

Behandeling van MS: de toekomstperspectieven

Wanneer we terugdenken aan de evolutie in de behandeling van MS de voorbije jaren, moeten we vaststellen dat de grootste verandering, zo'n 15 jaar geleden, was dat er een behandeling beschikbaar werd. Voorheen kon je als neuroloog de diagnose stellen, de patiënten opvolgen en trachten hun symptomen te verlichten. Met de komst van interferon-beta (Avonex, Betaferon, Rebif) en glatirameeracetaat (Copaxone) kon eindelijk ook het ziekteproces worden beïnvloed. Nochtans zijn hiermee niet alle problemen opgelost: de behandeling werkt enkel op de ontstekingscomponent van de ziekte (de aanvallen dus), de behandeling werkt slechts gedeeltelijk (30 % minder aanvallen), moet geïnjecteerd worden (van 1 x per week tot 1 x per dag, afhankelijk van het product), en heeft bijwerkingen (griepachtige symptomen, irritatie op de insteekplaatsen). Er wordt dan ook veel onderzoek gedaan naar alternatieve behandelingsmogelijkheden die, althans voor sommige van deze nadelen, een meerwaarde zouden bieden.

Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een immuungemedieerde aandoening van het centraal zenuwstelsel, waarbij 2 verloopvormen kunnen worden onderscheiden: een vorm met aanvallen en herstelperiodes (relapsing-remitting MS) en progressieve vormen (primair en secundair progressieve MS). Deze klinisch onderscheiden verloopvormen reflecteren het onderliggende ontstaansmechanisme, waarin zowel aanvallen van ontsteking als geleidelijke beschadiging betrokken zijn. Het aandeel van deze mechanismen en hun temporele en causale verband zijn echter nog steeds onduidelijk. De relapsing-remitting vorm van MS wordt veroorzaakt door de passage van ziekteverwekkende immuuncellen doorheen de bloedhersensbarrière naar het centraal zenuwstelsel, waar dan ontstekingsletsels ontstaan. Hoe de progressieve vormen van MS ontstaan, is niet goed begrepen.

Dit verklaart waarom tot nu toe geen behandelingen beschikbaar zijn die een invloed uitoefenen op de progressieve fase van de ziekte, terwijl er voor relapsing-remitting MS medicijnen ter beschikking zijn die vooral de aanvalsfrequentie verminderen (interferon-beta, glatirameeracetaat). Niettegenstaande het feit dat deze producten nu sinds 10-15 jaar de behandeling en aanpak van MS totaal hebben veranderd, zijn ze slechts deels effectief, en is er nood aan betere en beter verdragen producten. Een eerste nieuwkomer was Tysabri, dat om de 4 weken via een baxter wordt toegediend, en de aanvallen beter onderdrukt dan interferon-beta of glatirameeracetaat. Omwille echter van het mogelijk optreden van progressieve multifocale leukoencefalopathie, een meestal dodelijke herseninfectie, kan van Tysabri enkel gebruik gemaakt worden indien aan welbepaalde klinische en radiologische criteria wordt voldaan.

Nieuwe inzichten in de complexe ontstaansmechanismen van MS hebben geleid tot nieuwe medicijnen, die hoopgevende resultaten hebben gegeven in fase 2-studies en momenteel onderzocht worden in fase 3-studies. Hierbij worden 2 grote groepen onderscheiden: orale producten en monoclonale antilichamen.

Orale behandelingen

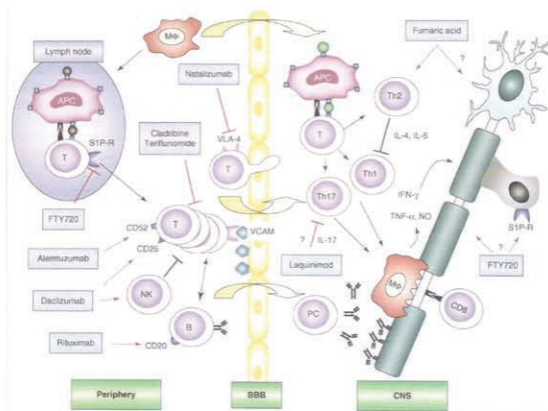
- BG00012 (dimethylfumaraat) onderdrukt de expressie van ontstekingsstimulerende adhesiemoleculen en cytokinen (IL-4, IL-10, ...), en heeft daarnaast ook neuroprotectieve effecten. BG00012 is een licht gewijzigde, en hierdoor beter verdragen, vorm van een fumarzuurester dat gebruikt wordt in de behandeling van psoriasis.
- Cladribine bewerkstelligt een lymfopenie (tekort aan bepaalde witte bloedcellen). Cladribine wordt momenteel gebruikt in de oncologie, als behandeling voor hairy cell leukemie en lymphoma.
- FTY720 induceert een verandering ter hoogte van één van de antennes (de S1P1-receptor) op lymfocyten en thymocyten. Deze antennes of receptoren worden naar binnen gekeerd (internalisatie) en kunnen daardoor geen signalen meer krijgen van hun omgeving. Dit heeft als gevolg dat deze cellen het signaal niet meer ontvangen om uit de lymfeklieren te treden. Ze blijven dus in de lymfeknopen zitten. Op die manier trekken ze minder naar het centraal zenuwstelsel en wordt er aldaar minder ontsteking opgewekt. Daarnaast heeft FTY720 neuroprotectieve eigenschappen, op basis waarvan het middel ook wordt onderzocht in primair progressieve MS.
- Laquinimod remt migratie van ontstekingscellen naar het centraal zenuwstelsel en sti-

muleert ontstekingsremmende mechanismen. Het is een structurele variant van roquinimex (linomide), dat effectief was gebleken in fase 2- en 3-studies, maar waarvan de verdere ontwikkeling werd gestopt ten gevolge van het optreden van bijwerkingen zoals acuut myocardinfarct, pericarditis, serositis.

- Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide, dat gebruikt wordt in reumatoïde artritis. Het belangrijkste werkingsmechanisme van teriflunomide is de inhibitie van dihydro-orotaat dehydrogenase, een katalysator die belangrijk is in de DNA-synthese. Hierdoor ontstaat een verminderd aantal T- en B-cellen.

Monoclonale antilichamen

- Anti-CD52 (alemtuzumab, Campath-1) is een eiwit aan het oppervlak van onder andere T- en B-cellen, NK-cellen. Alemtuzumab is een monoclonaal antilichaam tegen dit glycoproteïne dat reeds gebruikt wordt in de behandeling van chronische lymfatische leukemie. Het veroorzaakt een snelle en persisterende lymfocytendepletie. Alemtuzumab wordt in 2 jaarlijkse cycli van respectievelijk 5 en 3 dagen intraveneus toegediend.
- Anti-CD25 (daclizumab) is een monoclonaal antilichaam tegen IL-2-receptor alpha (CD25), die een rol speelt in auto-immuniteit. Daclizumab wordt al langer gebruikt ter preventie van reëctie bij niertransplantatie. Daclizumab wordt intraveneus of subcutaan toegediend, meestal maandelijks.
- Rituximab: recente wetenschappelijke inzichten brengen in de immunopathogenese van MS steeds duidelijker een rol naar voor voor de B-cellen. Rituximab heeft als doelwit CD20, een antigeen op B-cellen, dat door rituximab gedepleteerd wordt. Omwille van de mogelijke effecten op neurodegeneratie wordt rituximab ook onderzocht in primair progressieve MS.



Deze figuur geeft het vermeende werkingsmechanisme weer van verschillende van de hier besproken medicijnen. In het perifeer bloed en de lymfoïde organen ontstaan er reeds immuuninteracties, waarna geactiveerde witte bloedcellen doorheen de bloedhersensbarrière penetreren. Aangekomen in het centraal zenuwstelsel brengen zij via verschillende mechanismen schade toe aan de myelineschede en zenuwuitlopers, waardoor de ziekte tekens ontstaan.

Besluit

Alhoewel de fase 3-studies natuurlijk zullen moeten bevestigen dat deze producten efficiënt zijn en de bijwerkingen ervan aanvaardbaar, mag toch gehoopt worden dat met zoveel producten in ontwikkeling (en dit is slechts een selectie), de behandelingsmoge-

lijkheden bij MS in de toekomst talrijker zullen zijn, wat de neuroloog wellicht voor de uitdaging zal plaatsen het juiste product op het juiste ogenblik aan de juiste patiënt voor te schrijven.

Prof. dr. Bénédicte DUBOIS
Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven