

VSN

Vereniging Spierziekten Nederland

CONTACT

Een kenniscentrum
voor SMA

- > Jackies: Ondernemende vrouwen
- > Wmo-aanvraag afgewezen? Maak op tijd bezwaar!
- > Leven met je spierziekte

SMA

Ludo van der Pol:

Spiere voor Spiere Kenniscentrum helpt SMA-patiënten



Het Spieren voor Spieren Kindercentrum is gericht op diagnostiek, behandeling en registratie van patiënten, maar doet ook onderzoek aan SMA. Dr. Ludo van der Pol over de recente ontwikkelingen.

In januari van dit jaar ging bij twintig spieronderzoekscentra in acht Europese landen de Trophosstudie van start. Deze tweejarige klinische studie betreft een nieuw kandidaatmiddel, olesoxime, tegen spinale spieratrofie (SMA). Men hoopt dat dit middel de zieke zenuwcellen in het ruggenmerg beschermt, zodat zij niet meer – of minder snel – afsterven. Dit kan de ziekte niet genezen, maar het beloop wel vertragen. Behalve naar werkzaamheid kijkt de studie ook grondig naar veiligheid van het nieuwe middel. Tweederde van de patiënten krijgt olesoxime, een derde krijgt een nepmiddel of “placebo” ter controle. Patiënten en dokters weten niet wie wat krijgt – alleen de apotheek kent de code.

Mijlpaal

‘Dit is in Europa misschien wel de eerste goede placebogecontroleerde SMA-studie met voldoende patiënten!’, zegt kinderneuroloog dr. Ludo van der Pol van het UMC Utrecht, dat met tien patiënten aan de Trophosstudie deelneemt. ‘Vroeger deed men wel eens een onderzoekje met een nieuw middel bij een handvol patiënten. Maar alleen al doordat je tegen een patiënt zegt: ‘Misschien is dit middel wel geschikt voor u’, kan hij zich gaan

‘De Trophosstudie is een mijlpaal in het onderzoek naar SMA’

inbeelden dat hij zich beter voelt. Een langlopend onderzoek – twee jaar – is juist zo belangrijk omdat bij deze spierziekte na de eerste openbaring van de spierzwakte vaak een periode van heel geleidelijke achteruitgang hoort. Zo’n goed georganiseerd onderzoek is een mijlpaal!’

Van der Pol is medisch adviseur van de VSN. Als hoofd van het in 2008 geopende Spieren voor Spieren Kenniscentrum ziet

hij wekelijks kinderen met spierziekten. Het Kindercentrum is gericht op diagnostiek, behandeling en registratie van patiënten, maar doet ook onderzoek aan SMA.

Afnemende spierkracht

Spinale spieratrofie, ook wel spinale musculaire atrofie (SMA) genoemd, treft ongeveer een op de tienduizend mensen. Hoe vroeger deze zeldzame spierziekte zich openbaart, hoe ernstiger meestal het beloop. Soms krijgen ouders een kind dat het na de geboorte prima doet. Maar binnen een half jaar verschijnen de eerste tekenen van spierslapte en stokt de normale ontwikkeling. Het kind zal nooit leren zitten en misschien niet eens zijn eerste verjaardag vieren. SMA kan zich uiten bij baby's, peuters en kleuters, maar het gebeurt ook dat gezonde adolescenten ineens klachten krijgen en dan horen dat ze in een rolstoel zullen komen. Sommige mensen worden pas na hun dertigste ziek, of hebben nauwelijks symptomen. Je kunt alleen SMA krijgen als allebei je ouders drager van de betreffende erfelijke afwijking zijn. Binnen de bevolking is de kans dat iemand drager is ongeveer 2 procent. Als ouders een kind hebben met SMA is de kans dat een volgend kind SMA heeft 25 procent. ‘Maar vaak weten mensen niet dat zij drager zijn’, zegt Van der Pol. ‘Het gebeurt wel dat de diagnose bij het eerste kind pas gesteld wordt als er al een tweede of misschien zelfs een derde kind in het gezin is geboren dat dan ook SMA blijkt te hebben.’

SMA en ALS

In Utrecht werkten onderzoekers al tien jaar aan ALS, een spierziekte die vooral bij volwassenen voorkomt. Net als ALS is SMA een ziekte van de zenuwcellen in het ruggenmerg. Daarom koos het Kindercentrum voor onderzoek aan SMA. ‘Dat kan het onderzoek over en weer versterken, je kunt dezelfde technieken toepassen’, zegt

Van der Pol. ‘Groot verschil is dat mensen met ALS meestal snel achteruitgaan, terwijl een flinke groep SMA-patiëntjes een normale levensverwachting heeft. Het merkwaardige aan SMA is bovendien dat er zoveel ernstige en milde varianten naast elkaar bestaan, terwijl het toch steeds om dezelfde genafwijking gaat. Wij willen weten hoe dat komt.’ Een mens kan bewegen doordat signalen uit de hersenen zijn spieren aansturen. Dat gebeurt via de motorische voorhoorncellen in het voorste deel van het ruggenmerg. Zij vormen het begin van de zenuwcellen die naar de spieren lopen. SMA is, net als ALS, een ziekte van deze motorische voorhoorncellen. Vanwege een genafwijking kunnen SMA-patiënten niet genoeg eiwit produceren om deze cellen goed te onderhouden en daardoor sterven ze af. Als de spieren weinig of geen signalen van de hersenen krijgen, worden ze dunner en ontstaan verlammingen. De spierslapte kan leiden tot bijkomende problemen zoals vastzittende gewrichten, vergroeiing van de wervelkolom (scoliose) en longproblemen.

Vier ziektypen

Artsen hebben SMA ingedeeld in vier ziektypen, die elk weer ergere en mildere varianten kennen. Ongeveer de helft van de kinderen met SMA heeft type 1. Deze aandoening uit zich al in de eerste zes levensmaanden en verloopt meestal ernstig, omdat ook de ademhalingsspieren verlamd raken. De andere helft van de SMA-patiëntjes heeft type 2, 3 of 4. Vooral bij type 3 en 4, maar ook bij mildere varianten van type 2, is meestal sprake van een normale levensverwachting. Van der Pol: ‘SMA-patiënten hebben in allebei de kopieën van het SMN1-gen een fout. Maar binnen families zie je de verschillende ziektypen naast elkaar en daar lopen ook mensen rond die wel de genafwijking hebben, maar toch geen klachten. Kennelijk bestaan er in ons

biologische systeem routes om het probleem van het foute gen te omzeilen.'

Therapieën

Voor een therapie bestaan verschillende ideeën. Ten eerste het beschermen van de zieke zenuwcellen, zoals in Trophos-studie. Een andere mogelijkheid is om de patiënten te stimuleren om zelf meer van het beschermende eiwit te gaan produceren. Naast het defecte SMN1-gen ligt een SMN2-gen, dat bij patiënten een heel klein beetje SMN-eiwit, nodig om de zenuwcellen in het ruggenmerg te beschermen, kan maken. Een tactiek om patiënten te helpen zou kunnen zijn om dit gen zo te stimuleren dat het meer eiwit gaat produceren. En misschien zou men een therapie kunnen ontwikkelen om ziekte type 1 op celniveau om te buigen naar de mildere vormen van type 2, 3 of 4.

'Kennelijk heeft ons biologisch systeem routes om het foute gen te omzeilen'

Er bestaan testen in kweekschalmpjes om te zien of stoffen een gunstig effect hebben op gekweekte zieke zenuwcellen. Lijkt het effect gunstig, dan kan men verder testen in spierzieke muizen. Naast de tweejarige Trophosstudie, gericht op patiënten met spinale spieratrofie type 2 en 3a, doet Italië kleinschalig SMA-onderzoek met salbutamol, oorspronkelijk een luchtwegverwijder voor astmapatiënten, en in de Verenigde Staten loopt een SMA-onderzoek met depakine, een epilepsie-medicijn dat nu bij kinderen met SMA type 1 wordt getest. Teleurstellend is dat kandidaat-medicijnen soms bij muizen goed leken te werken, maar dan bij patiënten toch weer niet.

Metten

Van der Pol: 'Bij modern onderzoek tellen de aantallen. Om degelijke conclusies te trekken heb je minstens honderd patiënten nodig. Het liefst zou je voor elk van de vier typen SMA wel honderd

patiënten willen onderzoeken. Want hoe meer patiënten, hoe beter je resultaten. Bij zeldzame spierziekten moet je dan alle mogelijke moeite doen om voldoende patiënten binnen te halen.'

In een jaar tijd hebben de Utrechtse onderzoekers ruim honderd SMA patiënten gezien. Liefst zouden ze alle Nederlandse SMA-patiënten een keer willen zien, om hun verhaal te horen: Hoe is het begonnen, hoe was het beloop, wat zijn nu de dagelijkse klachten en beperkingen en hoeveel kracht hebben ze?

Om de spierkracht van een patiënt uit te drukken zijn schalen ontwikkeld. Als dezelfde dokter steeds dezelfde metingen doet, zijn deze metingen redelijk betrouwbaar. 'Maar als ik een heel grote sterke collega heb of juist een heel tener iemand, zullen die elk tot andere resultaten komen', zegt Van der Pol. 'Daarom laten we steeds dezelfde dokter deze metingen uitvoeren.' Naast spierkracht is ook functionaliteit een belangrijk criterium: Wat kan iemand nog met zijn spieren? Kan hij zijn handen op zijn hoofd leggen, ongesteund gaan zitten? Ook willen de artsen graag biologisch materiaal, zoals bloedmonsters – en soms ook een stukje huid van een paar millimeter afnemen omdat huidcellen nu eenmaal meer op zenuwcellen lijken dan bloedcellen.

'Om degelijke conclusies uit onderzoek te trekken, heb je minstens honderd patiënten nodig.'



'TREAT NMD heeft het voortouw genomen om een database voor spierziekten te maken'

Database

Van der Pol: 'De internationale organisatie TREAT NMD heeft het voortouw genomen om voor de meest voorkomende spierziekten een database te maken. Ons centrum werkt volgens hun format. Hoe oud is de patiënt, welk type SMA heeft hij, hoe functioneert hij, heeft hij beademing nodig, is hij ooit geopereerd? Dat houden we precies bij. Stel dat straks een farmaceutisch bedrijf een nieuw middel wil testen, dan weten wij de patiënten te vinden. Bovendien is zo'n database belangrijk voor ons eigen onderzoek naar de vraag waarom de ernst van SMA zo sterk kan variëren.'

'De ernst van zo'n spierziekte zegt trouwens ook niet alles', besluit Van der Pol. 'Het maakt waarschijnlijk een groot verschil wat voor type mens je bent, hoe je in het leven staat, hoe je met catastrofes in het leven omgaat. Sommige ernstig hulpbehoevende SMA-patiënten hebben hun leven veel beter op de rails staan en weten daar een meer zinvolle invulling aan te geven dan lotgenoten met een mildere ziektevariant.' Volgens de neuroloog kan de VSN daarbij veel betekenen. 'De VSN is een heel bijzondere en zeer professionele organisatie, zeker ook in vergelijking met buitenlandse patiëntenorganisaties. Ze hebben zoveel deskundigheid in huis over zoveel verschillende, en vaak toch erg zeldzame, ziekten en ze kunnen heel goed aangeven welke onderzoeksvragen patiënten zelf belangrijk vinden. Voor neurologen is de VSN een onmisbare partner voor patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek.'

Door Marion de Boo

Fotografie Jeroen Poortvliet