

WOMS INFO



BIJLAGE MS-LINK
NOVEMBER 2024

PAG.

3. Voorwoord – Dr. Melissa Cambron
4. Roken tijdens de zwangerschap en het risico op MS bij de moeder en nakomelingen
Dr. Frederik Debruyne
6. Nieuwe behandelstrategie met frexalimab toont onderdrukking van de MRI-activiteit bij MS
Dr. Judith Derdelinckx
9. Voordelen en veiligheid van medicinale cannabisproducten: wat is er nu van aan?
Dr. Melissa Cambron
11. Impact van het gelijktijdig voorkomen van auto-immuunaandoeningen bij personen met MS
Prof. Dr. Marie D'hooghe
12. MS-STAT2: effect van simvastatine op de evolutie van de EDSS-score
Dr. Melissa Cambron
13. Multiple sclerose begrijpen als ziektespectrum: een overzicht
Prof. dr. Barbara Willekens

MS-Liga Vlaanderen vzw
Boemerangstraat 4
3900 Pelt
T 078 48 20 82
secretariaat@ms-vlaanderen.be
Ondernemingsnummer:
BE0424531287
RPR: Antwerpen, afdeling Hasselt



Editoriaal

Beste lezer,

Zijn er nog nieuwe geneesmiddelen op komst? Wat zijn de meest recente resultaten van studies? Wat kan ik doen om het risico op multiple sclerose (MS) bij mijn toekomstige kinderen te verlagen? Zijn er behandelingen om mijn symptomen te verminderen? Heb ik als persoon met MS meer kans op andere auto-immuunaandoeningen? Dit zijn veelgestelde vragen die ik krijg tijdens gesprekken met personen met MS op de consultatie. In dit nummer proberen we op een deel van deze vragen te antwoorden. We doen dit op basis van een aantal recente publicaties die we op een zo begrijpelijk mogelijke manier 'vertalen' voor jullie.

Dat MS een aandoening is die volop wordt bestudeerd, staat als een paal boven water. Naast de klassieke behandelingen weten we ook dat het enorm belangrijk is voor personen met MS om goed voor zichzelf te zorgen. Gezonde voeding, veel beweging en een positieve mindset zijn absoluut mijn stokpaardjes. Maar ook stoppen met roken is van onbeschrijfelijk belang, voor jezelf als persoon met MS, maar zeker ook voor je nageslacht. Verschillende types van medicatie zitten in de pijplijn maar ook onze visie op de behandeling veranderde in de voorbije jaren enorm. Hierdoor is de prognose van personen met MS een heel stuk beter geworden. De revolutie die we in de laatste 20 jaar kenden op het vlak van inzichten en behandeling, illustreert dit.

Deze WOMS-info is opnieuw een hoopvolle editie waarbij ik samen met jullie uitkijk naar wat de toekomst nog allemaal zal brengen en welke doorbraken er in de nabije toekomst volgen. Ik wens jullie veel leesplezier.

Dr. Melissa Cambron
AZ Sint-Jan Brugge,
Universiteit Gent



Roken tijden de zwangerschap en het risico op MS bij de moeder en nakomelingen



Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel, waarvan het ontstaansmechanisme nog niet volledig is opgehelderd. Genetische factoren spelen een rol naast omgevingsfactoren zoals blootstelling aan het Epstein-Barr Virus (EBV).

Roken is een andere omgevingsfactor die al lang gelinkt wordt aan het risico om MS te ontwikkelen.

Als de moeder rookt tijdens de zwangerschap kan dat de ontwikkeling van de foetus beïnvloeden. Hierbij kunnen ook de ontwikkeling van de hersenen en het afweersysteem getroffen worden. Nochtans zijn er nog niet veel studies waarin het risico op MS bij een rokende moeder werd onderzocht. De resultaten van de weinige studies die er toch zijn, lopen nogal uiteen: van geen risico tot

een drievoudig verhoogd risico op het ontwikkelen van MS.

Sinds 1991 wordt het al dan niet roken van zwangere vrouwen geregistreerd in het Deens Medisch Geboorteregister (DMGR). Met de informatie uit dit register, vergeleken de onderzoekers van de huidige studie enerzijds het risico op MS tussen vrouwen die wel of niet rookten tijdens de zwangerschap, en anderzijds het risico op MS bij de nakomelingen van vrouwen die wel of niet rookten tijdens de zwangerschap.

Materialen en methoden

In 1968 werd het Deens Civiel Registratie Systeem (DCRS) opgericht, waarin onder meer de geboortedatum en -plaats en de link met de ouders van zowat alle kinderen die zijn geboren sinds het



midden van de jaren 1950, terug te vinden is. Het DMGR werd in 1973 opgericht en bevat informatie over alle geboortes in Denemarken en sedert 1991 ook informatie over het al dan niet roken tijdens de zwangerschap.

In dit DCRS werden vrouwen geïdentificeerd die bevallen waren tussen 1991 en 2008. Bij deze groep vrouwen werd gekeken naar de associatie tussen roken tijdens de zwangerschap en het risico op MS bij deze moeders.

Van deze moeders werden alle nakomelingen van Deense ouders tussen 1 januari 1991 en 31 december 2008 onderzocht. Omdat MS bij kinderen vrij zeldzaam is, werden de kinderen geboren na 2008 niet opgenomen in de studie.

In deze studiegroep met kinderen werd de associatie tussen roken tijdens de zwangerschap en het risico op MS onderzocht. De informatie over een eventuele diagnose van MS bij de onderzochte personen, werd gevonden in nog een ander register, met name het Deens Nationaal Patiënten Register (DNPR).

Alle bovengenoemde informatie werd dus uit deze verschillende registers gehaald en samengelegd. Daarna werden statistische analyses uitgevoerd.

Resultaten

Het risico op MS bij vrouwen die rookten tijdens de zwangerschap was 42% hoger in vergelijking met vrouwen die niet rookten tijdens de zwangerschap. Bij de nakomelingen van vrouwen die rookten tijdens de zwangerschap lag het risico op MS 31% hoger.

Discussie

Het toegenomen risico op MS bij vrouwen die rookten tijdens de zwangerschap ligt in de lijn van eerder gerapporteerde studieresultaten over de associatie tussen roken en het risico op MS. Voor het risico op MS bij nakomelingen van rokende moeders, waren de resultaten eerder niet eenduidig.

Hoe roken het risico op MS verhoogt, is nog niet helemaal duidelijk maar roken lijkt het afweersysteem te beïnvloeden. Een infectie met EBV is hoogstwaarschijnlijk een voorwaarde om MS te ontwikkelen en roken zou de immunologische afweerreactie tegen dit virus kunnen veranderen. Roken zou ook een ontsteking kunnen triggeren via luchtwegirritatie en de bloed hersenbarrière verstoren, die normaal de hersenen afschermt van de rest van het lichaam.

Deze studie laat evenwel niet toe om te bepalen of het risico op MS bij de nakomelingen van rokende moeders verband houdt met de blootstelling aan roken als foetus, dan wel aan passief roken als kind of de combinatie hiervan. Eerder toonden twee studies al een verband aan tussen passief roken en het risico op MS. Onderzoek bij dieren suggereert ook dat blootstelling aan roken als foetus, onder meer de productie van myeline kan veranderen. Myeline is de beschermende laag rond zenuwen die door de ontsteking bij MS wordt aangetast.

Conclusie

Deze studie bevestigt opnieuw dat personen waarvan de moeders rookten tijdens de zwangerschap een verhoogd risico op MS hebben. Het is echter niet uit te sluiten dat in deze associatie passief roken of roken later in het leven een rol speelt. Moeders die rookten tijdens de zwangerschap hadden een verhoogd risico op MS. Dit ligt in de lijn van eerdere studies.

Dr. Frederik Debruyne,
Ziekenhuis aan de Stroom

Referentie: Smoking during pregnancy and risks of multiple sclerosis in offspring and mother: a Danish nationwide register-based cohort study. Nielsen N, Frisch M, Gørtz S, Stenager E, Skogstrand K. MS journal vol 30, nr 2, feb 2024, 200-208

Nieuwe behandelstrategie met frexalimab toont onderdrukking van de MRI-activiteit bij MS



Inleiding

De behandel mogelijkheden voor multiple sclerose (MS) breiden steeds verder uit: het aantal beschikbare behandelingen nam de laatste jaren sterk toe en verschillende nieuwe producten zitten nog in de pijplijn. In de studie die we hieronder bespreken wordt de werkzaamheid van frexalimab onderzocht.

Voordat een medicijn beschikbaar wordt voor gebruik in de dagelijkse klinische praktijk, moet het verschillende stappen van klinische studies doorlopen. Een fase 1-studie is het startpunt. Daarbij worden de veiligheid en de optimale dosis van het product getest in een kleine groep gezonde vrijwilligers. Dit wordt gevolgd door een fase 2-studie. Daarin is het de bedoeling om een eerste inzicht te krijgen in de werkzaamheid van het product in een kleine groep patiënten. Nadien volgen

grotere fase 3-klinische studies. Daarin wordt het behandel effect in een grote groep patiënten op langere termijn onderzocht. Dat gebeurt idealiter in vergelijking met een placebobehandeling of in vergelijking met een reeds beschikbare eerstelijnsbehandeling. Pas als één of meerdere fase 3-studies succesvol zijn afgerond, kan het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) het gebruik van een nieuw medicijn op Europese bodem goedkeuren.

Eén van de nieuwe producten die momenteel onderzocht worden voor de behandeling van MS is frexalimab, een antilichaambehandeling gericht tegen CD40-ligand (CD40L). Bepaalde cellen van het afweersysteem, met name de T-cellen, dragen dit eiwit op hun celmembranen. CD40L kan zich binden aan CD40, dat aanwezig is op het membraan van andere afweercellen, waaronder de B-cellen. Wanneer CD40 en CD40L aan elkaar

binden, leidt dit tot een activatie van afweerreacties. Frexalimab kan deze CD40-CD40L interactie blokkeren. Dit voorkomt dat overactieve T-cellen (afweercellen die betrokken zijn bij de MS-ontstekingsreacties) de rest van het afweersysteem aanwakkeren (zie figuur 1 voor een visueel overzicht).

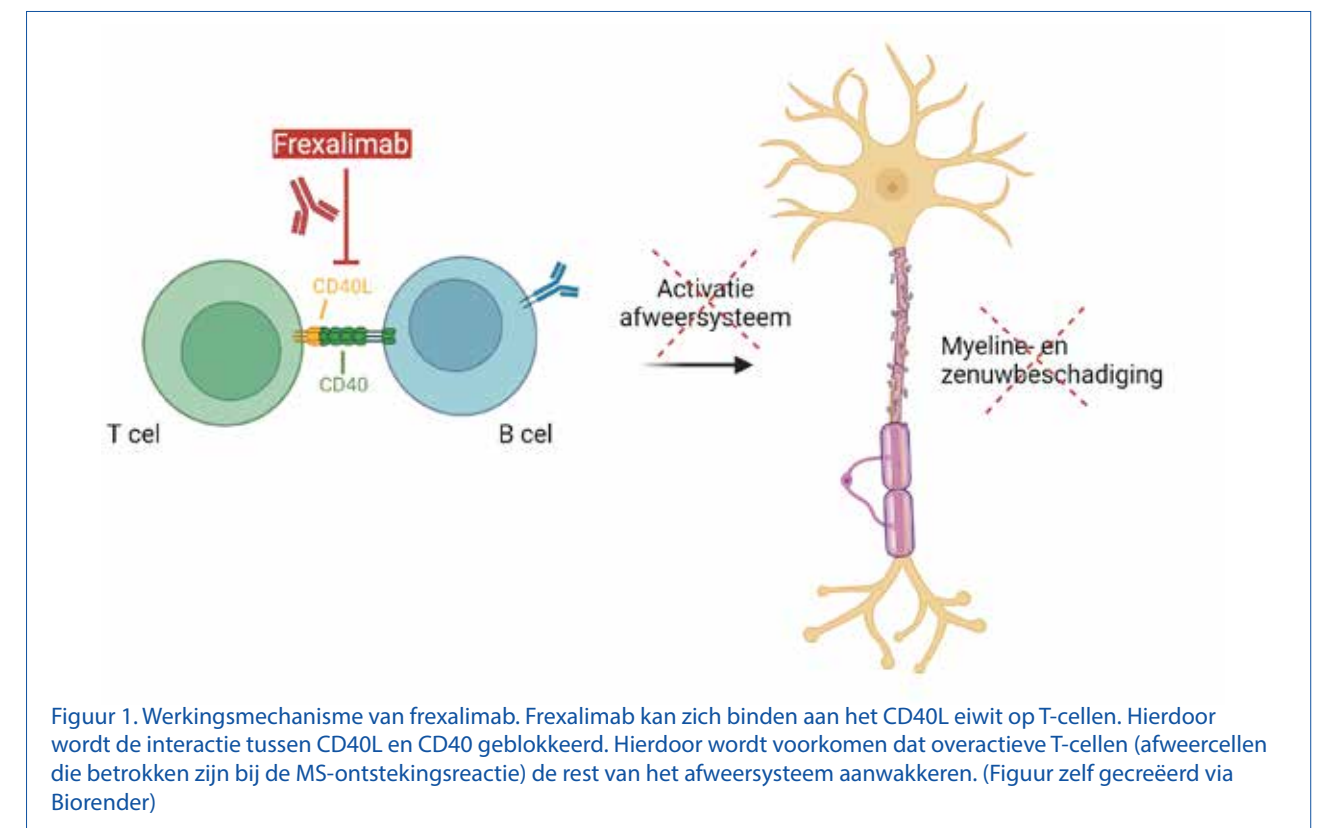
Methoden

Onderzoekers uit tien verschillende landen onderzochten samen de werkzaamheid van frexalimab in een fase 2-studie. In deze studie werden 129 personen met actieve relapsing multiple sclerose toegewezen aan vier behandelgroepen in een 4:4:1:1 verhouding: 1200 mg frexalimab vierwekelijks intraveneus toegediend, 300 mg frexalimab tweewekelijks onderhuids toegediend, placebo vierwekelijks intraveneus toegediend en placebo tweewekelijks onderhuids toegediend. De toediening was dubbel geblindeerd: deelnemers noch behandelaars wisten wie het studieproduct dan wel een placebobehandeling kreeg. Na twaalf weken konden alle studiedeelnemers overschakelen naar een behandeling met frexalimab in een zogenaamde 'open-label extensiefase' van de studie. Daarbij worden de werkzaamheid en veiligheid verder opgevolgd gedurende minstens 212 weken.

Resultaten

Van de 129 deelnemers die startten in de studie, voltooiden 125 de eerste behandelperiode van twaalf weken. De belangrijkste uitkomstmaat was het aantal nieuwe contrastaankleurende letsels op de MRI-beeldvorming van de hersenen na twaalf weken geblindeerde behandeling, in vergelijking met een eerdere MRI-scan na acht weken behandeling. Hierbij zag men in de placebogroepen gemiddeld 1.4 aankleurende letsels, terwijl dit bij de frexalimab-behandelde deelnemers gemiddeld 0.2 (hogere dosis) en 0.3 bedroeg (lagere dosis). Dit komt overeen met een daling van 79 % (lage dosis) tot 89 % (hoge dosis), in vergelijking met placebo. Bij de studiedeelnemers die initieel behandeld werden met placebo en die na twaalf weken overstapten op een behandeling met frexalimab daalde het aantal nieuwe contrastaankleurende letsels na de overstap. Op 48 weken na de studie-start zag men bij de deelnemers die overgeschakeld waren naar de lage dosis frexalimab gemiddeld 0.1 nieuwe aankleurende letsels, bij de hoge dosis gemiddeld 0.2.

Het aantal studiedeelnemers was niet groot genoeg om uitspraken te doen over het effect van de behandeling op het optreden van opflakkeringen. Maar men zag wel dat er in de eerste twaalf



Figuur 1. Werkingsmechanisme van frexalimab. Frexalimab kan zich binden aan het CD40L eiwit op T-cellen. Hierdoor wordt de interactie tussen CD40L en CD40 geblokkeerd. Hierdoor wordt voorkomen dat overactieve T-cellen (afweercellen die betrokken zijn bij de MS-ontstekingsreactie) de rest van het afweersysteem aanwakkeren. (Figuur zelf gecreëerd via Biorender)

weken geen opflakkingen waren in de groep die behandeld werd met de hoge dosis frexalimab, twee opflakkingen in de groep met de lage dosis frexalimab en één opflakking in de placebo-behandelde groepen. Tot slot merkte men bij de deelnemers die behandeld werden met frexalimab een daling van de bloedwaarden van neurofilament light chain, wat een merker is voor zenuwbeschadiging bij MS.

De meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling met frexalimab waren hoofdpijn en COVID-19 infecties van milde tot matige ernst. Bloedanalyses tijdens de eerste 48 weken van de behandeling toonden geen afwijkingen in de waarden van de witte bloedcellen. Er werden geen ernstige neveneffecten of overlijdens gerapporteerd. Opvallend was ook dat er geen meldingen van bloedklontervorming waren. Dat was wel het geval bij een voorloperproduct van frexalimab, met hetzelfde werkingsmechanisme maar met een andere chemische samenstelling.

Conclusie

Samengevat toont deze studie aan dat er een gunstig effect is van frexalimab op de MRI-lletsels, bij de MRI-scans op 12 en 48 weken na de start van de behandeling. Daarnaast traden er geen belangrijke neveneffecten op. Dit nodigt uit tot verder onderzoek naar deze behandelstrategie, die een nieuwe aanpak zou betekenen in het huidige

MS-behandelingslandschap. Er zijn momenteel immers nog geen andere CD40-ligand-gerichte behandelingen op de markt voor MS.

De huidige studie had enkele belangrijke beperkingen: het aantal deelnemers was klein, de placebogecontroleerde behandelperiode was vrij kort (slechts twaalf weken) en de studie was niet krachtig genoeg om informatie te geven over het effect van de behandeling op klinische uitkomstmaten zoals opflakkingen. Er lopen momenteel twee grotere fase 3-studies met frexalimab, die meer inzicht zullen kunnen geven in de werkzaamheid van dit product: de FREXALT-studie voor relapsing-remitting MS en de FREVIVA-studie voor secundair-progressieve MS zonder opstoten. De resultaten hiervan verwachten we in de komende jaren.

Dr. Judith Derdelinckx,
Universitair Ziekenhuis Antwerpen,
ZAS Middelheim

Referentie:

- Vermersch P, Granziera C, Mao-Draayer Y, Cutter G, Kalbus O, Staikov I, Dufek M, Saubadu S, Bejuit R, Truffinet P, Djukic B, Wallstroem E, Giovannoni G; Frexalimab Phase 2 Trial Group. Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 15;390(7):589-600.
- Gavin Giovannoni, Cristina Granziera, Yang Mao-Draayer, Gary Cutter, Oleksandr Kalbus, Ivan Staikov, Michal Dufek, Stephane Saubadu, Raphael Bejuit, Biljana Djukic, Philippe Truffinet, Erik Wallstroem, and Patrick Vermersch. Safety and Efficacy of Frexalimab in Relapsing Multiple Sclerosis: 48-week Results from the Phase 2 Open-label Extension (S31.007) [abstract]. In: *Proceedings of the Multiple Sclerosis: Therapeutics and Clinical Decision Making Meeting, April 2024, Colorado (US)*. Abstract nr S31.007.

Voordelen en veiligheid van medicinale cannabisproducten: wat is er nu van aan?

Inleiding

Tot voor kort werden cannabis en afgeleide producten slechts beperkt gebruikt voor medische behandelingen. De wetenschappelijke wereld kreeg de laatste jaren echter meer interesse in het gebruik van dergelijke producten bij onder andere zenuwpijn en chronische pijnklachten, zoals bij kanker, multiple sclerose (MS) en palliatieve zorg. Deze interesse hangt samen met de versoepelingen in de wetgeving rond het gebruik van cannabis en afgeleide producten. In veel landen is recreatief of medisch gebruik gelegaliseerd en hierdoor wordt het ook frequenter gebruikt. Naast pijnbestrijding wordt het ook gebruikt om andere symptomen te behandelen zoals angst- en stresssymptomen, slaapproblemen, spasticiteit, pijn of misselijkheid bij een kankerbehandeling.



De twee belangrijkste werkzame stoffen in Cannabis Sativa zijn delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). THC is de meest psychoactieve component en veroorzaakt het 'high' gevoel bij het gebruik van cannabis. CBD is weinig psychoactief en niet-intoxicerend. De afgeleide producten van cannabis of cannabispreparaten bevatten THC en CBD in verschillende verhoudingen en kunnen afgeleid zijn van de plant zelf of synthetische analogen zijn. THC werkt vooral in op het centrale zenuwstelsel en kan naast de psychoactieve effecten (intoxicatie, euforie, toegenomen eetlust) ook een pijnstillend effect hebben. THC kan ook bijwerkingen geven van angst, sufheid en afhankelijkheid. Het werkingsmechanisme van CBD is complexer en minder goed gekend. Door THC te combineren met CBD, zouden de psychotrope effecten van THC verminderen.

Een belangrijk probleem rond het gebruik van medicinale cannabis en afgeleiden in de klinische setting is de grote variëteit tussen de verschillende producttypes. Het is vaak niet duidelijk hoeveel THC of CBD er in een bepaald product zit en wat de exacte concentratie en verhouding is. Produc-

ten rijk aan CBD zijn vaak gemakkelijk en vrij te krijgen omdat het hallucinogene effect afwezig is. De oromucosale spray, die voor behandeling van spasticiteit bij MS op de markt is, bevat zowel THC als CBD (nabixamols). Het is tot op heden ook niet volledig duidelijk wat de optimale verhouding tussen THC en CBD is. De manier van toediening (spray, roken, pil, ...) speelt ook een rol in hoeveel product er uiteindelijk opgenomen zal worden. Inhaleren geeft doorgaans sneller effect dan orale inname. Een oromucosale spray zal dus sneller werken dan een gewone orale inname. Het is belangrijk op te merken dat bij het roken van cannabis ook schadelijke stoffen worden ingeademd, waardoor deskundigen het roken van cannabis afraden.

Pijnbehandeling

Zenuwpijn en chronische pijn

In verschillende studies is het effect van cannabis en afgeleiden bij niet-kankerpijn onderzocht. De meeste studies tonen aan dat vooral producten met hoofdzakelijk THC een pijnreductie bewerkstelligen. Een studie uit Israël bij meer dan 2000 mensen met zenuwpijn vond een succesvolle verbetering van de pijnklachten bij 77,4% van de patiënten. Ze hadden ook minder nood aan bijkomende, andere pijnstillers zoals morfine-achtige preparaten. Ook bij andere chronische pijnen, zoals fibromyalgie, zou er een mogelijke verbetering zijn. Hoewel er weinig grote wetenschappelijke studies zijn, tonen deze samen met observatie data in het echte leven (real-world data) aan dat gecombineerde preparaten van CBD en THC, en vooral deze met meer THC, een gunstige invloed kunnen hebben op de pijnklachten.

Pijn bij kanker

Hoewel de data bij pijnbehandeling bij kanker nog beperkter zijn, wijzen deze ook in de richting van een gunstig effect van met name combinatiepreparaten van THC en CBD.

Behandeling bij MS

Bij MS zijn er vooral data rond de reductie van spasticiteit bij het gebruik van cannabis onder de

vorm van Nabiximols (Sativex). Sativex is een preparaat dat zowel CBD, maar ook kleine hoeveelheden THC bevat. Het geeft een significante reductie van de spasticiteit die bij ongeveer 40% van de patiënten ook stabiel blijft. De evidentie voor het effect van dit product is robuust en consistent waardoor het gebruik van Sativex te verkiezen is boven CBD-olie

Andere symptomatische effecten

Bij kankerbehandelingen werd er een gunstig effect geobserveerd van cannabispreparaten op de misselijkheid, die vaak wordt uitgelokt door de chemotherapie. Dit vooral in combinatie met de klassieke behandeling voor misselijkheid bij chemotherapie. Mensen die gediagnosticeerd zijn met kanker, zijn ook vaak angstig en rapporteren depressieve klachten. Cannabispreparaten lijken ook de angst- en depressiegevoelens te verminderen. Ook bij personen die aan neuropathische pijnklachten lijden, lijkt het naast de pijn ook de angstgevoelens te verminderen. In tegenstelling tot bij pijnbehandeling, lijken bij angst en depressie de preparaten met predominant of uitsluitend CBD een beter effect te hebben. Ook slaapproblemen, die vaak voorkomen bij chronische pijnproblematiek (zowel bij kanker als niet-kanker pijn) en bij MS, lijken gunstig te reageren op een behandeling met cannabispreparaten. De verhouding tussen THC en CBD lijkt daarbij wat meer te variëren.

Veiligheid en bijwerkingen

De voordelen van medicinaal cannabisgebruik moeten natuurlijk worden afgewogen ten opzichte van de potentiële bijwerkingen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen, die bij tot 20% van de patiënten voorkomen, zijn duizeligheid, sufheid of vermoeidheid, droge mond, misselijkheid en maag-darmproblemen. Andere effecten, zoals euforie, verwardheid en cognitieve problemen komen minder frequent voor (1-10%). De meeste bijwerkingen worden toegeschreven aan de THC-component en zijn dosisafhankelijk. Men ziet ook vaker bijwerkingen en nadelen met prepara-

ten die worden geïnhaleerd ten opzichte van oraal ingenomen preparaten. Hoewel er geen evidentie is van een verslavend effect van zuivere CBD-preparaten, moeten THC-producten worden vermeden bij personen met een verslavingsgevoeligheid. Er is echter nog veel onduidelijkheid over het verslavende effect van THC-producten. Men vermoedt dat dit mogelijk meer voorkomt bij personen met dagelijks gebruik. Maar het risico op verslaving en afhankelijkheid bij een alternatieve pijnstillers, zoals morfine-achtige producten, is uiteraard ook een feit.

Het gebruik van medicinale cannabispreparaten is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding. Verder worden preparaten die THC bevatten ook sterk afgeraden bij personen met psychiatrische aandoeningen, zoals schizofrenie en andere psychosegerelateerde aandoeningen. Cannabispreparaten kunnen ook interacties vertonen met andere medicatie zoals warfarine, fenobarbital, fluconazole en digoxine. Personen met hartproblemen moeten voorzichtig zijn, zelfs bij stabiele hartaandoeningen. Bij onstabiele hartaandoeningen wordt het gebruik van cannabis afgeraden.

Besluit

Het gebruik van cannabispreparaten bij chronische pijn en MS lijkt door de literatuur ondersteund te worden. Over de verhouding tussen THC en CBD en de invloed hiervan op de verschillende behandelingsindicaties is het laatste woord nog niet gezegd. Bijkomende onderzoeken zijn nog nodig om hier nog meer klaarheid in te scheppen.

Nota van deze auteur: In België is het gebruik van medicinale cannabis niet legaal. Het gebruik van cannabispreparaten bij MS is enkel legaal onder de vorm van Sativex, de best bestudeerde vorm of CBD-olie die op voorschrift door een apotheker gemaakt wordt.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge,
Universiteit Gent

Impact van het gelijktijdig voorkomen van auto-immuunaandoeningen bij personen met MS

Is het risico op andere auto-immuunaandoeningen bij personen met multiple sclerose (MS) hoger in vergelijking met dat van personen zonder MS? Dit wordt in meerdere studies beschreven, maar de resultaten zijn niet eenduidig. Deze Zweedse studie onderzoekt wat de impact is op de ziekteprogressie als mensen naast MS ook diabetes type 1 of ontstekingsziekten van de darmen hebben.

Inleiding

Recente bevindingen van het onderzoek naar de darmflora bij MS en andere neurologische aandoeningen suggereren een mogelijke link met ontstekingsziekten van de darmen. Een meta-analyse besloot dat er een verhoogd risico (+54%) is dat ontstekingsziekten van de darmen en MS samen voorkomen. Het gelijktijdig voorkomen van diabetes type 1 wordt als zeldzaam beschouwd omdat één van de genetische risicofactoren voor MS (HLA DRB1*1501) lijkt te beschermen tegen diabetes type 1. De huidige studie bij personen met MS in Zweden ging na of de evolutie van de functionele beperkingen bij MS anders verloopt als MS samen met diabetes type 1 of ontstekingsziekten van de darmen, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, voorkomt.

Methoden

Op basis van het Zweedse MS-register werden alle personen geïdentificeerd bij wie MS begon tussen januari 2004 en januari 2019. De onderzoekers bekeken wanneer bepaalde mijlpalen in de invaliditeit werden bereikt. Hiervoor gebruikten ze de EDSS-schaal (Expanded Disability Status Scale), meer bepaald wanneer personen met MS de EDSS-scores 3.0, 4.0 en 6.0 bereikten. De scores in de lage range worden bepaald op basis van het klinisch neurologisch onderzoek. In de hogere range speelt de stapfunctie een doorslaggevende

rol. Een EDSS-score van 4.0 komt overeen met een afstand van 500 m stappen zonder rust of hulp. Een EDSS-score van 6.0 betekent dat de betrokkene minstens 100 m kan stappen met steun. Via specifieke statistische analyses werd de gemiddelde tijd berekend tot het bereiken van dit soort mijlpalen bij personen met en zonder diabetes type 1 en ontstekingsziekten van de darmen, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De onderzoekers bekeken of deze ontstekingsziekten voor of na het begin van MS optraden. Uiteraard werd ook rekening gehouden met de start en het type van de MS-behandelingen. Via een specifieke index werd ook in kaart gebracht of mensen andere chronische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten of longziekten, hadden.

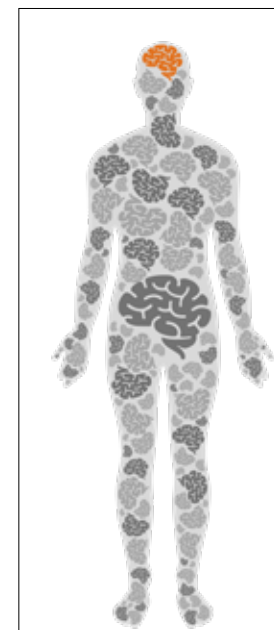
Resultaten

Van het totaal aantal van 8972 personen met MS, bleken er 88 (1,0%) diabetes type 1 te hebben, 47 (0,8%) colitis ulcerosa en 78 (0,9%) de ziekte van Crohn. Het risico om in de loop van de tijd een EDSS-score van 6 te

bereiken was duidelijk hoger voor de personen met MS en diabetes type 1 dan voor de personen die enkel MS hadden. De personen met MS en de ziekte van Crohn hadden een verhoogd risico om een EDSS-score van 3.0 en 4.0 te bereiken. Voor personen met MS en colitis ulcerosa was het risico om een EDSS-score van 3.0 te bereiken eveneens wat verhoogd.

Van de personen die na het begin van MS de ziekte van Crohn ontwikkelden, werd een groot deel behandeld met heel effectieve ontsteking-onderdrukkende medicatie (2de lijn). De personen met MS die diabetes mellitus type 1 ontwikkelden na het begin van MS waren gemiddeld iets ouder bij het begin van MS.

Ongeveer 30% van de personen met MS en ontstekingsziekten had een gestegen index voor comor-



Figuur © 2024 Nationaal MS Centrum (J Hublau)

biditeit. Dat betekent dat zij ook andere chronische aandoeningen hadden, zoals hart- en vaatziekten, longziekten, ... Het naast elkaar bestaan van de verschillende chronische aandoeningen, los van MS en ontstekingsziekten van de darmen, leidde tot een toename van het risico om de verschillende mijlpalen in de invaliditeit te bereiken (EDSS 3, 4 en 6).

Conclusie

Het aantal personen met MS en een auto-immuunaandoening, zoals diabetes type 1 en ontstekingsziekten van de darmen, bleek relatief beperkt. Er waren wel meetbare gevolgen wanneer deze samen voorkwamen. Er was een verhoogd risico om sommige mijlpalen in de invaliditeit te bereiken bij personen met zowel MS als auto-immune aandoeningen, waaronder diabetes type 1 en ontstekingsziekten van de darmen. Bij diabetes type 1 kan het verhoogd risico om de mijlpaal EDSS 6 te bereiken nog het gevolg zijn van de diabetes pathologie. Bij de ontstekingsziekten van de darmen werd het verhoogd risico om de verschillende mijlpalen te bereiken (EDSS3, 4 en 6) vooral duidelijk wanneer er nog andere chronische aandoeningen aanwezig waren.

De auteurs besluiten dat het belangrijk is om aandacht te geven aan het voorkomen en managen van andere chronische aandoeningen bij personen met MS om zo de langetermijntuitkomsten te optimaliseren.

Prof. Dr. Marie D'hooghe,
Nationaal MS Centrum Melsbroek,
Vrije Universiteit Brussel

Referentie:
[Mult Scler Relat Disord. 2024 Jul;87:105637. doi: 10.1016/j.msard.2024.105637. Epub 2024 May 1. Concomitant autoimmunity and risk of multiple sclerosis disability worsening. Stefanie Binzer 1, Jan Hillert 2, Ali Manouchehrinia 2. PMID: 38452646 DOI: 10.1016/j.msard.2024.105508](#)

MS-STAT2: effect van simvastatine op de evolutie van de EDSS-score



Op het ECTRIMS 2024-congres in Kopenhagen presenteerde Dr. Jeremy Chataway de resultaten van de MS-STAT2-studie. Dit is een grote studie die in het Verenigd Koninkrijk is uitgevoerd in opvolging van de MS-STAT-studie, die voorgesteld is in 2014. De eerste studie toonde aan dat simvastatine, een geneesmiddel tegen hoge cholesterol, een gunstige invloed had op het hersenvolume bij personen met progressieve MS. De hersenen van personen die simvastatine namen, kropen minder snel dan de groep die een placebo kreeg.

Ook in de tweede studie werden personen met progressieve MS onderzocht. Deze grote studie omvatte 964 personen met MS, die ofwel een placebo of 80 mg simvastatine kregen gedurende drie jaar. De doelstelling was om aan te tonen dat simvastatine de progressie van de ziekte afremt en de EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) minder snel achteruitgaat. Helaas was er geen effect van simvastatine op de evolutie van de EDSS-score. Nochtans werd de studie op een zeer degelijke manier uitgevoerd.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge,
Universiteit Gent

Referentie: Late breaking sessie van ECTRIMS 2024 op 20/09/2024.

Multiple sclerose begrijpen als ziektespectrum: een overzicht



Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een ziekte waarbij acute en chronische ontsteking, maar ook verlies van zenuwweefsel (neurodegeneratie) in het centraal zenuwstelsel een belangrijke rol spelen. Ondanks deze complexe, individueel variabele onderliggende processen, hebben we de verschillende verloopvormen van MS tot op heden heel eenvoudig gedefinieerd. De internationale, wetenschappelijke MS-gemeenschap pleitte er daarom de afgelopen jaren voor om MS meer als een ziektespectrum te zien met variabele, onderliggende ziekteprocessen. Iemand met MS in een categorie relapsing-remitting MS (RRMS), relapsing MS (RMS), secundair-progressieve MS (SPMS) of primair-progressieve MS (PPMS) plaatsen, doet geen recht aan alle onderliggende ziekteprocessen en verschillen tussen personen met MS. Dit gewijzigde inzicht zal in de toekomst helpen om verschillen in ernst van het

ziekteverloop tussen personen met MS te verklaren, meer gepersonaliseerde behandelingen toe te passen en te ontwikkelen.

Wat gebeurt er bij MS op celniveau?

Om de evolutie van MS beter te begrijpen is het belangrijk om inzicht te hebben in de onderliggende oorzakelijke processen. Enerzijds komen er afweercellen uit de bloedbaan terecht in het centraal zenuwstelsel om daar gezond weefsel aan te vallen. Anderzijds zijn er ook chronische ontstekingsprocessen in het centraal zenuwstelsel zelf. Daarnaast werken de herstelprocessen niet goed: hierdoor treedt minder of geen herstel van myeline op en nemen de beschadigingen toe.

Eerder dan dat we kunnen spreken van strikt gescheiden ziekteprocessen in functie van de

fase van de ziekte, lijkt het erop dat er steeds een combinatie van ziekteprocessen een rol speelt. Hierbij beïnvloeden de verschillende ziekteprocessen elkaar en kunnen ze in meer of mindere mate voorkomen bij verschillende personen, maar ook in verloop van de tijd.

Verschillende ziekteprocessen bij elkaar, kunnen leiden tot hetzelfde klinische beeld. Toch kunnen de onderliggende ziekteprocessen bij eenzelfde klinische beeld enorm verschillen van de ene tot de andere persoon. Het is als het ware een optelsom van verschillende ziekteprocessen die leidt tot het patroon van klachten en beperkingen bij de persoon met MS.

Daarnaast dragen erfelijke en omgevingsfactoren (levensstijl, andere ziekten) bij aan de grote verschillen die bestaan tussen personen met MS. Tot slot speelt veroudering een rol, want dan ontstaat er een verminderde weerbaarheid tegen en een grotere gevoeligheid voor weefselbeschadiging. Om naar precisie-geneeskunde bij MS te evolueren, zal het nodig zijn om onderzoek te verrichten op individueel niveau, in groepen personen met MS die geen tekens van ziekte-activiteit vertonen. Als we daarbij gebruikmaken van verschillende onderzoekstechnieken krijgen we zo hopelijk beter zicht op de processen die op individueel niveau een rol spelen.

Opkomende biomerkers om ziekteprocessen te begrijpen

Metingen in het bloed en hersenvocht

Hoewel er verschillende, beloftevolle metingen zijn die in bloed en hersenvocht onderzocht kunnen worden, zijn ze nog niet toepasbaar in de praktijk. De meest veel belovende zijn Neurofilament light chain (NfL), maar ook glial fibrillary acidic protein (GFAP) en stofjes die samenhangen met geactiveerde microglia en macrofagen (bv. chitinase, osteopontine) worden onderzocht. Mogelijk zal een panel van verschillende metingen de complexe, onderliggende ziekteprocessen beter weergeven.

Nieuwe beeldvormingstechnieken

Behalve de bekende MRI-scantechnieken om witte stofletsels of actief, aankleurende letsels op te sporen, bestaan er nieuwere technieken die kunnen helpen om de ziekteprocessen bij MS beter te begrijpen. Het gaat dan om het in beeld brengen van MS-letsels in de hersenschors, langzaam groeiende MS-letsels (SEL, slowly expanding lesion) of MS-letsels met een actieve

rand (PRL, paramagnetic rim lesion). Bij een PRL kan men een donkere rand zien rondom een MS-letsel. Dit wijst op de aanwezigheid van ijzer in bepaalde afweercellen in de rand van het MS-letsel. Verder kan men ook meten of de hersenen of bepaalde structuren van hersenen of ruggenmerg krimpen. Dat wijst op verlies van zenuwweefsel.

Standaard beeldvormingstechnieken: zijn er verbeteringen mogelijk?

Twee identieke letsels die met standaardtechnieken (T2) in beeld gebracht kunnen worden, kunnen toch heel verschillend zijn, als ze onderzocht worden onder de microscoop. Sommige letsels zijn beter zichtbaar op een MRI-scan met een hogere sterkte, bijvoorbeeld 7T, tegenover 3T of 1.5T. Ruggenmergletsels zijn niet altijd eenvoudig in beeld te brengen en kleine letsels in het ruggenmerg kunnen gemist worden met een standaard MRI.

Klinische symptomen: evalueren we goed genoeg?

Onzichtbare, maar zeer storende symptomen, komen niet goed tot uiting bij een standaard klinisch onderzoek. Denk maar aan concentratie en geheugenklachten of vermoeidheid. Het standaard neurologisch onderzoek is niet gevoelig genoeg om alle MS-gerelateerde symptomen op te sporen. Daarom is het belangrijk om goed te luisteren, eventueel vragenlijsten te gebruiken en bijkomende testen te doen om breder in beeld te brengen hoe de persoon met MS functioneert.

De EDSS-schaal: is er bij een score van 0 echt niets aan de hand?

De EDSS-schaal (Expanded Disability Status Scale) wordt gebruikt om een score toe te kennen aan de mate van de beperkingen bij een persoon met MS. Dit gebeurt op basis van observaties tijdens het neurologisch onderzoek. Deze schaal wordt al jaren gebruikt in klinische studies. Het probleem is dat deze schaal zeker niet alle MS-beperkingen capteert. Maar de regelgevende instanties baseren zich veelal op deze schaal bij grootschalige studies die nieuwe MS-behandelingen onderzoeken. Deze studies worden klassiek niet uitgevoerd bij mensen van 60 jaar of ouder of bij achtergestelde bevolkingsgroepen. Hier kunnen Real-World-Data (gegevens verzameld in

de standaard opvolging) belangrijk zijn om een beter zicht te krijgen op deze populaties.

Hoe ontstaan beperkingen bij MS?

Om deze vraag te beantwoorden probeert men met grote databanken, verschillende ziekteverlopen te modelleren en te voorspellen. Momenteel gaat men er vanuit dat er twee manieren zijn om beperkingen te ontwikkelen als gevolg van MS: enerzijds beperkingen die achterblijven na een opflakking (RAW, relapse associated worsening) en beperkingen die zich ontwikkelen onafhankelijk van opflakkingen (PIRA, Progression Independent of Relapse Activity). Met deze definities beginnen ook de ideeën over wat relapsing MS is en wat progressieve MS is te veranderen in de internationale wetenschappelijke gemeenschap. PIRA komt voor bij mensen met RRMS (afhankelijk van de studies bij de helft van deze groep), SPMS en PPMS.

De traditionele verloopsvormen van MS

Door al het bovenstaande wordt er teruggegrepen naar vereenvoudiging in de verloopsvormen: een vorm met opflakkingen en een vorm met progressie. Vaak lopen de ziektemechanismen door elkaar en is er overlap tussen deze vormen. Bovendien is het erg moeilijk om te bepalen, zo niet onmogelijk, wanneer iemand exact SPMS ontwikkelt. De gedachtegang hoe artsen en wetenschappers personen met MS in bepaalde verloopsvormen indelen is aan het veranderen als gevolg van nieuwe wetenschappelijke kennis.

Referentie:

Krieger, S., Cook, K., & Hersh, C. M. (2024). Understanding multiple sclerosis as a disease spectrum: above and below the clinical threshold. *Current Opinion in Neurology*, 37(3), 189-201.

Conclusie

Er zijn duidelijke voordelen aan het gebruik van de gekende verloopsvormen van MS: personen met MS, artsen, wetenschappers en overheden kennen deze goed en gebruiken deze in het dagelijks leven in verband met onder andere vergoeding van geneesmiddelen, bepalen van uitkeringen en verzekeringskwesities. Anderzijds is het belangrijk om de verschillen tussen personen met MS beter te verklaren met hulp van verschillende onderzoekstechnieken, om zo tot een meer gepersonaliseerde aanpak te komen. Dit blijft nog steeds een van de grootste uitdagingen binnen het MS-onderzoek. Om progressie bij MS aan te kunnen pakken, is er nood aan verbeteringen in de manieren waarop we dit meten, zowel in de praktijk als in het wetenschappelijk onderzoek.

 Prof. dr. Barbara Willekens, Universitair Ziekenhuis Antwerpen



TOGETHER FOR AN
MS-FREE WORLD

Kortingscode:
MSLIGA-KTMS2025
€10 korting
t/m 5 januari 2025



9 juni 2025. 1, 2 OF 3X **MONTVENTOUX**

WWW.KLIMMENTEGENMS.BE