

PLAATS VAN IMMUNOMODULERENDE GENEESMIDDELEN BIJ MULTIPLE SCLEROSE

Met immunomodulerende geneesmiddelen tracht men in te werken op de pathogenese van multiple sclerose (MS). De laatste jaren zijn meerdere gerandomiseerde studies verschenen, met name met interferon β (1a en 1b) en glatirameeracetaat. Deze studies worden hier besproken. Gunstige effecten op de invaliditeit zijn gezien met interferon β -1a (bij patiënten met recidiverende en herstellende MS) en interferon β -1b (bij patiënten met secundair progressieve MS). Sommigen suggereren evenwel dat deze effecten eerder het gevolg zijn van een gunstig effect op de opstoten - met daardoor minder accumulatie van de opstoot-gebonden invaliditeit - dan wel van een effect op de progressie van de ziekte.

In de Folia werd reeds aandacht besteed aan de aanpak van multiple sclerose (MS), zowel aan de behandeling gericht op de mogelijke pathogenese als aan de symptomatische behandeling [Folia augustus 1995, juli 1996 en november 1997]. Zoals in de Folia van juli 1996 opgemerkt, bemoeilijkt de grilligheid van het verloop van MS de interpretatie van het effect van de toegepaste medicatie, en is vooruitgang in de aanpak van MS afhankelijk van de beschikbaarheid van degelijke klinische studies. De laatste jaren zijn meerdere gerandomiseerde studies verschenen bij patiënten met MS, in het bijzonder met immunomodulerende geneesmiddelen; deze worden hier besproken. Corticosteroiden, de eerste keuze voor de behandeling van opstoten, worden hier niet besproken.

Immunomodulatoren bij patiënten met recidiverende en herstellende MS

Interferon β -1a en interferon β -1b

Interferon β -1a en interferon β -1b zijn onderzocht in drie gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies. Beide interferonen verminderden in deze studies de ernst van de opstoten alsook hun frequentie met 30 tot 37% per jaar: 0,9 tot 1,2 opstoten per jaar in de placebogroep, versus 0,6 tot 0,8 opstoten per jaar in de interferon β -groep. Met « *magnetic resonance imaging* » (MRI) werd eveneens een reductie van de actieve letsels en een positief effect op de uitbreiding van het totaal aantal letsels waargenomen. In de studies met interferon β -1a, maar niet in deze met interferon β -1b, werd een gunstig effect gezien op de invaliditeit [n.v.d.r.: in de studie met interferon β -1b werd het effect op de ziekteprogressie evenwel niet als primair eindpunt bestudeerd]. Het is echter niet uit te sluiten dat dit effect van interferon β -1a op de invaliditeit eerder een gevolg is van het gunstig effect op de frequentie van de opstoten - met daardoor minder accumulatie van opstoot-gebonden invaliditeit - dan wel van een effect op de progressie van de ziekte.

Ongewenste effecten van interferon β -1a en interferon β -1b zijn vooral een griepierig syndroom en lokale reacties die 24 tot 48 uur na subcutane toediening optreden. Zeldzame ongewenste effecten zijn depressie, overgevoelighedsreacties zoals bronchospasme en anafylaxis, hematologische verwikkelingen, verhoging van de plasmaconcentraties van de leverenzymen. Symptomatische schildklierproblemen zijn zelden gerapporteerd. Bij ongeveer een derde van de patiënten worden neutraliserende antilichamen gevormd, vooral met de subcutaan toe te dienen preparaten; wat de betekenis daarvan is, is niet duidelijk.

Glatirameeracetaat

Glatirameeracetaat – vroeger aangeduid als copolymeer 1 – is een synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met het basisch proteïne van myeline. In de twee placebo-gecontroleerde dubbelblinde studies waarbij glatirameeracetaat (20 mg p.d. subcutaan) gedurende twee jaar werd toegediend, werd een daling van het aantal exacerbaties in de glatirameergroep gevonden. Er is op dit ogenblik geen evidentie dat glatirameeracetaat een invloed heeft op de ernst en de duur van de opstoten, of op de ziekteprogressie. De klinische bevindingen werden in een aparte studie bekrachtigd door de beelden bekomen met MRI, waarbij na 9 maanden behandeling in de glatirameergroep een daling van het aantal actieve hersenletsels ten opzichte van de placebogroep werd gevonden. Zoals met interferon β , zijn met glatirameeracetaat lokale reacties 24 tot 48 uur na subcutane injectie zeer frequent. Met glatirameeracetaat treedt frequent onmiddellijk na de injectie een voorbijgaande reactie op gekenmerkt door o.a. hartkloppingen, dyspnoe, flushing.

Goed opgezet vergelijkend onderzoek tussen glatirameeracetaat en interferon β ontbreekt.

Immunomodulatoren bij patiënten met secundair progressieve MS

Er zijn bij patiënten met secundair progressieve MS tot op heden drie studies uitgevoerd, met name met *interferon β -1a* en *interferon β -1b*.

- De eerste studie – de *European Betaferon Study* uitgevoerd met Betaferon (op basis van interferon β -1b) – werd vroegtijdig gestopt omwille van het gunstig effect met interferon β -1b op de invaliditeit: bij de behandelde patiënten duurde het 9 tot 12 maanden langer vooraleer een aangehouden verergering van de invaliditeit met 1 punt op de Kurtzkeschaal (“*expanded disability status scale*” of *EDSS*) werd bereikt.
- In de twee andere studies – de ene eveneens met interferon β -1b, de andere met interferon β -1a – kon dit effect op de invaliditeit niet worden bevestigd. In deze twee negatieve studies waren de patiënten ouder, was de ziekteduur langer, en/of waren er minder opstoten vóór en/of tijdens de studie.

De auteurs van het *Lancet*-artikel suggereren dat de resultaten in de *European Betaferon Study* eerder een gevolg zouden kunnen zijn van het gunstig effect op de opstoten - met daardoor minder accumulatie van opstoot-gebonden invaliditeit - dan wel van een effect op de ziekteprogressie.

Immunomodulatoren bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte

Gezien de weinig bemoedigende resultaten op de invaliditeit ten gevolge van de progressie van de ziekte, is volgens sommigen de belangrijkste vraag of immunomodulatoren – wanneer toegediend in een vroeg stadium van MS – het inflammatoir proces dat leidt tot de secundair progressieve fase, kunnen tegenhouden. In dit verband zijn er tot op heden twee placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd, met name met interferon β -1a bij patiënten met een eerste demyeliniserende neurologische gebeurtenis (ter hoogte van de optische zenuw, het ruggenmerg, de hersenstam of het cerebellum), en hersenletsels bij MRI compatibel met MS. Interferon β -1a verminderde in de twee studies (de ene gedurende 2 jaar, de andere gedurende 3 jaar) het risico van een tweede opstoot, maar beïnvloedde de invaliditeit niet. De studieduur was evenwel te kort om een eventueel effect op de evolutie naar de secundair progressieve fase van de ziekte te detecteren. De vraag of vroegtijdige immunomodulatorische behandeling de progressie naar de secundair progressieve fase vertraagt of voorkomt, blijft dus onbeantwoord, en het zal nog jaren duren vooraleer het antwoord bekend is. Wanneer men aanneemt dat behandeling het risico van een opstoot met een derde vermindert, en dat er een gemiddelde opstootfrequentie is van 0,5 per jaar, dient men, volgens de auteur van een commentaar, patiënten zoals deze die werden ingesloten in de twee studies, gedurende 6 jaar te behandelen om één opstoot te voorkomen. Hij benadrukt de financiële implicaties van de behandeling.

Varia

De optimale duur van behandeling met interferon β of glatirameeracetaat is onbekend. De beslissing om de behandeling te stoppen, dient volgens de huidige richtlijnen (b.v. de *British Neurologists' Guidelines*) te worden genomen in functie van factoren zoals gefaalde doeltreffendheid (b.v. toename van het aantal opstoten, evolutie naar de progressieve fase), optreden van ongewenste effecten of zwangerschapswens [n.v.d.r.: in de bijsluiters van de specialiteiten op basis van interferon β en glatirameeracetaat wordt zwangerschap vermeld als een contra-indicatie; bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt effectieve anticonceptie aanbevolen, en bij zwangerschapswens of wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling te worden gestaakt].

- Naar A. Compston en A. Coles: Multiple sclerosis. *Lancet* **359**, 1221-1231 (2002)
C.H. Polman en B.M.J. Uitdehaag: Drug Treatment of multiple sclerosis. *Brit. Med. J.* **321**, 490-494 (2000)
G.C. Ebers: (Commentary) Preventing multiple sclerosis? *Lancet* **357**, 1547 (2001)
I. Taylor et al.: Treatment of multiple sclerosis with newer immune-modulating drugs. *Australian Prescriber* **25**, 32-36 (2002)
Glatirameer. *Geneesmiddelenbulletin* **36**, 79-80 (2002)
R. Little. NHS to fund treatment for 10 000 patients with MS. *Brit. Med. J.* **324**, 316 (2002)

Specialiteitsnamen

Glatirameeracetaat: Copaxone
Interferon β -1a: Avonex, Rebif
Interferon β -1b: Betaferon

Nota van de redactie

- De indicaties in de Belgische bijsluiters van de hierboven vermelde specialiteiten zijn als volgt.
 - Copaxone: behandeling van patiënten met recidiverende en herstellende MS.
 - Avonex: behandeling van patiënten met recidiverende en herstellende MS, en behandeling van patiënten in een vroeg stadium van de ziekte.
 - Rebif: behandeling van patiënten met recidiverende en herstellende MS, en van patiënten met secundair progressieve MS met relapse activiteit.
 - Betaferon: behandeling van patiënten met recidiverende en herstellende MS, en van patiënten met secundair progressieve MS met relapse activiteit.
- In de *Lancet* van 15 februari 2003 [361, 545-552 (2003)] verscheen een systematisch overzicht van de gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies met interferonen bij “recidiverende en herstellende MS”. Analyse van de studies die aan de door de onderzoekers vooropgestelde inclusiecriteria beantwoordden, toont dat interferonen het aantal patiënten met een exacerbatie in het eerste behandelingsjaar lichtjes doen dalen. Volgens de onderzoekers kan op basis van de huidige gegevens evenwel geen uitspraak gedaan worden over het klinisch effect van de interferonen na het eerste behandelingsjaar, en zijn verdere studies noodzakelijk om hun doeltreffendheid en ongewenste effecten op lange termijn te specificeren.

Glossarium

- **Recidiverende en herstellende MS** (“relapsing and remitting MS”): multiple sclerose verlopend in opstoten, met perioden van volledig of partieel herstel.
- **Secundair progressieve MS** (“secondary progressive MS”, meer en meer “secondary relapsing MS” genoemd): multiple sclerose met progressief verloop na een initiële fase van “recidiverende en herstellende MS”.
- **Primair progressieve MS** (“primary progressive MS”): multiple sclerose met van in het begin progressief verloop.

Met het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en, om de vier maanden met de Folia, worden U de gele formulieren “Geneesmiddelenbewaking” toegezonden; deze zijn ook beschikbaar via internet: <http://www.afigp.fgov.be/NL%20home/formulieren/gele%20fiche.htm>. Met dit formulier kunt U ons alle ongewenste reacties die U waarneemt, mededelen. Gelieve uw naam, adres en telefoonnummer te vermelden, teneinde U te kunnen contacteren. Voor alle inlichtingen kunt U zich wenden tot het NATIONAAL CENTRUM VOOR GENEESMIDDELENBEWAKING (Directoraat-generaal Bescherming Volksgezondheid: Geneesmiddelen, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Amazonegebouw, Biscoffsheimlaan 33, 1000 Brussel; telefoon nr. 02/227.55.09 of 02/227.55.33; fax nr. 02/227.55.28).