

Verslag thema avond woensdag 13 september 2017

Afgelopen woensdag 13 september hadden we dr Kawita Kanhai en Lisette Mastenbroek van het Center for Human Drugs Research te Leiden te gast, die een bijzonder interessante presentatie verzorgden over het ontwikkelen van nieuwe testmethoden en het testen van nieuwe medicijnen tegen MS.

Het CHDR houdt zich sinds 1987 bezig met geneesmiddelenonderzoek. Nieuwe medicijnen worden eerst getest in het laboratorium, bijvoorbeeld in celkweken. Daarna worden ze getest in proefdieren met een vergelijkbaar ziektebeeld. De overstap naar het testen in mensen is een ingewikkelde procedure met heel veel ingebouwde veiligheidsdrempels. In fase 1 wordt het medicijn in een lage dosis toegediend aan een klein aantal gezonde proefpersonen. Als het veilig is wordt het in fase 2 aan een klein aantal patiënten toegediend om te kijken of het werkt. Als dat zo is, wordt het in fase 3 aan een grotere groep patiënten toegediend en vergeleken met bestaande medicijnen. In fase 4 wordt gekeken naar de effecten en bijwerkingen op de lange termijn. Iedere fase is steeds ingewikkelder en duurder en als een

nieuw geneesmiddel niet geschikt blijkt (in negen van de tien gevallen) is het van groot belang dat zo vroeg mogelijk in de testprocedure te onderkennen.

Bij een grillige ziekte als MS zijn directe effecten (in bloed, liquor, MRI/CT, neuropsychologische tests, klachtenpatroon) heel moeilijk te bepalen. Bij de oudere medicijnen tegen MS, die de ontstekingsreactie in de hersenen remmen, is het effect te volgen door ontstekingscellen en ontstekingsmoleculen in het bloed te bepalen, maar bij de nieuwe generatie medicijnen, die bedoeld zijn om de aanmaak van myeline te bevorderen en de laesies in de hersenen te repareren, zijn geen directe effecten te zien en is de werkzaamheid moeilijk aan te tonen.

Om de werkzaamheid van dit soort medicijnen al in een vroeg stadium te kunnen onderkennen doet het CHDR onder andere onderzoek aan de ontwikkeling van nieuwe testmethoden. Bij de eerste methode krijgt de proefpersoon/patiënt een slok zwaar water te drinken. In zwaar water zijn de twee waterstoffen van het watermolecuul H_2O vervangen door de zwaardere, niet-radioactieve, waterstofisotoop deuterium (D_2O). Dit heeft geen invloed op de chemische eigenschappen van het watermolecuul en de deuteriumatomen worden net als

gewone waterstofatomen overal in het lichaam in alle mogelijke moleculen ingebouwd. Ook in myeline. In gezonde proefpersonen bleken met deuterium gelabelde afbraakproducten van myeline goed aantoonbaar in liquor. De invloed van re-myelinisatie bevorderende medicijnen op dit proces in MS- patiënten is nog niet getest, maar lijkt veelbelovend!

Bij de tweede methode wordt de re-myelinisatie bepaald door het effect van medicijnen op een specifieke spierbundel te meten. Een geschikte kandidaat hiervoor lijkt de spierbundel die ervoor zorgt dat bij het naar links en rechts kijken beide ogen tegelijk bewegen. Bij aantasting van het myeline van de bijbehorende zenuw gaat in een van de richtingen één van beide ogen “achterlopen” (nystagmus). Door de proefpersoon naar een heen-en-weerbewegende stip te laten kijken en met een high-speed camera de oogbewegingen te volgen, kan dit effect bepaald worden. Ook deze methode is nog niet in combinatie met re-myelinisatie bevorderende medicijnen in MS- patiënten is nog niet getest.

Naast nieuwe methoden onderzoekt het CHDR ook nieuwe medicijnen en formuleringen. In fase 1 bevindt zich de toepassing van **methylprednisolon** in liposomen

(“vetbolletjes”). Dit geeft een fors langere verblijftijd in het lichaam. Alleen treden er ineens bijverschijnselen op veroorzaakt door de liposomen. Meer succesvol lijkt de orale toediening van **goudmoleculen** in een nieuwe formulering. In fase 2 lijken THC-tabletten (cannabis) en fampiridine (Fampyra) te struikelen. De eerste door gebrek aan werkzaamheid (al ervaren de geteste MS patiënten dit anders), de tweede door bijwerkingen (duizelingen) Maar ze gingen niet beter lopen, waarop getest werd wel ervoeren de geteste personen minder pijn.

Het mooie van de huidige onderzoeken dat er ook getest wordt met MS patienten met de primair of secundair progressief vorm van MS omdat men nu het idee heeft dat het verbeteren en weer aanmaken van myeline voor alle vormen van belang kan zijn.

Het CHDR heeft een vaste poule van gezonde proefpersonen, maar zoekt regelmatig voor specifieke onderzoeken MS-patiënten.

Meer informatie over het CHDR onder andere op de website : www.proefpersoon.nl