

EEN NIEUW AANVALSPLAN

Een update van de strijd tegen multiple sclerose

Voor de behandeling van multiple sclerose liggen er nieuwe ijzers in het vuur. Hoog tijd om die nieuwe wapens op hun merites te beschouwen.

HENK MAASSEN

Er is een nieuw medicijn tegen multiple sclerose op komst. Chris Polman, hoogleraar neurologie aan het VUmc en vooraanstaand MS-onderzoeker, verwacht veel van natalizumab (Tysabri). Samen met een internationale groep collega-onderzoekers rapporteerde hij in maart de uitkomsten van een fase-III-trial.^{1,2} De resultaten waren goed: de mate waarin aanvallen (schubs) zich voordeden, nam af met 68 procent ten opzichte van patiënten die een placebo kregen. Ook leidde gebruik van natalizumab tot een aanmerkelijke reductie van nieuwe of vergrote laesies in de hersenen, zoals vastgesteld met MRI.

ACUTE EPISODEN

Polman zet het nieuwe middel in perspectief. 'In het begin van de ziekte zie je acute episoden: die gaan helemaal over of laten restschade na. Deze ontsteking leidt tot beschadiging van de myelinelaag en dat leidt weer tot functieverlies van zenuwbanen en bepaalde klachten. Plotselinge verslechtingen worden vaak gevolgd door herstel en remyelinisatie. De oligodendrocyten, die myeline aanmaken, zijn er nog in de beginfase, maar op een gegeven ogenblik schieten ze tekort. Naarmate de ziekte voortschrijdt neemt de ontstekingsactiviteit spontaan wat af en komt er een progressieve degeneratie van zenuwcellen, om precies te zijn axonale schade voor in de plaats.'

MS kan zich op verschillende manieren manifesteren. 'De ziekte begint aanvalsgewijs, de relapsing-remitting MS, of is van meet af aan primair progressief. Van de patiënten bij wie de ziekte met de relapsing-remitting-variant start, worden er veel secundair progressief. Bij de meeste MS-patiënten zie je een mix van ontsteking, exacerbaties en neurodegeneratie. Tegelijkertijd of na elkaar.'

MS was lang onbehandelbaar. Polman: 'Ons begrip van de ontstekingsfase is toegenomen. Vroeger gaven we corticosteroiden; tien jaar geleden zijn daar drie medicijnen bijgekomen: interferon-béta, glatirameer (Copaxone) en het cytostaticum mitoxantron. De eerste twee kun je beschouwen als immunomodulators, het laatste als immunosuppressief.'

Deze medicijnen onderdrukken - afhankelijk van het type MS-patiënt - een derde tot de helft van de ontsteking. 'Dat is de moeite waard', constateert Polman, 'maar er blijft nog heel wat

ziekteactiviteit over. Bovendien hebben al deze middelen ongemakken en bijwerkingen. Mitoxantron bijvoorbeeld geeft toxiciteit voor het hart, verhoogde vatbaarheid voor infecties, en op de langere duur een verhoogd risico op maligniteiten.'

BLOED-HERSENBARRIÈRE

Het boeiende van natalizumab is, volgens Polman, dat het aangrijpt op een nieuw ontdekt mechanisme. Het medicijn is 'bedacht', niet ontdekt. 'We begrijpen beter hoe ontstekingscellen door de bloed-hersenbarrière in de hersenen ontstekingsplekken kunnen maken. Bij het moleculaire proces waarmee ze zich hechten aan die barrière en daar dan vervolgens doorheen gaan, spelen bepaalde adhesiemoleculen een belangrijke rol. Natalizumab is een monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan die moleculen, waardoor ze de interactie met de bloed-hersenbarrière niet kunnen aangaan en in feite dus geen ontstekingsplekken kunnen maken.' (zie *kader*)

WERKING NATALIZUMAB

Relapsing-remitting multiple sclerose kenmerkt zich door de vorming van inflammatoire laesies in de hersenen en het ruggenmerg. Die weer leiden tot plaques van demyelinisatie en axonale schade.

De migratie van lymfocyten (geactiveerde T-cellen) door de bloed-hersenbarrière wordt gezien als een vroege stap in de ontwikkeling van deze laesies. De interactie van $\alpha 4$ - $\beta 1$ -integrine, een eiwit op het oppervlak van de lymfocyten, met vasculaire adhesiemoleculen maakt die migratie mogelijk.

Natalizumab (Tysabri) is een recombinant monoklonaal antilichaam waarvan de werking - in grote lijnen - berust op het feit dat het bindt aan een deel van het integrine en zo voorkomt dat de lymfocyten hun inflammatoire werk doen.



DE FOTO IS HELAAS NIET BESCHIKBAAR VOOR INTERNET

Hersenscan van een patiënt met MS. In het midden is een door de aandoening veroorzaakt aantal laesies waarneembaar.

Volgens Polman - die met nadruk zegt niet te zijn beïnvloed door commerciële belangen, maar 'ik werk evident wel met de industrie samen bij het ontwikkelen en testen van geneesmiddelen' - is het waarschijnlijk een effectievere ontstekingsremmer dan de bestaande medicijnen. 'Ik aarzel een beetje, want een direct vergelijkende studie is niet gedaan.'

JC-VIRUS

Over de veiligheid van natalizumab bestaan twijfels. Het medicijn kwam eind 2004 na versnelde goedkeuring door de FDA op de Amerikaanse markt, maar werd na drie maanden weer teruggetrokken. Bij drie patiënten had zich een zeer ernstige bijwerking voorgedaan: progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). PML wordt veroorzaakt door het JC-virus, waaraan de meeste mensen in hun kinderjaren blootstaan en waartegen ze antilichamen ontwikkelen die gedurende het gehele leven detecteerbaar blijven. De initiële infectie verloopt doorgaans symptomeloos.

Polman legt uit: 'Een normaal niet immuungecompromiteerd mens krijgt geen PML: drie gevallen kunnen daarom geen toeval zijn en dus werden alle trials gestopt. Er zijn echter geen andere patiënten met PML gevonden.' Belangrijke kanttekening: patiënten zijn momenteel hooguit twee jaar met natalizumab behandeld. 'Mogelijk komen er meer problemen naarmate de behandeling langer duurt. Dat zou een behoorlijke domper zijn, omdat patiënten en artsen hoge verwachtingen hebben van het nieuwe middel.'

NIET PLUS

Toediening van natalizumab aan de patiënten die aan trials hebben meegedaan, is inmiddels weer op gang gekomen. Ze worden nauwlettend in de gaten gehouden.

Polman: 'Eén op de drie mensen heeft het JC-virus bij zich en plast het geregeld uit. Het komt in het bloed een enkele keer voor. Maar het hoort niet in het hersenvocht terecht te komen. Bloed- en urinemonsters hebben weinig voorspellende waarde op het krijgen van PML, liquor-onderzoek zegt daaren-

tegen wel wat, maar regelmatig lumbaalpuncties ondergaan, is niet prettig.'

Van alle deelnemers aan het vervolgonderzoek worden nu regelmatig bloedmonsters beoordeeld. Zodra iemand symptomen vertoont die niet helemaal pluis zijn, voorziet het protocol in een MRI-scan. 'De afwijkingen die PML veroorzaakt ten opzichte van die van MS zijn op de scan meestal wel te zien', weet Polman. 'En dus zou je de behandeling tijdig kunnen stoppen. Moeilijk punt is hoeveel van die scans je moet maken om een geval van PML te voorkomen. We weten dat de kans op PML over een periode van twee jaar pakweg een op de duizend is. Wat is de opbrengst van in het eerste jaar veel scans maken? Dat moeten we allemaal nog leren.'

TABLETTEN

Natalizumab is het eerste van een nieuwe groep medicijnen, waarvan er enkele in fase-I-onderzoek zijn. Medicijnen die allemaal interfereren met de activiteit van de eerder genoemde adhesiemoleculen. De andere middelen uit deze klasse zijn minder complexe moleculen.

Volgens Polman is met de komst van natalizumab en verwante middelen, en de al beschikbare medicatie de ontstekingsfase van MS tamelijk goed te behandelen.

Dr. Sjef Jongen, neuroloog en directeur van het MS-centrum Nijmegen, een ZBC dat samenwerkt met het St Radboudziekenhuis en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, is dat met hem eens. 'We kunnen', voegt hij daaraan toe, 'behalve mitoxantron ook nog andere cytostatica die sterk ontstekingsremmend werken, inzetten. De kunst is te bepalen welke patiënten daar wanneer voor in aanmerking komen.'

Tot nu toe is vooral research gedaan naar het bestrijden van inflammatie. Demyelinisatie is lang gezien als het kernprobleem van MS. Recentelijk is men van gedachten verandert. 'Het is niet onwaarschijnlijk', zegt Jongen, 'dat het proces van neurodegeneratie al vroeg wordt gestart, in de ontstekingsfase. Mogelijk is degeneratie de eigenlijke en enige fase van MS. Ontstekingen zouden dan slechts een epifenomeen zijn - daar zijn ook wel epidemiologische aanwijzingen voor. Neurodegeneratie kan vroeg starten en toch onopgemerkt blijven, omdat patiënten reservecapaciteit hebben. Onze hersenen zijn een plastisch orgaan.'

Wat veroorzaakt de degeneratie van zenuwcellen? Polman: 'Het zou puur het gevolg van de ontsteking kunnen zijn. Hoe meer de zenuwcellen met ontsteking te maken krijgen, hoe slechter ze gaan functioneren. Dat klinkt redelijk, maar is waarschijnlijk toch te simpel gedacht. Misschien gaan axonen door heel veel voorafgaande ontstekingen inderdaad eerder disfunctioneren, maar er komt onmiskenbaar een nog onbekende, autonome oorzaak bij, die zich niet door anti-ontstekingsmiddelen laat beïnvloeden.'

BEWIJZEN

Om die reden zei neuroloog Allan Ropper onlangs in een commentaar³ dat noch natalizumab, noch andere geneesmiddelen, 'ondubbelzinnig effectief' zijn zodra de progressieve fase van MS is ingezet, en meent de Britse psychiater Abhijit Chaudhuri dat niet bewezen is dat een reductie van de aanvallen in de ontstekingsfase toenemende invaliditeit op de lange termijn tegengaat.⁴

Polman is daar niet zeker van. 'Niet alle patiënten komen in de progressieve fase, die zich ook lang niet altijd in even >>

<< erge mate aandient. Keihard bewijs dat dit samenhangt met gebruik van ontstekingsremmende middelen, ontbreekt echter. Daarom is recentelijk een poging gedaan alle deelnemers terug te vinden van de eerste studie op basis waarvan interferon- β is geregistreerd. Destijds kreeg een deel van de patiënten een placebo, een deel een lage en een deel een hoge dosering. 90 procent van de patiënten is opgespoord en na tien jaar blijken degenen die destijds de hoogste dosering kregen nog altijd het beste af. Maar het zijn geen verschillen van dag en nacht.

BIOMARKERS

MS is in de prilste fase subklinisch: patiënten hebben geen klachten. Polman: 'Er zijn studies met interferon waaruit blijkt dat eerder beginnen met behandelen, betere resultaten ople-

Er gaan stemmen op dat niet demyelinisatie (zie afbeelding), maar neurodegeneratie het kernprobleem is van MS.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

vert. Ook hier zijn de verschillen klein. Jonge mensen die nog maar kort bekend zijn met de ziekte hebben het meest baat bij die strategie. Je zou dus zeggen: begin met de therapie voordat de klachten zich openbaren. Maar MS komt voor bij een op de duizend mensen: screenen of scannen van alle mensen tussen twintig en veertig is dus geen optie. Als het met een biomarker in een druppeltje bloed kon, was het misschien een ander verhaal. Er zijn biomarkers die het beloop van de ziekte documenteren, maar geen enkele maakt een betrouwbare, vroege diagnose mogelijk.

Ook genetisch ligt het niet eenduidig. Kinderen van MS-patiënten hebben een verhoogde kans op de ziekte: vier of vijf op duizend. Voor een tweeling geldt: heeft een van beiden MS, dan is de kans bij de ander ongeveer 30 procent. Polman: 'Waarschijnlijk zijn meerdere genen in het spel, die te maken hebben met de immuunregulatie.'

HORIZON

Zonder twijfel is een combinatie van behandelingen nodig om het totale MS-mechanisme plat te leggen, meent Polman. Hoe die combinatie eruit ziet, is onbekend. Aan de neurodegeneratieve fase van de ziekte kan de neurologie nog nagenoeg niets doen.

Toch gloren er aan de horizon behandelingen met misschien enige potentie. Door patholoog-anatomische studies zijn er, aldus Sjef Jongen, aanwijzingen dat de ontsteking ook in de progressieve fase nog aanwezig is in de hersenen, maar helemaal afgesloten van de rest van het lichaam en dus onbereik-

Het wordt steeds moeilijker om patiënten aan trails te laten meedoen

baar voor medicijnen. 'Het idee is nu om via een ruggenprik een ontstekingsremmer in het hersenvocht te brengen. Zo omzeil je de bloed-hersenbarrière.'

In NEJM van 2 maart maken Frohman, Racke en Raine de balans op van alle middelen die momenteel preklinisch of klinisch in een testfase verkeren.⁵ Zij noemen onder andere stoffen die de uitgroei van axonen bevorderen, agentia die de differentiatie van oligodendrocyten stimuleren en groeifactoren en neuroprotectieve agentia.

STAMCELEN

Frohman c.s. noemen ook autologe hemopoëtische stamceltransplantaties, waaraan al enige min of meer succesvolle dierstudies zijn gewijd. De uitkomsten hiervan bij patiënten met een hevige, progressieve vorm van de ziekte zijn wisselend, zo leert een snelle pubmed-search. Toch verdient het zeker aandacht, vindt Sjef Jongen. 'Patiënten zoeken nu al de instituten op waar die behandelingen worden gegeven. Ze laten zich met hun eigen stamcellen behandelen. Incidenteel zie ik patiënten die daar gunstig op reageren. Ik besef ten volle dat we met de vraag zitten: post aut propter? Het is nog geen wetenschap, alleen een empirische constatering. Maar het maakt me wel nieuwsgierig. Theoretisch zouden stamcellen veel kunnen doen. Ze zouden de

ontsteking kunnen remmen, het immuunsysteem kunnen bijsturen, zich kunnen ontwikkelen tot een voorloper van zenuwcellen, of tot voorlopers van myelineproducerende cellen.'

Met neuroloog Stephan Frequin (Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) heeft hij een protocol geschreven om samen met een centrum dat de stamcellen afneemt en bereidt, onderzoek te starten. Om welk centrum het gaat, wil Jongen niet zeggen. Stamcelonderzoek geldt als complex en niet ongevaarlijk. 'Elke behandeling', reageert Jongen, 'waarvan de werkzaamheid niet is aangetoond, is per definitie controversieel. Dat is goed: wetenschap leeft bij de controverse. Zo gaan we vooruit.'

PLACEBO'S

Wetenschappelijk onderzoek naar MS is niet steeds even gemakkelijk. In de eerste plaats omdat de gebruikte diermodellen niet optimaal zijn. Polman: 'Een veel gebruikt model is EAE, experimentele allergische encefalomyelitis: een ziekte die je bij veel proefdieren kunt opwekken en die op MS lijkt. Er zijn honderden middelen getest die EAE perfect verhelpen, terwijl het merendeel daarvan bij MS-patiënten helemaal niets doet.'

Ten tweede omdat het steeds moeilijker wordt patiënten aan trials te laten meedoen. 'Bij de eerste interferontrials moesten we bij wijze van spreken dranghekken bij de deur zetten. Maar nu er goede behandelingen beschikbaar zijn, neemt het aantal mensen dat wil meedoen af; ze nemen geen genoegen met een placebo - geef ze eens ongelijk. Geneesmiddelenautoriteiten als de FDA en de EMEA eisen echter placebocontroleerde trials. Daarom rekruteren we in toenemende mate proefpersonen in Oost-Europa waar veel standaardtherapieën nog niet voorhanden zijn.'

Hoogleraar Chris Polman is voorzitter van het Clinical Trials Committee van de Amerikaanse MS-Society. 'We organiseren een workshop', zegt hij, 'over de positie van placebocontroleerde trials bij een ziekte als MS. De overweging van de FDA om aan placebo's vast te houden is bekend. Het zou vrij gemakkelijk zijn een slordige trial te doen waarin een nieuw, weinig effectief product er net zo goed uitkomt als een bestaand effectief middel, als er geen placebocontrole is. En daar hebben ze zeker een punt. Maar op termijn moeten we samen met de autoriteiten een alternatieve methodologie bedenken.' ■

Referenties

1. Polman CH et al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 899-910. 2. MediSein: *Medisch Contact* 2006; 62 (10): 407. 3. Ropper A. Selective treatment of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 965-7. 4. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332: 416-9. 5. Frohman E et al. Multiple Sclerosis - The Plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 942-55.

De websites van de MS-centra in Amsterdam en Nijmegen vindt u via onze website: www.medischcontact.nl/dezeweek.



PRAKTIJKPERIKEL

Familieservice



Om een uur of zes kom ik bij de hoofdingang van ons topklinische ziekenhuis een goede kennis tegen met een grote tas in de hand. Met voorzichtige bewegingen loopt hij naar binnen. Op de vraag wat voor bijzonders er wel in die tas zit, vertelt hij: daarin zit een warme maaltijd voor mijn schoonvader, die is hier opgenomen.

Mijn vragende, verbaasde blik noopt hem tot uitleg. Zijn bejaarde schoonvader ligt al een week in het ziekenhuis en met het eten gaat er het een en ander mis. Deze patiënt wordt - zo blijkt na enige dagen - met de

warme maaltijd regelmatig overgeslagen. In zijn lichtverwarde toestand schenkt hij namelijk zelf geen aandacht aan het eten en vraagt dus ook niet om zijn maaltijd.

Ook zijn de andere patiënten op de ziekenzaal blijkbaar niet zo assertief dat ze de verpleegkundigen erop wijzen dat ook voor deze patiënt een warme maaltijd misschien wel gezond is.

Nu heeft hij al drie dagen geen maaltijd gehad, dus is de familie er maar toe overgegaan 's avonds voor hem een warme maaltijd mee te nemen naar het ziekenhuis en bovendien ervoor te zorgen dat de bejaarde man de maaltijd ook echt opeet. ■

De redactie ontvangt graag korte, door artsen geschreven signaleringen. Zie voor meer perikelen de rubriek 'praktijkperikelen' op onze website: www.medischcontact.nl.