappelijk onderzoek zijn aanzienlijk, nieuwe geneesmiddelen komen op de markt en nieuwe, veelbelovende pistes wachten op uw steun.

#### EEN LEGAAT KAN HET VERSCHIL MAKEN

Ook als u erfgenamen heeft, kan u een legaat of een schenking voorzien om het onderzoek naar multiple sclerose te steunen. Er bestaan hiertoe verschillende formules.

Voor meer inlichtingen kan u contact opnemen met uw notaris of met Isabelle Bloem, verantwoordelijke voor giften en legaten van de Charcot Stichting op het nummer 02/426 49 60 of via mail (isabelle.bloem@telenet.be). We zoeken graag met u de oplossing die het beste bij u past.

#### [www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)

Ontvang gratis de brochure 'Goed Geven', neem contact met ons op: 02/426 49 30 of [info@charcot-stichting.org](mailto:info@charcot-stichting.org)



“*Dankzij het onderzoek wordt het therapeutische arsenaal voortdurend uitgebreid en zullen aan de patiënten op korte en middellange termijn meer gerichte, meer comfortabele en meer gepersonaliseerde therapieën kunnen worden voorgesteld.*”



dat gebeurt. Het geneesmiddel blijft heel lang in het lichaam zitten en het gebruik ervan wordt formeel afgeraden tijdens de zwangerschap en de conceptie. Een medicatie om de moleculen versneld te elimineren kan desnoods gebruikt worden.

Dimethylfumaraat (Tecfidera®) mag sinds februari 2014 in Europa gebruikt worden als eerstelijnsbehandeling, in een dosis van 240 mg tweemaal per dag. Dit geneesmiddel lijkt sterk op een product dat in Duitsland al ruim 20 jaar wordt gebruikt bij de behandeling van een dysimmuunziekte van de huid (psoriasis). Het exact werkingsmechanisme is niet helemaal geweten, maar meerdere gegevens wijzen op een immunomodulerende en ontstekingsremmende werking. Er zijn aanwijzingen dat het een neuro protectief effect heeft door de oxidatieve stress te verminderen. Uit twee grote internationale multicentrische studies is gebleken dat het geneesmiddel een heel gunstige impact heeft op de frequentie van de opstoten en op de MRI-parameters. De meest voorkomende ongewenste bijwerkingen zijn spijsverteringsstoornissen en diffuse rode huidvlekken ('flush') kort na de inname. Deze neveneffecten verzwakken metertijd en zijn beperkt wanneer de behandeling progressief wordt ingesteld met een inname tijdens de maaltijden. Bewaking van de bloedparameters (lymfocytegehalte en levertesten) is nodig. Onlangs werden, gelukkig uitzonderlijk, gevallen beschreven van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (ernstige herseninfectie door het JC-virus). Een regelmatige controle is absoluut noodzakelijk.

## En andere pistes...

Andere geneesmiddelen werden al getest of worden nog altijd geëvalueerd. Laquinimod blijkt heel interessante effecten te hebben op de atrofieparameters, maar te weinig impact op de frequentie van de opstoten. Er worden ook moleculen van de tweede generatie onderzocht die inwerken op subgroepen van S1P-receptoren. We vermelden ook proeven met hoge doses hypolipemiërende middelen (statines) en een product (Finategrast) dat een blokkerend effect heeft op het binnendringen van de lymfocyten in het centrale zenuwstelsel, net als Natalizumab (Tysabri®).

Dankzij het onderzoek wordt het therapeutische arsenaal voortdurend uitgebreid en zullen aan de patiënten op korte en middellange termijn meer gerichte, meer comfortabele en meer gepersonaliseerde therapieën kunnen worden voorgesteld.

**Dr. Dominique Dive**  
CHU Luik

*De referenties van alle vermelde studies zijn op verzoek beschikbaar bij de Charcot Stichting.*

**STEUN HET ONDERZOEK  
NAAR MULTIPLE  
SCLEROSE**

**DOE EEN GIFT**



**BE34 6760 9000 9090**

Voor elke schenking van €40 of meer krijgt u automatisch een fiscaal attest

**Uw hulp spreiden, waarom niet?**

U kan ons helpen zonder dat uw bijdrage te zwaar weegt:

**Geef een doorlopende opdracht**  
€7 per maand gedurende één jaar  
= 1 dag onderzoek



# LAUREATEN

## Laureaten van het Charcot Fonds 2016

Voor de 28<sup>ste</sup> keer kent de Charcot Stichting beurzen toe aan Belgische vorsers, die fundamentele onderzoeksprojecten hebben ingediend om nieuwe pistes te verkennen in de strijd tegen multiple sclerose. De steun van 200.000 euro zal toelaten om deze innoverende projecten in immunologie, genetica en biochemie te ontwikkelen in de hoop op deze manier tot therapeutische vernieuwingen te komen.

### 1. Biochemie en immunologie:

**54.000 euro/ 2 jaar**

Prof. Dr. Ghislain Opdenakker en zijn team  
Rega Institute for Medical Research,  
KULeuven en UZ Leuven

1



### 2. Immunologie:

**27.400 euro**

Prof. Dr. Niels Hellings en Dr. Bieke Broux  
Biomedisch onderzoeksinstituut (BIOMED),  
Universiteit Hasselt

2



3



### 3. Genetica en radiologie – Klinische studie

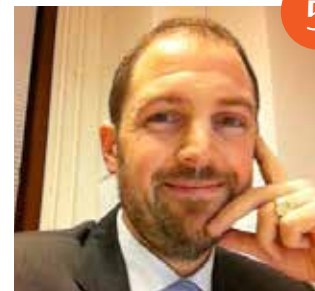
**47.490 euro**

Prof. Dr. An Goris  
Laboratorium voor Neuroimmunologie,  
KULeuven

4



5



### 4. Immunologie

**Therapeutische innovaties**

**45.000 euro/ 2 jaar**

Dr. Judith Fraussen en Prof. Dr. Veerle Somers  
Biomedisch onderzoeksinstituut (BIOMED),  
Universiteit Hasselt

### 5. Biochemie:

**27.000 euro**

Prof. Dr. Giulio Muccioli  
Université Catholique de Louvain,  
BPBL Research Group

### Jury van het Charcot Fonds 2016

- Voor de Charcot Stichting: Prof. Christian Sindic (Voorzitter)
- Voor de Belgische Studiegroep voor MS: Dr. Pierrette Seeldrayers (Voorzitster), Dr. Dominique Dive (ULG), Prof. Alex Michotte (VUB)
- Voor de Belgische Vereniging voor Neurologie: Prof. Alain Maertens de Noordhout (Secretaris generaal), Prof. Jacques De Keyser (UZ Brussel), Prof. Veerle De Herdt (UGent)

Wereld MS-dag 25 mei 2016  
[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)