

Wat we weten van de ziekte ALS en wat nog niet

Alleen al in Nederland bracht de Ice Bucket Challenge één miljoen euro op voor onderzoek naar amyotrofe laterale sclerose, ALS. Leonard van den Berg, ALS-expert, vertelt welk onderzoek nodig is.



GPD DAVID VAN DAM

Gynaecoloog Bertho Nieboer deed het, ziekenhuisbestuurder Jan Kimpfen, CZ-voorzitter Wim van der Meeren en NVZ-directeur Margo van der Sterre deden het: een emmer ijswater over zich uitgooien en geld doneren voor onderzoek naar ALS. Ook prof. dr. Leonard van den Berg onderging de ijskoude douche. Als geen ander wist hij precies waarom, want Van den Berg, hoogleraar experimentele neurologie aan het UMC Utrecht Hersencentrum, is coördinator van het daar gevestigde ALS Centrum Nederland en voorzitter van het 'European Network for the Cure of ALS' (ENCALS). Hij beantwoordt zes vragen over een ziekte die, zegt hij, 'te lang te onbekend bleef'.

Hoe begint de ziekte?

Sluimerend, zegt Van den Berg. 'Eén op de drie patiënten heeft de bulbaire vorm van de ziekte. Die begint in de hersenstam. Bij hen kondigt de ziekte zich aan doordat zij moeilijker gaan praten. Twee op de drie patiënten hebben de spinale vorm, die begint in het ruggenmerg. Zij merken allereerst zwakte in de hand, of in voeten en benen.' ALS behoort tot de kleine groep ziekten waarbij zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel is betrokken. De mediane overleving is, vanaf de eerste klachten, drie jaar; 20 procent van de patiënten leeft langer dan vijf jaar. Zoals de beroemde fysicus Stephen Hawking, die al sinds 1962 ALS heeft. Van den Berg noemt hem een uitzondering: 'Bij subtypen waarbij aanvankelijk alleen de centraal motorische neuronen zijn aangedaan, zoals primaire laterale sclerose (PLS), is de kans op een langzamer beloop groter. Als de patiënt ervoor kiest om beademd te worden, is ook de overleving langer.'

De tegenhanger van PLS is progressieve musculaire atrofie (PMA), waarbij aanvankelijk alleen perifere motorische neuronen zijn aangedaan. 'Ook bij sommige patiënten met PMA zie je dat de ziekte lange tijd focaal blijft', aldus Van den Berg.

Hoe hoog zijn de incidentie en prevalentie?

Van den Berg: 'In Nederland zijn er 500 nieuwe patiënten per jaar; ongeveer 3 op de

100.000. Dat is vergelijkbaar met MS. De prevalentie is lager dan MS, omdat mensen vrij snel overlijden. Er zijn in ons land momenteel ongeveer 1500 patiënten. De gemiddelde huisarts ziet in zijn loopbaan één of twee ALS-patiënten; de gemiddelde neuroloog één of twee keer per jaar. Op het speciale spreekuur van onze polikliniek neuromusculaire ziekten zien we ongeveer tien tot vijftien nieuwe patiënten per week die verdacht worden van ALS.'

Hoe verloopt de diagnostiek?

ALS is een klinische diagnose, gebaseerd op het verhaal van de patiënt plus neurologisch onderzoek. Er bestaat geen test die uitsluitend geeft. Van den Berg: 'Ongeveer 60 procent van onze nieuwe patiënten blijkt ALS te hebben, 40 procent heeft een andere ziekte, zoals een hernia, een focale stenose door slijtage aan de wervelkolom, een spierziekte of, zeldzamer, multifocale motorische neuropathie – een behandelbare, langzaam progressieve ziekte die erg lijkt op ALS.'

Tien jaar geleden duurde het vanaf de eerste klachten zestien maanden voordat de diagnose definitief was. Patiënten vonden die periode van onzekerheid te lang. 'We hebben daarom speciale poliklinieken opgericht in het AMC en het UMC Utrecht waar patiënten binnen twee weken terecht kunnen voor onderzoek, dat een hele dag in beslag neemt. Dat heeft de tijd tussen de eerste symptomen en de uiteindelijke diagnose teruggebracht tot gemiddeld acht maanden.'

Wat weten we van het ziektemechanisme?

Bij 5 procent van de patiënten komt ALS in de familie voor ('familiaire ALS'). Van den Berg: 'Het gaat om autosomaal dominante overerving, dus 50 procent van de familieleden loopt kans de ziekte te krijgen.' Familiaire ALS wordt veroorzaakt door een mutatie in een gen dat codeert voor het TDP-43 eiwit. Maar er zijn ook andere mutaties in andere genen bekend, met hetzelfde effect: ophopingen van TDP-43. Met deze kennis zijn modellen gemaakt van de ziekte: diermodellen, maar vooral ook celmodellen. Van den Berg legt uit: 'We kunnen van ALS-patiënten fibroblasten afnemen, die we laten uitgroeien tot stamcellen, en die kunnen we op hun beurt weer laten uitgroeien tot motorische zenuwcellen, uiteraard met het genotype van de patiënt. Daaraan kunnen we vervolgens in het lab onderzoek doen.' De resterende 95 procent van de patiënten heeft 'sporadische ALS'. Die wordt niet veroorzaakt door één genetische afwijking, maar waarschijnlijk door verschillende genetische risicofactoren die samen de kans om ALS te krijgen sterk verhogen. Onderzoek onder één- en twee-eiige tweelingen heeft aan het licht gebracht dat de genetische bijdrage aan sporadische ALS 60 procent bedraagt; 40 procent komt dus voor rekening van de omgeving.

Wat zijn risico- en beschermende (omgevings)-factoren?

Van den Berg: 'We weten dat roken de kans iets verhoogt; alcoholconsumptie blijkt

bescherming te bieden. Patiënten hebben, voordat ze ALS krijgen, gemiddeld minder hart- en vaatziekten en een lager lichaamsgewicht, maar ook een calorierijker voedingspatroon, met meer lipiden in hun voedsel. Mogelijk speelt een afwijkend metabolisme een rol. Dat we een licht verhoogd risico zien bij mensen die in hun vrije tijd veel sporten, kan betekenen dat juist deze mensen die gezondere levensstijl hebben. Maar het is zeer moeilijk te bepalen wat kip en wat ei is.'

De Ice Bucket Challenge heeft veel extra geld opgeleverd. Waaraan moet dat worden besteed?

Van den Berg wil vooral weten of ALS één ziekte is. 'Bij familiale ALS zien we tien tot vijftien verschillende genen die hetzelfde ziektebeeld geven, dus misschien zijn er verschillende ziektemechanismen in het spel. Bij de minder zeldzame sporadische vorm ligt dat nog ingewikkelder, vanwege gen-omgevingsinteracties. Mogelijk is ALS een heterogene ziekte; om dat te weten te komen wordt in een grootschalig internationaal onderzoek het DNA van 15.000 ALS-patiënten en 7500 controles geheel in kaart gebracht.'

Het is ook zaak om industrie en biotech-bedrijven geïnteresseerd te krijgen, zegt Van den Berg, 'om medicatie of misschien zelfs gentherapie te ontwikkelen en uit te testen op patiënten.' In juni is het platform TRICALS opgericht, het 'Treatment Research Institute for the Cure of ALS'. Een internationale organisatie die mensen met ALS verbindt met centra in academische ziekenhuizen en bij de farmaceutische industrie. Patiënten die zich registreren bij TRICALS krijgen informatie over toekomstige geneesmiddelen trials waaraan ze kunnen meedoen. 'Hoop op behandeling is reëler dan ooit', zegt de Utrechtse neuroloog.

ICE BUCKET CHALLENGE

Wat nu bekend staat als de Ice Bucket Challenge begon dit voorjaar in de Verenigde Staten toen een ALS-patiënt besloot 'awareness' voor zijn ziekte te creëren en anderen opriep hetzelfde te doen. Begin augustus werd de eerste Nederlander uitgenodigd mee te doen, en de rest is geschiedenis. In de Verenigde Staten werd in een paar maanden meer dan 94 miljoen dollar opgehaald, in Nederland is de grens van 1 miljoen euro eind vorige week overschreden. Het geld komt ten goede aan wetenschappelijk onderzoek, met het doel van ALS een behandelbare of chronische ziekte te maken. De Stichting ALS Nederland hoopt dat de nieuwe donoren hun eenmalige gift zullen omzetten in een vaste donatie.

Webverwijzing

Interessante websites over ALS vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.