

# Nieuwsbrief



NUMMER 36 | November 2014

Multiple sclerose overwinnen  
door het onderzoek

## WOORD VAN DE VOORZITTER

### Charcot leerstoel



Multiple sclerose (MS) is vandaag een van de meest bestudeerde neurologische aandoeningen. Dagelijks verschijnen er een twintigtal publicaties over deze ziekte in de wetenschappelijke literatuur en bijna maandelijks wordt er een internationale vergadering georganiseerd die honderden en soms wel duizenden onderzoekers samenbrengt.

De meeste van deze vergaderingen worden gesponsord door de farmaceutische industrie, die een onmisbare partner is geworden om na het fundamentele onderzoek over te kunnen gaan tot erg dure klinische studies. De klinische onderzoeken die betrekking hebben op de officieel goedgekeurde behandelingen of het stadium van de voorafgaande klinische fasen, evenals de daaraan verbonden fundamentele onderzoeken worden gefinancierd door farmaceutische bedrijven. Zij geven onvermijdelijk een overheersende “therapeutische” oriëntatie aan deze vergaderingen. Een definitieve behandeling voor MS vinden is uiteraard het hoofddoel van het onderzoek. De Charcot Stichting sluit zich aan bij deze optiek, aangezien ze bij voorkeur fundamenteel onderzoek steunt dat kan leiden tot een verbetering van onze behandelingen.

Toch blijven er leemten in onze kennis over bepaalde weinig verkende domeinen van MS. MS bij kinderen, waar wij onlangs een artikel aan hebben gewijd, is er

een voorbeeld van. Voor de Belgische neurologen is het dus nodig om vergaderingen te kunnen organiseren over onderwerpen die hen specifiek interesseren en weinig aan bod komen tijdens internationale vergaderingen, zonder financieel afhankelijk te zijn. Daarnaast werden er in het laatste decennium nieuwe behandelingen op de markt gebracht en is het niet altijd gemakkelijk om voor elke patiënt het meeste geschikte geneesmiddel te kiezen of de frequentie en de ernst van de bijwerkingen goed te kunnen inschatten. De Belgische neurologen hebben ervaring opgedaan binnen dit domein en stellen zich een aantal vragen. Zij zouden er graag kunnen over praten met buitenlandse collega's die worden geconfronteerd met dezelfde problemen. Om budgetredenen kunnen de Belgische universiteiten dit soort van vergaderingen niet organiseren.

Daarom besliste de Raad van bestuur van de Charcot Stichting om een “Charcot leerstoel” op te richten. Deze geeft aan de neurologische diensten van de Belgische universitaire ziekenhuizen de mogelijkheid om elk jaar een Europese onderzoeker uit te nodigen die een specifiek probleem van MS komt toelichten waarin hij gespecialiseerd is en waarvoor hij over een internationaal erkende deskundigheid beschikt.

De Charcot Stichting blijft haar activiteiten voortzetten in het kader van het klinische en fundamentele onderzoek en wil daarnaast, overeenkomstig haar statuten, de wetenschappelijke informatie van Belgische neurologen binnen het domein van multiple sclerose bevorderen. Dankzij u zal de Charcot Stichting beschikken over een nieuw onderzoekshulpmiddel: de Charcot leerstoel.

**Prof. Richard E. Gonsette**

Voorzitter

Ontdek onze nieuwe website: [www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)

---

## THERAPIEËN

### Immunomodulerende behandelingen voor vormen van multiple sclerose met opflakkingen

---

In de loop van 2015 mogen wij ons verwachten aan drie nieuwe moleculen die op de markt zullen worden gebracht en dus beschikbaar zullen zijn voor chronische behandelingen.

Het aantal immunomodulerende behandelingen voor deze meest voorkomende vorm van multiple sclerose blijft stijgen door het hoge aantal voltooide klinische tests. In de loop van 2015 mogen wij ons zodoende verwachten aan drie nieuwe moleculen die op de markt zullen worden gebracht en dus beschikbaar zullen zijn voor chronische behandelingen: teriflunomide dat zal worden gecommercialiseerd onder de naam Aubagio; dimethylfumaraat dat zal worden gecommercialiseerd onder de naam Tecfidera, en tot slot een bèta-interferon dat werd gewijzigd om de werkingsduur ervan te verhogen, gecommercialiseerd onder de naam Plegridy.

Het lijkt dan ook belangrijk om opnieuw een overzicht van deze verschillende behandelingen te geven op basis van hun werkingswijze. Eigenlijk kan er bij multiple sclerose een onderscheid worden gemaakt tussen 4 types van immuunbehandelingen:

1. de modulatie van de werking van de immuuncellen
2. de inhibitie van het lymfocytenverkeer
3. de vernietiging van bepaalde lymfocytensubpopulaties
4. de inhibitie van de replicatie - de verspreiding - van lymfocyten.

---

#### DE MODULATIE VAN DE WERKING VAN DE IMMUNOCELLEN

Tot de eerste groep behoren de welgekende producten die al meer dan 20 jaar worden gebruikt, zoals de bèta-interferonen die onder verschillende namen worden gecommercialiseerd (Bêtaféron, Extavia, Avonex, Rebif). Hetzelfde geldt voor glatirameer-acetaat of Copaxone. Al deze producten vereisen onderhuidse of intramusculaire injecties. Ze hebben geen ernstige bijwerkingen op lange termijn. Ze hebben een gedeeltelijke efficiëntie op het verloop van de ziekte en verlagen de frequentie van de opflakkingen met 30 tot 50 %, afhankelijk van het feit of men goed of middelmatig reageert op de behandeling. Daarnaast remmen ze deels de accumulatie van nieuwe MRI-letsels af en verminderen ze de frequentie van actieve ontstekingsletsels. Onlangs werd een gewijzigd interferon ontwikkeld, dat een langere werkingsduur mogelijk maakt. Dit interferon moet slechts één keer om de twee weken onderhuids worden geïnjecteerd. De efficiëntie



ervan is vergelijkbaar met de klassieke interferonen: een afname van de frequentie van de opflakkingen met 35 % ten opzichte van de placebogroep. Gezien de aanzienlijke daling van het aantal injecties is er dus sprake van een groter comfort voor de patiënt. Het zou in de loop van 2015 beschikbaar kunnen zijn onder de naam Plegridy.

Tecfidera maakt ook deel uit van deze groep, maar heeft een nieuwe werkingswijze: het stimuleert de metabolische oxidatieremmende wegen. Dit product wordt genomen in de vorm van 2 tabletten per dag, één 's morgens en één 's avonds. In het begin van de behandeling kan het gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaken, evenals « flush » verschijnselen of opvliegers. Het is veel efficiënter dan de eerste vermelde geneesmiddelen, met dalingen in de frequentie

**“ HET AANTAL GENEESMIDDELEN DAT KAN WORDEN GEBRUIKT OM MULTIPLE SCLEROSE MET OPFLAKKERINGEN TE BEHANDELEN, NEEMT DUS GESTAAG TOE. ER KOMEN STEEDS NIEUWE PRODUCTEN BIJ WAARVAN NAAST DE EFFICIËNTIE OOK DE EVENTUELE TOXICITEIT MOETEN WORDEN BEPAALD OVER EEN LANGERE PERIODE DAN DE GEWOONLIJKE TWEE JAAR VAN DE THERAPEUTISCHE TESTS.**



van de opflakkeringen met 50 % tot 60 %. Het aantal nieuwe MRI-letsels of actieve ontstekingsletsels daalt met 80 %. Het werd goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau en ontving de vergunning voor het in de handel brengen. Het dossier wordt momenteel voorgelegd aan de Commissie voor terugbetaling van de geneesmiddelen van het RIZIV. Er dient te worden opgemerkt dat dit product een derivaat is van een geneesmiddel dat in het verleden vooral in Duitsland reeds werd gebruikt voor de behandeling van psoriasis.

#### **DE INHIBITIE VAN HET LYMFOCYTENVERKEER**

Het 2<sup>e</sup> type van behandeling bestaat in het blokkeren van de normale circulatie van lymfocyten in het bloed door te verhinderen dat ze de hersenen binnendringen, en dus te verhinderen dat ze de bloedhersenbarrière doordringen. Het eerste geneesmiddel van deze groep is Tysabri, een monoklonaal antilichaam waarvan om de 4 weken intraveneus 300 mg moet worden geïnjecteerd. Tysabri werkt rechtstreeks in op de bloedhersenbarrière door de moleculen te blokkeren die de lymfocyten nodig hebben om deze barrière te doordringen. Tysabri is dus een erg efficiënte behandeling, die de frequentie van de opflakkeringen met 80 tot 90 % kan verminderen. Het doet het normale immunologische toezicht van de hersenen echter verdwijnen, wat in enkele vrijwel zeldzame gevallen, na twee jaar behandeling, kan leiden tot een hersenontsteking die wordt veroorzaakt door een latent virus in het organisme en eventueel de myelineproducerende cel infecteert. Deze hersenontsteking wordt progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) genoemd. Een patiënt die nooit kreeg af te rekenen met dit virus en dus geen antilichaam tegen dit “JC-virus” heeft, loopt dus geen risico op deze complicatie.

Het 2<sup>e</sup> geneesmiddel van deze groep is Gilenya, dat de lymfocyten van de lymfeklieren blokkeert en het aantal lymfocyten die in het bloed circuleren, vermindert met ongeveer 70 %. Het heeft een gelijkaardige efficiëntie als Tysabri. Deze twee geneesmiddelen worden momenteel beschouwd als tweedelijnsbehandelingen, die worden gebruikt na het falen van de eerstelijnsbehandeling (het falen van de geneesmiddelen van de eerste groep). Met deze twee producten kan een zogenaamde “nultolerantie” worden

bekomen bij ongeveer 35 % van de behandelde personen: dit betekent geen nieuwe opflakkeringen meer, geen nieuwe MRI-letsels meer, geen verdere voortgang van de door de ziekte veroorzaakte handicap meer.

#### **DE Vernietiging van bepaalde LYMFOCYTENSUBPOPULATIES**

Het 3<sup>e</sup> type van geneesmiddelen zijn monoklonale antilichamen die zich richten tegen de subgroepen van lymfocyten en ze vernietigen. Een van deze producten, alemtuzumab, zal binnenkort verkrijgbaar zijn en worden gecommmercialiseerd onder de naam Lemtrada. Het gaat om een erg krachtig middel dat een groot aantal lymfocyten vernietigt, die vroeger werden gebruikt bij resistente vormen van leukemie, en remissies van lange duur en een goede kwaliteit kunnen teweegbrengen bij patiënten met een agressieve en evolutieve vorm van de ziekte. Dit geneesmiddel wordt tijdens de eerste behandelingsweek intraveneus toegediend gedurende 5 achtereenvolgende dagen en vervolgens na een jaar zonder behandeling, opnieuw gedurende 3 achtereenvolgende dagen. De herbehandelingen gebeuren op basis van eventuele nieuwe opflakkeringen. In de loop van het 3<sup>e</sup> jaar was de ziekte niet meer actief aanwezig bij 80 % van de patiënten, die dus geen behandeling meer nodig hadden. Dit product kan echter auto-immuunziekten veroorzaken, zoals een schildklierontsteking, evenals een daling van het aantal bloedplaatjes door de aanmaak van antibloedplaatjesantilichamen. Na een dergelijke behandeling is een biologische opvolging van lange duur (4 jaar) dus vereist. Bij een merendeel van de patiënten zou het echter een remissie van lange duur kunnen veroorzaken zonder bijkomende behandeling. Het 2<sup>e</sup> product van deze groep wordt momenteel nog bestudeerd: het gaat om een monoklonaal antilichaam dat zich richt tegen de B-lymfocyten, ocrelizumab genaamd. Wij wachten momenteel nog op de resultaten van de klinische tests van fase 3.

#### **DE INHIBITIE VAN DE REPLICATIE - DE VERSPREIDING - VAN LYMFOCYTEN**

Tot slot worden de geneesmiddelen van de 4<sup>e</sup> groep die de lymfocytreplicatie belemmeren, over het algemeen eerder beschouwd als immunosuppressoren dan immu-

nomodulatoren. Sommige ervan werden vanaf de jaren 1970 gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose (azathioprine of Imuran, cyclofosfamide of Endoxan, methotrexaat of Ledertrexate). In de jaren 1990 werd mitoxantrone (Novantrone), met enig succes, gebruikt voor de behandeling van de meest actieve en agressieve vormen van de ziekte. Helaas veroorzaakt het veel bijwerkingen, waaronder hartritmestoornissen en een verhoogd risico op leukemie. Een derivaat van mitoxantrone, pixantrone, werd onlangs getest met de steun van de Charcot Stichting. De eerste resultaten zijn erg interessant: in principe veroorzaakt het minder bijwerkingen doordat het een andere chemische samenstelling heeft. Deze resultaten moeten echter nog worden bevestigd in een uitgebreidere studie.

Het laatste product van deze groep is teriflunomide of Aubagio, dat binnenkort zal worden gecommercialiseerd en werd goedgekeurd door de Commissie voor terugbetaling van het RIZIV. Het gaat om een immunosuppressivum dat de vermenigvuldiging van lymfocyten remt die wordt geactiveerd door de inhibitie van een mitochondriaal enzym. Het is een derivaat van een ander geneesmiddel dat reeds werd gebruikt voor de behandeling van reumatoïde polyarthritis: Arava. De bijwerkingen ervan zijn vooral van intestinale aard, met mogelijke lichte diarree, langzame vertering, licht en tijdelijk haarverlies en eventuele medicamenteuze hepatitis tijdens de eerste maanden van de behandeling, dat erg zeldzaam is, maar moet worden opgespoord en volledig omkeerbaar is wanneer wordt gestopt met de inname ervan. De efficiëntie van Aubagio is vergelijkbaar met dat van de huidige eerstelijnsgenees-

middelen, de interferonen en Copaxone. Het wordt oraal ingenomen in de vorm van één tablet per dag.

Het aantal geneesmiddelen dat kan worden gebruikt om multiple sclerose met opflakkingen te behandelen, neemt dus gestaag toe. Er komen steeds nieuwe producten bij waarvan naast de efficiëntie ook de eventuele toxiciteit moeten worden bepaald over een langere periode dan de gewoonlijke twee jaar van de therapeutische tests. Daarnaast moet worden geleerd hoe het gebruik van deze producten hiërarchisch kan worden ingedeeld op basis van de evolutie van de ziekte die eigen is aan elke patiënt. Vergelijkende studies tussen deze diverse producten moeten een beter inzicht geven in de sterke en zwakke punten van elk van hen in de dagelijkse praktijk, "op het terrein". Deze prospectieve, zogenaamde fase 4-studies zullen deels worden uitgevoerd dankzij een georganiseerd nationaal register dat onder het toezicht van de Belgische Studiegroep voor MS staat, en met de steun van de Charcot Stichting.

Ook de progressieve vormen van de ziekten worden niet vergeten, aangezien er momenteel therapeutische tests aan de gang zijn met Tysabri, Gilenya, en ocrelizumab in deze bijzondere indicatie. Deze nieuwe behandelingen tonen hoe dan ook aan dat het onderzoek naar multiple sclerose erg dynamisch is en zich momenteel en op middellange termijn uit in het ontstaan van nieuwe behandelingen die steeds beter zijn aangepast aan en afgestemd op de ziekte.

**Prof. Christian Sindic**

*Voorzitter van de Belgische Studiegroep voor MS*

## U KUNT DE VORSERS HELPEN !

- door **een schenking** aan de Charcot Stichting: **BE34 6760 9000 9090**.  
**84€** = één dag fundamenteel onderzoek  
**250€** = één dag klinisch onderzoek
- via **een doorlopende opdracht**. Spreid uw bijdrage: download het permanenteopdrachtformulier op [www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org).
- Door **een legaat** ten gunste van de Charcot Stichting te voorzien bij het opstellen van uw testament. Ook als u er niet meer bent, kan u nog meer betekenen dan u denkt. Ontvang gratis de praktische gids voor schenken en nalaten. Bestellen: 02/426 49 30 of [info@charcot-stichting.org](mailto:info@charcot-stichting.org)
- U organiseert een feest, een plechtigheid...: **vraag uw familie, uw gasten, uw vrienden, om hun sympathie te tonen** door een schenking aan de Charcot Stichting te doen. De lijst van de schenkers wordt u dan toegestuurd.
- Voor een schenking van **40€ of meer** krijgt u automatisch **een fiscaal attest**.

[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org) • BE34 6760 9000 9090



## ONDERZOEK

### 4-aminopyridine bij multiple sclerose (MS)

Onderzoek op laboratoriumpreparaten van gedemyeliniseerde zenuwvezels toont aan dat 4-AP in staat is om de geleiding van de zenuwimpuls te verbeteren of in stand te houden.



De axonen van de zenuwcellen hebben een isolerend “omhulsel” van myeline.

Dit omhulsel wordt geregeld, om de 1-2 mm, onderbroken door zogenaamde insnoeringen of “knopen van Ranvier”, waar zich de ionkanalen concentreren. Een zenuwimpuls wordt verspreid doordat (kalium- en natrium)ionen zich verplaatsen tussen de binnen- en de buitenzijde van de zenuwcel ter hoogte van de knopen van Ranvier. De impuls springt van knoop naar knoop, waardoor hij een snelheid van 50 tot 70 m/s haalt.

Bij MS, een ziekte van het immuunsysteem, wordt dit myeline-omhulsel op verschillende plaatsen aangetast, met een tragere geleiding en/of centrale geleidingsblokkades tot gevolg. Wanneer bij MS-patiënten de demyelinisatie tijdens een opstoot de corticospinale bundels treft, zal het slachtoffer minder goed kunnen stappen, met mank-lopen, neiging tot vermoeidheid en parese van de ledematen tot gevolg.

#### WERKINGSMECHANISME VAN 4-AMINOPYRIDINE (4-AP)

4-AP is een stof die specifiek een aantal kanalen van het membraan van de neuronen blokkeert (voltage-afhankelijke snelle kaliumkanalen). Hoewel de precieze werking ervan nog niet helemaal duidelijk is, hebben onderzoeken op laboratoriumpreparaten van gedemyeliniseerde zenuwvezels aangetoond dat 4-AP in staat is om de geleiding van de zenuwimpuls te verbeteren of in stand te houden.

De molecule werd vervolgens “in-vivo” onderzocht als symptomatische behandeling van de neiging tot vermoeidheid bij het stappen..

Om de aanvankelijk vastgestelde ongewenste effecten te verminderen, werd een vorm met verlengde afgifte van 4-AP ontwikkeld (Fampyra of Dalfampridine), die beter verdragen wordt, door meer regelmatige concentraties van het geneesmiddel in het plasma.

#### KLINISCHE PROEVEN

De eerste onderzoeken op Fampridine LP dienden om de tolerantie en onschadelijkheid van het geneesmiddel te bepalen. Uit deze fase II-studies bleek dat de best verdragen efficiënte dosis 10 mg ‘s ochtends en

‘s avonds was. Bij deze posologie waren de gemelde bijwerkingen niet ernstig: evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, paresthesie, pijn, rugklachten, vermoeidheid en slapeloosheid. Er werden krampen gemeld bij dosissen van meer dan 30 mg per dag.

De molecule onderging daarna 2 fase III-onderzoeken, om de doeltreffendheid op verschillende parameters te beoordelen: de stapnelheid (gechronometreerde test van 25 voeten), onderzoeken van de kracht en de spasticiteit van de onderste ledematen, evenals auto-vragenlijsten over de stapcapaciteiten. Deze 2 dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken op respectievelijk 301 en 240 patiënten toonden een verbetering van de stapnelheid met 25 %, wat veel is in vergelijking met de placebo, bij respectievelijk 35 % en 43 % van de met Fampridine LP behandelde patiënten. In deze groep van zogenaamd “responderende” patiënten werd ook een aanzienlijke impact op alle andere beoordeelde parameters waargenomen.

Deze effecten hielden aan gedurende de hele periode van de behandeling in de studies (9 en 14 weken), en werden waargenomen los van de leeftijd van de patiënten,



Ook als je er niet meer bent, kan je voor de Stichting Charcot nog meer betekenen dan je denkt.

**ONTVANG GRATIS “GOED GEVEN”,  
DE PRAKTISCHE GIDS  
VOOR SCHENKEN EN NALATEN  
AAN DE STICHTING CHARCOT.  
BESTELLEN: 02/426.49.30  
of [info@charcot-stichting.org](mailto:info@charcot-stichting.org)**



**NEEM EEN GOED DOEL  
OP IN JE TESTAMENT**

**TESTAMENT.BE**

hun graad van handicap (EDSS-score) of de (remitterende of progressieve) vorm van de ziekte.

Op basis van deze resultaten kreeg de molecule de goedkeuring van de Amerikaanse en Europese Geneesmiddelenbureaus in respectievelijk 2010 en 2011, voor de behandeling van stapproblemen bij MS. De autoriteiten stelden dat de patiënten eerst een proefperiode moesten doorlopen, om te bepalen of ze respondent waren..

Fampridine LP is in België nog niet toegelaten; het wordt echter gebruikt in de vorm van een magistrale bereiding van 4-AP, gewoonlijk tussen 15 en 30 mg/d, in 3 innames met 4u tussen.

### GEGEVENS NA COMMERCIALISERING

Sinds 2011 bevatten talrijke publicaties gegevens over het grootschalige gebruik van Fampridine LP. Er werd geen enkele nieuwe onverwachte bijwerking gemeld.

Onder de 46.000 behandelde patiënten werden in totaal 86 epilepsie-aanvallen gemeld. Naast de hoge incidentie van epilepsie onder MS-patiënten werden in die gevallen nog andere stimulerende factoren gevonden: antecedenten van krampen, nierinsufficiëntie, context van overdosering of combinatie met geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen. De waarnemingen bevestigen de doeltreffende impact op het stapvermogen, en melden positieve effecten op andere symptomen: problemen met de gewrichten, met de beweeglijkheid van het oog, evenwichtsstoornissen, bibberen.

### CONCLUSIE

Fampridine vormt een bijkomend middel in het therapeutische arsenaal dat wil bereiken dat MS-patiënten bij het stappen minder vermoeid geraken, waardoor hun functionele capaciteiten en hun levenskwaliteit

## DOE EEN LEGAAT TEN GUNSTE VAN DE CHARCOT STICHTING

Geef middelen aan het onderzoek naar multiple sclerose

Steun het onderzoek, doe een gift  
IBAN BE34 6760 9000 9090 - BIC DEGRBEBB

Charcot Stichting, stichting van openbaar nut  
[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)

• **Neem een goed doel op in uw testament: steun het onderzoek.**  
Uw notaris kan u adviseren.

© Damien Edition - Photo artok

verbeteren. De tolerantiegegevens bevestigen de veiligheid van deze molecule wanneer ze met de aanbevolen voorzorgsmaatregelen gebruikt wordt. De klinische en elektrofysiologische onderzoeken die aan de gang zijn, zouden ons een beter inzicht moeten verschaffen in de werkingsmechanismen.

**Prof. S. El Sankari**

Neuroloog, Cliniques Universitaires Saint-Luc.

## www.charcot-stichting.org

.org

- > Het laatste nieuws op het gebied van onderzoek
- > De inhoud van de vorige nieuwsbrieven
- > Uitgebreide informatie over alle werken die het Charcot Fonds financieel steunt
- > Het boek "Multiple Sclerose, de ziekte, hoop en werkelijkheid" De Nederlandse en Franse versie kunnen volledig worden gedownload via onze website
- > Algemene informatie over de Stichting en haar werking
- > Nuttige links

**Ontdek onze nieuwe website.**  
**Hij leest aangenamer, is beter gestructureerd en biedt meer informatie!**

Volg ons op Facebook 

