INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 33 | november 2018

MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link november 2018

INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 33 | november 2018

in dit nummer

4 Hypertensie komt vaker voor bij MS-patiënten vergeleken met de normale populatie
Prof. dr. J. DEBRUYNE - MS polikliniek - AZMM - Gent

6 MS, de darmflora en het microbioom van de darm
Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS - Universitaire Ziekenhuizen Leuven

8 Beïnvloedbare omgevingsfactoren bij MS: verslag van de ECTRIMS workshop (deel 2)
Prof. dr. M.B. D'HOOGHE - Nationaal MS Center Melsbroek

10 Vijf jaar vóór de aanvang van multiple sclerose: fenotypering van het prodroom
Prof. dr. J. DEBRUYNE - MS kliniek - AZMM - Gent

12 Diagnose van MS: kunst en wetenschap
Dr. Rob MEDAER - Centrum voor Neurologie - Hasselt

14 Positief effect van Cladribine op ziekte-activiteit in progressieve multiple sclerose
Prof. dr. J.DEBRUYNE - MS polikliniek - AZMM - Gent

16 Neurofilament meting bij multiple sclerose en de relatie met de evolutie van de ziekte
Auteur vertaling: Dr. Melissa CAMBRON - AZ Sint-Jan

18 Controverse in MS: Moet er in de routine klinische opvolging van MS-patiënten een MRI-scan van het ruggenmerg gebeuren?
Dr. Barbara WILLEKENS - Neuroloog, Universitair Ziekenhuis Antwerpen - MS kliniek - MS netwerk Antwerpen

MS-Liga Vlaanderen vzw

Editoriaal

Beste Lezers

Voor u ligt een gloednieuwe uitgave van WOMS-info. Zoals ook in de vorige nummers, stelt de redactie u een aantal artikels voor die recent in de wetenschappelijke literatuur verschenen en de aandacht trokken.

Meerdere artikels gaan over het belang van omgevingsfactoren voor het ontstaan en het verloop van MS. Zowel de eventuele rol van hoge bloeddruk en darmflora als die van roken, stress, gewicht en alcoholgebruik worden besproken.

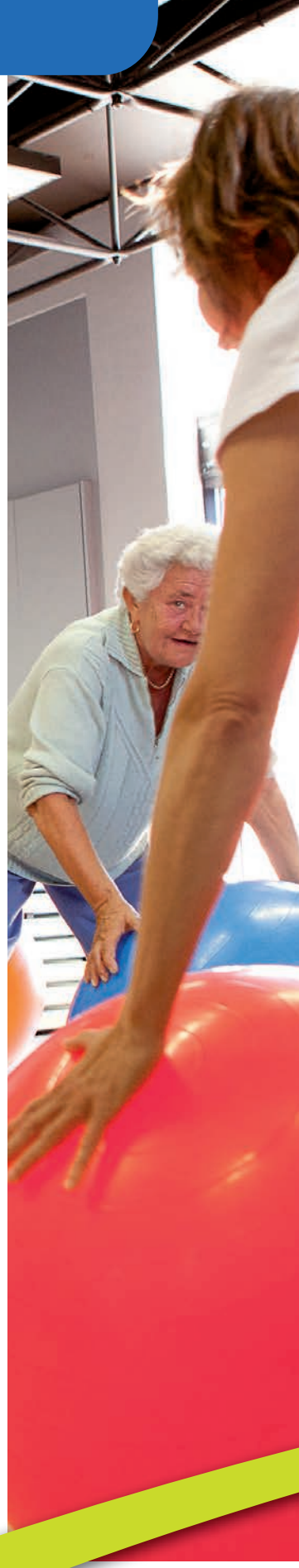
Verder wordt benadrukt dat het stellen van de diagnose MS ook met toenemende technische mogelijkheden omzichtig moet gebeuren om over- en onderdiagnose te voorkomen.

Eens de diagnose gesteld is, kan het gebruik van een nieuwe merker – neurofilament – mogelijk informatie geven over het te verwachten verloop en stelt de vraag zich of magneetscans van het ruggenmerg systematisch deel moeten uitmaken van de opvolging.

Heel wat interessante informatie dus, die nog maar eens in het licht stelt dat er veel beweegt in MS en dat men continu tracht nieuwe wetenschappelijke inzichten te vertalen naar een verbeterde zorg en opvolging.

Veel leesplezier!

Prof. dr. Bénédicte Dubois, Universitaire Ziekenhuizen Leuven



Hypertensie komt vaker voor bij MS-patiënten vergeleken met de normale populatie

Inleiding

Mensen met multiple sclerose hebben tot 48 procent meer kans op hoge bloeddruk in vergelijking met de algemene bevolking. Dit is het resultaat van een nieuwe studie aan de Case Western Reserve Universiteit in Cleveland, Ohio. Reeds eerder werd aangetoond dat hypertensie op zichzelf al gekoppeld is aan een slechtere uitkomst bij MS-patiënten. De studie, 'Cardiovasculaire aandoeningen bij personen met multiple sclerose, neuromyelitis optica en transverse myelitis' werd recent gepubliceerd in het tijdschrift 'Multiple Sclerosis and Related Disorders'.

Studie

MS wordt gekenmerkt door schade aan de beschermende myelinelaag die de zenuwvezels in de hersenen, de oogzenuwen en het ruggenmerg omringt. De 2 andere ziekten, neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD) en transverse myelitis (TM), zijn ook demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Deze 3 ziekten hebben evenwel sterk uiteenlopende klinische kenmerken. Begeleidende aandoeningen werden uitgebreid onderzocht bij MS, maar minder bestudeerd in NMOSD en TM. De aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie werd onderzocht bij een groep MS-, NMOSD- en TM-patiënten in de VS.

Het onderzoeksteam vergeleek het voorkomen van verschillende cardiovasculaire aandoeningen zoals type 2 diabetes, hartaandoeningen, hyperlipidemie (hoog vetgehalte in het bloed of hoge cholesterol) en hypertensie (hoge bloeddruk) bij 1548 MS-patiënten, 306 NMOSD-patiënten en 145 patiënten met TM, en vergeleek de aanwezigheid van deze aandoeningen bij 677 controlepersonen zonder demyeliniserende ziekte. Voor de uitkomst van het cardiovasculaire risico werd rekening gehouden met risicofactoren zoals demografie, rookgeschiedenis, obesitas, familiegeschiedenis en de aanwezigheid van andere cardiovasculaire aandoeningen.

Uit de resultaten bleek dat MS-patiënten 48 procent meer kans hadden op hypertensie in vergelijking met controles. Dit verschil kwam niet voor tussen de controlegroep en personen met NMOSD- of TM. Eerdere studies hebben reeds ongunstige associaties tussen cardiovasculaire aandoeningen en MS aangetoond. Hypertensie kan immers de bloed-hersenbarrière (BBB) verstoren. Bij MS is de BBB aangetast, wat infiltratie van autoreactieve immuuncellen door de wand van de bloedvaten naar het centrale zenuwstelsel kan vergemakkelijken. Interessant is dat andere cardiovasculaire aandoeningen waaronder hoog cholesterol, diabetes en hartziekten evenveel voorkwamen bij patiëntengroepen als bij controles. Evenzo werden geen verschillen gevonden in leeftijd bij het begin van hart- en vaatziekten bij patiënten en controles.

Besluit

Deze studie toont aan dat de cardiovasculaire aandoeningen vergelijkbaar zijn bij personen met demyeliniserende ziekten enerzijds en bij niet-getroffen personen anderzijds. Uitzondering vormt hypertensie die vaker voorkomt bij MS-patiënten, zelfs na in rekening brengen van vastgestelde cardiovasculaire risicofactoren. Vanwege het verband tussen cardiovasculaire aandoeningen en de ernst van de MS, is aanvullend onderzoek nodig om oorzakelijke mechanismen op te sporen die ten grondslag liggen aan de associatie tussen cardiovasculaire aandoeningen en nadelige MS-uitkomsten en om te onderzoeken of soortgelijke associaties bestaan in NMOSD en TM."

Prof. dr. J. DEBRUYNE
MS polikliniek
AZMM – Gent

Bronnen:
Cardiovascular conditions in persons with multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. Saroufim P1, Zweig SA2, Conway DS3, Briggs FBS4 Mult Scler Relat Disord. 2018 Jul 10;25:21-25

MS, de darmflora en het microbioom van de darm

Veel personen met MS stellen de vraag naar een dieet. Ze vragen zich af of en welk dieet ze best volgen. Alhoewel er boeken over worden geschreven, en vele (individuele) succesverhalen de ronde doen, is de wetenschappelijke achtergrond nooit erg duidelijk. Onderstaand artikel over MS, de darmflora en het microbioom van de darm biedt geen ondersteuning voor een specifiek dieet, maar legt wel een mogelijke link tussen voeding, het immuunsysteem en MS.

Inleiding

De oorzaak van multiple sclerose (MS) is ongekend. Recent spitste wetenschappelijk onderzoek zich toe op de micro-organismen die leven op de huid en de slijmvliezen. Vooral het slijmvlies van het maagdarmstelsel kreeg hierbij aandacht. Er werd aangetoond dat een onevenwicht in de darmflora, wat 'dysbiose' wordt genoemd, geassocieerd voorkomt met verschillende ziekten, zoals colonkanker, prikkelbare darm syndroom, inflammatoire darmaandoeningen, overgewicht, ondervoeding, diabetes en reumatoïde artritis. Binnen de neurologie werd ook gezocht naar de rol van de darmflora in hersenziekten, zoals ziekte van Alzheimer en Parkinson, en MS. Onderstaand artikel geeft meer inzicht in de rol van de darmflora in MS.

Het microbioom

In gezonde toestand bestaan de micro-organismen bij de mens uit bacteriën, schimmels, gisten, wormen, parasieten, virussen, … Deze bevinden zich vooral in de holten van het lichaam, zoals de ademhalingswegen, het spijsverterings,- of urogenitaal stelsel, en op de huid. Meer dan 95% bevindt zich in de dikke darm. De genen, eiwitten of metabolieten van alle micro-organismen samen vormen het microbioom. Wanneer men zich wil beperken tot deze van de darm, spreekt men van het microbioom van de darm.

In de darm zijn er miljarden verschillende populaties van micro-organismen. Hun totaal gewicht bedraagt 2kg. Zij spelen een belangrijke rol in het behoud van een gezond lichaam. De kolonisatie van de darm begint bij de geboorte en is bij volwassenen relatief stabiel. De samenstelling is onderhevig aan verschillende factoren zoals genetische factoren, geslacht, dieet, medicatie, roken, ziekte en klimaat.

De normale functie van de darmflora

De micro-organismen van de darm zijn doorheen de evolutie ofwel schadeloos geworden voor de gastheer ofwel zelfs voordelig. Ze zorgen voor een evenwicht in de plaatselijke en algemene afweer van de gastheer. Ze kunnen vitaminen aanmaken, zoals vitamine B12 dat belangrijk is bij de vorming van het centraal zenuwstelsel. De normale darmflora kan ook het immuunsysteem stimuleren en is belangrijk bij de ontwikkeling van het lymfoïd weefsel in de darmen.

Het verband tussen de darm en de hersenen

Het verband tussen de darm en de hersenen werd voor het eerst beschreven aan het einde van de 19de eeuw. De voorbije tien jaar toonden meerdere studies aan dat de darmflora betrokken is in het re-

guleren van fysiologische processen in de mens, zoals de stofwisseling en de immuniteit van de gastheer. Ook kan de darmflora bepaalde hersensignalen moduleren. Dit verloopt in twee richtingen via een as tussen het microbioom van de darm en de hersenen door middel van hormonale, immunologische, zenuwcel- en stofwisselingssystemen.

MS en het microbioom van de darm

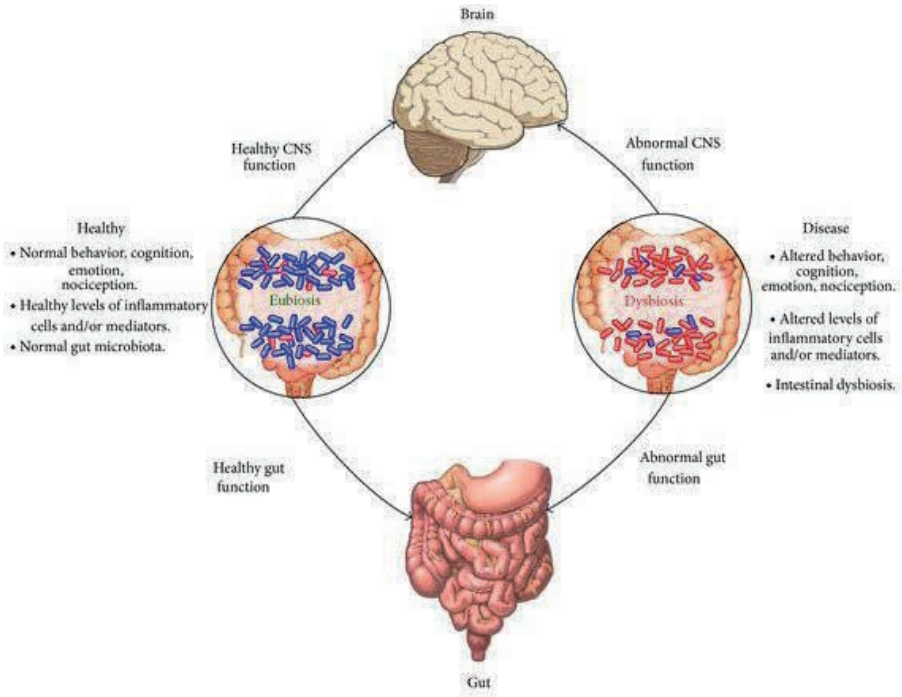
MS is een auto-immuunziekte, waarbij de vatbaarheid beïnvloed wordt door genetische en omgevingsfactoren. Lang werd voor de omgevingsfactoren vooral gewezen op het meer voorkomen van MS naarmate men zich verder van de evenaar verwijdert. Er werd hierbij vooral gedacht aan de invloed van zonlicht en vitamine D, maar ook aan dieetgewoonten, luchtvervuiling, overgewicht, roken ,… Verder onderzoek heeft echter uitgewezen dat vele van deze risicofactoren verband kunnen houden met dysbiose van het darmmicrobioom.
In personen met MS werd een veranderde samenstelling waargenomen van de micro-organismen in de darm. Er is vaker sprake van dysbiose in de darm in onbehandelde patiënten, terwijl een immunomodulerende behandeling deze veranderingen weer ongedaan kan maken. Dit opent perspectieven voor behandeling van MS aangezien verschillende factoren de dysbiose weer kunnen ongedaan maken zodat de nadelige, ontstekingsstimulerende effecten, verdwijnen. Zo kan gedacht worden aan bepaalde medicijnen, zoals antibiotica of probiotica, die belangrijke effecten hebben op de darmflora. Een andere mogelijkheid die onderzocht wordt is stoelgangtransplantatie.

Besluit

De voorbije jaren is in MS een belangrijke rol aan het licht gekomen voor de darmflora. Verstoring van de evenwichten tussen de verschillende micro-organismen in de darm – dysbiose genoemd – zou een invloed kunnen hebben op het ontstaan en het verloop van de ziekte. Dit opent natuurlijk ook perspectieven op nieuwe behandelingsmethodes, met name behandelingen die de dysbiose weer zouden kunnen herstellen. Er is evenwel nog veel gerichter en grootschaliger onderzoek nodig vooraleer deze hoopgevende principes hun weg kunnen vinden naar een klinische toepassing.

Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS,
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Bron: *F. Chu et al., Mediators Inflamm. 2018*



Beïnvloedbare omgevingsfactoren bij MS: verslag van de ECTRIMS workshop (deel 2)

Een workshop in Firenze (Italië) had als onderwerp 'Omgevingsfactoren als beïnvloedbare risicofactoren voor MS'. Daarbij kwamen factoren aan bod die het risico op MS (multiple sclerose) kunnen beïnvloeden, evenals factoren die de ziekteactiviteit en progressie van MS zouden kunnen veranderen.

Het wetenschappelijk artikel hierover werd in 2 delen opgesplitst. Het eerste deel, dat in een vorig nummer aan bod kwam, ging over de interactie tussen genen en omgevingsfactoren, over infecties, parasieten en vitamine D tekort. Het tweede deel, dat in het huidige nummer aan bod komt, gaat over levensstijl, andere risicofactoren, chronische aandoeningen en de communicatie tussen darmen en hersenen.

Inleiding

Er wordt momenteel aangenomen dat MS een multifactoriële aandoening is, wat betekent dat MS het gevolg is van complexe interacties tussen genetische factoren en omgevingsfactoren. Enkele van deze omgevingsfactoren zijn mogelijk te beïnvloeden. Een beter begrip van deze factoren zou kunnen leiden tot een meer effectieve preventie van MS en preventie van progressie bij MS. De 'European Committee for Research and Treatment of MS' (ECTRIMS) heeft als doel het fundamenteel en klinisch onderzoek te promoten in de hoop hierdoor bij te dragen aan het ontrafelen van de complexiteit van MS. Tijdens de workshop in Firenze kwamen de mogelijk beïnvloedende factoren uitvoerig aan bod tijdens presentaties en discussies. Niet alleen de huidige kennis en evidentie, maar ook inconsistente bevindingen en ontbrekende informatie werden besproken.

Levensstijlfactoren

Het roken van sigaretten

Er zijn solide aanwijzingen dat het roken van sigaretten, zowel actief als passief, een risico vormt bij het ontwikkelen van MS. Meerdere studies hebben aangetoond dat roken het risico op MS verdubbelt. Er lijkt daarbij een consistente relatie te zijn tussen de hoeveelheid sigaretten en de grootte van het effect. Er is geen duidelijke kritische periode voor de blootstelling aan sigarettenrook. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een negatief effect van roken op het ziekteverloop. Roken werd in verband gebracht met het sneller definitief worden van de diagnose van MS, en het sneller overgaan naar de secundaire progressieve fase bij MS en een snellere ziekteprogressie bij MS. Theoretisch zijn er talrijke mogelijke verklaringen hiervoor. Aangezien het gebruik van Zweedse snuiftabak niet met een verhoogd MS-risico werd geassocieerd, zou de inhalatie van rook voor irritatie van de longen kunnen zorgen en zo MS beïnvloeden. Gezien de potentiële implicaties worden personen met MS best aangeraden om te stoppen met roken, niet alleen om te vermijden dat de neurologische aantasting in het kader van MS zou toenemen, maar ook om het risico op andere chronische aandoeningen te verminderen zoals hart- en vaataandoeningen.

Body-Mass index

Epidemiologische studies hebben gevonden dat overgewicht of obesitas geassocieerd wordt met een 2 tot 3 maal verhoogd risico op MS. Er lijkt ook een interactie te zijn met andere risicofactoren zoals vitamine D status en genetische factoren (HLA-systeem). De oudere studies beschreven dit verhoogd risico rond de leeftijd van 20 jaar. In recentere studies bleek dit risico ook terug te vinden bij kinderen (7-13 jaar) en adolescenten (12-18 jaar). De effecten bleken het duidelijkst bij meisjes. Hoewel het onderliggende mechanisme niet duidelijk is, heeft het mogelijk te maken met een chronische laaggradige ontsteking die vaker aangetroffen wordt bij overgewicht en obesitas. Er zijn ook enkele aanwijzingen dat obesitas een negatieve impact heeft op het ziekteverloop bij MS.
Bij personen die een hoger risico lopen op MS, wordt een aanpassing van de levensstijl voorgesteld met inbegrip van gewichtsvermindering.

Andere risicofactoren

Zout

In het diermodel voor MS zijn er aanwijzingen voor een negatief effect van een dieet met veel zout. Zoutblootstelling zou een afwijkende T-cel respons oproepen met een toename van auto-immune verschijnselen tot gevolg. Dit werd nog niet aangetoond in klinische studies bij personen met MS. Het lijkt wel wenselijk om het zoutgebruik te matigen in het kader van een gezonde levensstijl en het voorkomen van hart- en vaataandoeningen.

Alcohol en cafeïne

Zweedse studies hebben een mogelijke associatie tussen alcohol en cafeïne gebruik en het risico op MS onderzocht. Tussen de consumptie van alcohol en het risico op MS werd een dosisafhankelijke, omgekeerde associatie aangetroffen, zowel bij mannen als bij vrouwen. Dit betekent dat personen die af en toe alcohol gebruikten een lager risico hadden om MS te ontwikkelen dan personen die dit niet deden. Het risico op MS bleek duidelijk verminderd bij personen die veel koffie dronken. De dosisgebonden vermindering van het risico op MS in relatie tot koffie en alcoholgebruik werd evenwel niet bevestigd in een grootschalige studie in de Verenigde Staten. Om die reden is het belangrijk om de Zweedse resultaten met de nodige voorzichtigheid te interpreteren.

Stress

Er is weinig evidentie voor de stelling dat psychologische stress een rol zou spelen in het risico op MS. Uit een Deense studie bleek dat ouders die een kind verloren hadden, een verhoogd risico op MS vertoonden na opvolging van minstens acht jaar. In een tweede studie bleek er weinig evidentie voor een oorzakelijk verband tussen majeure stressvolle levensgebeurtenissen en het optreden van MS. Een derde studie die de associatie onderzocht tussen stressvolle levensgebeurtenissen tijdens de kindertijd en het risico op MS, vond een zwakke tot hooguit matige associatie.
Met betrekking tot het mogelijk effect van stress op de MS ziekteactiviteit, werd oorlogsstress geassocieerd aan een verhoogd voorkomen van MS opflakkeringen. Een meta-analyse van 14 studies kwam tot de conclusie dat er een verhoogd risico was op opflakkeringen in aansluiting op non-traumatische stressvolle levensgebeurtenissen. Het is echter belangrijk om daarbij aan te geven dat de associatie tussen de factoren die stress veroorzaken (= stressoren) en MS-opflakkeringen complex is. Er zijn ook nogal wat verschillen tussen de verschillende studies. Het lijkt erop dat de controlemechanismen van het immuunsysteem bij MS niet volledig functioneel zijn waardoor de normale onderdrukking tegen ontsteking minder efficiënt kan zijn.

Comorbiditeit of andere chronische aandoeningen

Comorbiditeit of andere chronische aandoeningen dan MS zijn te onderscheiden van de mogelij-

ke complicaties ten gevolge van MS. Er zijn hierover de voorbije jaren heel wat studies gepubliceerd. Comorbiditeit blijkt geassocieerd met een latere diagnosestelling, een verminderde levenskwaliteit en bij sommige aandoeningen ook een toegenomen ziekteprogressie. Daarnaast kunnen andere chronische ziekten de beslissing om te starten met een MS-behandeling beïnvloeden. Omgekeerd kunnen een aantal MS-behandelingen leiden tot een verhoogd risico op andere chronische aandoeningen.

Er gaat heel wat aandacht naar het onderzoek van de mogelijk onderliggende ziekteprocessen van comorbiditeit bij MS. Dit zal op termijn ook de gezondheid en het welzijn van personen met MS ondersteunen. In afwachting daarvan is het belangrijk om voldoende aandacht te besteden aan preventie, vroegtijdige diagnose en optimale behandeling van de comorbiditeit.

Communicatie tussen darmen en hersenen
Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de darmflora een rol zou kunnen spelen bij auto-immune aandoeningen. Vanuit de kennis van het diermodel voor MS, weten we dat de darmbacteriën essentieel zijn bij het uitlokken van immuunprocessen. Verder onderzoek zal ons leren of bepaalde kenmerken van de darmflora geassocieerd kunnen worden aan een verhoogde vatbaarheid voor MS of aan een bepaald ziekteverloop bij MS.

Prof. dr. M.B. D'HOOGHE
Nationaal MS Center Melsbroek

***Bron**:*
Amato MP et al.
"Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016 ECTRIMS focused workshop."
Mult Scler. 2017 Jan 6:1352458516686847.
doi: 10.1177/1352458516686847. [Epub ahead of print]

Vijf jaar vóór de aanvang van multiple sclerose: fenotypering van het prodroom

Inleiding

Uit ervaring weten we dat vijf jaar voordat mensen de eerste herkenbare verschijnselen ontwikkelen van MS zij tot vier keer meer kans hebben om te worden behandeld voor algemene aandoeningen zoals pijn of slaapproblemen, dat zij tot 50 procent meer kans hebben op een bezoek aan een psychiater. Het bestaan van 'waarschuwingssignalen' is goed gedocumenteerd voor de ziekte van Alzheimer en Parkinson, maar er is weinig onderzoek naar een soortgelijk patroon voor MS.

Onderzoek

Een Canadees onderzoek aan de University van British Columbia heeft de symptomen onderzocht die

bij mensen aanwezig zijn voordat ze weten dat ze MS hebben. De bedoeling is om de ziekte zo snel mogelijk op te sporen om zo sneller een behandeling te kunnen opstarten en blijvende schade aan de hersenen en ruggenmerg te voorkomen.
Dikwijls zijn de symptomen erg wisselend, niet specifiek, soms voorbijgaand en geassocieerd met andere stoornissen. Het zijn ongedefinieerde of vage klachten en ze worden dikwijls beschouwd als psychische stoornissen. Daarom zijn ze in het begin zo moeilijk te herkennen. De bevestiging van MS gebeurt meestal door magnetische resonantie beeldvorming (MRI), een test met uitgelokte potentialen of een onderzoek van het hersenvocht.

Studie

In de studie werden in 4 Canadese provincies de administratieve en klinische gegevens van gezondheidsdossiers bestudeerd. Er werd gekeken naar ziekenhuis- en arts bezoeken en medicatievoorschriften in een periode van vijf jaar voorafgaand aan het begin van de herkenbare MS-verschijnselen. Dossiers van 14.000 mensen met multiple sclerose werden onderzocht tussen 1984 en 2014 en vergeleken met de medische dossiers van 67.000 mensen zonder de ziekte.
Dr. Tremlett, de hoofdonderzoeker, vond dat fibromyalgie, een aandoening gekenmerkt door diffuse spierpijn, drie keer zo vaak voorkwam bij mensen die later werden gediagnosticeerd met MS. Psychiaters en urologen werden meer bezocht. Voor zwangerschap en bevallings-gerelateerde kwesties werden de dokters minder aangesproken. Het prikkelbaar darmsyndroom was bijna tweemaal zo frequent aanwezig. Ook migraine, stemming- of angststoornis en depressies kwamen meer voor.
Bij deze mensen werd dan ook een hoger gebruik van medicijnen zoals pijnstillers, angstwerende middelen en antidepressiva genoteerd voor aandoeningen aan het bewegingsapparaat, zenuwziekten en aandoeningen van de genito-urinaire tractus.
De studie, gepubliceerd in het tijdschrift 'Multiple sclerosis Journal', levert het definitieve bewijs dat MS kan worden voorafgegaan door vroege symptomen, bekend als een prodromen. Het zijn symptomen die niet worden beschouwd als 'klassieke' manifestaties van de ziekte, zoals wazig zien, gevoelloosheid of zwakte in de ledematen.

Conclusie

Dit is de eerste belangrijke studie die een begin maakt met het in kaart brengen van gezondheidskwesties en symptomen die zich manifesteren voordat zich de klassieke tekenen voordoen van MS. Het is het bewijs dat onderliggende ziekteactiviteit reeds veel eerder aan de gang is dan wanneer het eerste typisch MS-symptoom optreedt. Dit onderzoek kan helpen in het begrijpen van de oorzaken van MS en leiden tot snelle identificatie en behandeling van MS.

Prof. dr. J.DEBRUYNE
MS kliniek
AZMM Gent.

Bron:
A constellation of symptoms presages first definitive signs of multiple sclerosis. MSJ 2018 Jul 1: José MA Wijnands en Helen Tremlett.

Diagnose van MS: kunst en wetenschap

Inleiding

De diagnose van MS blijft moeilijk. Dr. Stephen Hauser, een veteraan uit de MS-wereld, schrijft in een recent artikel in 'The Lancet' dat de diagnose van MS tegelijk een kunst en een wetenschap is.

Met 'kunst' bedoelt hij dat de diagnose nog altijd een stukje interpretatie is door een neuroloog met ervaring. Met 'wetenschap' bedoelt hij de nieuwe criteria, ook net gepubliceerd in 'The Lancet' waarbij kliniek, MRI-scan en onderzoek van het hersenvocht een belangrijke rol spelen. Vroegtijdig een accurate diagnose stellen, gevolgd door een aangepaste vroegtijdige behandeling, is de bedoeling van de nieuwe criteria.
De laatste 25 jaar werden meer dan een dozijn nieuwe medicijnen op de markt gebracht die alle het verloop van MS gunstig beïnvloeden, vooral door beperkingen op termijn te verminderen. Vroege behandeling is dan van groot belang.

Is de diagnose van MS altijd correct?

Zowel misdiagnose als overdiagnose komen voor. Patiënten met MS waarbij de diagnose over het hoofd gezien wordt, zijn niet uitzonderlijk, maar ook wordt de diagnose MS soms gesteld terwijl dit niet zo is. Men neemt aan dat tot 10% van alle diagnoses verkeerd zijn. Toen de MRI-scan nog niet beschikbaar was moest soms een autopsie de diagnose bevestigen.

De rol van de MRI-scan

De MRI-scan wordt sinds 2001 gebruikt om de diagnose, samen met andere elementen, te stellen. De MRI kan de symptomen en klachten van patiënt verklaren en kan zelfs iets zeggen over 'stille' letsels die geen klinische klachten veroorzaken. Via goed afgesproken criteria kan zelfs een idee gegeven worden over de toekomst. De MRI heeft de kloof gevuld tussen wat klinisch gezien wordt en wat er zich afspeelt in de hersenen en het ruggenmerg. De vroegere diagnostische criteria; disseminatie in ruimte (d.w.z. er moeten multipele letsels zijn in het centraal zenuwstelsel) en disseminatie in tijd (d.w.z. er moeten letsels ontstaan zijn op verschillende tijdstippen) blijven behouden, de MRI kan hier alleen een heel stuk bij helpen. Door MRI-scans op verschillende tijdstippen genomen, kan men de evolutie in de tijd opvolgen. Vaak gaat het om letsels die geen klachten bij de patiënt veroorzaken. Tenslotte gaan letsels die in de hersenschors aanwezig zijn en gezien worden op de MRI ook meetellen bij het evalueren van de ziekte.

Ook het onderzoek van het hersenvocht (bekomen door een ruggenprik) gaat een belangrijkere rol spelen bij het vroegtijdig stellen van de diagnose. Je kan er disseminatie in tijd mee aantonen. Het risico op misdiagnose zou op deze wijze kleiner moeten worden.

Misdiagnose komt voor bij migraine, fibromyalgie, psychiatrische moeilijkheden, neuromyelitis optica (NMO), … Omdat behandeling van MS vroegtijdig gebeurt en ook omdat de behandeling vaak langdurig en ingrijpend is, moet de diagnose met de grootse zorg geschieden.

Besluit

Het stellen van de diagnose 'MS' gebeurt steeds nauwkeuriger. Er zijn nieuwe afspraken gemaakt voor wat betreft de rol van de MRI-scan en voor wat betreft onderzoek van hersenvocht. Er wordt gewaarschuwd voor misdiagnose.

In de toekomst verwacht men nieuwe technieken zoals 'tractografie', 'machine learning', moleculaire biomarkers, … waardoor de diagnose nog accurater kan.

Dr. Hauser besluit dat 'de Kunst' bij het stellen van de diagnose nog niet verdwenen is, maar nu eerder bestaat uit een persoonlijke aandacht voor de mens met MS. De neuroloog met aandacht voor alle levensvragen van de persoon met MS kan via een vroege diagnose bijdragen tot een betere levenskwaliteit van betrokkene.

Dr. Rob MEDAER - Centrum voor Neurologie - Hasselt

Bron: "Diagnosis of multiple sclerosis: art and science" Riley M Bove and Stephen L Hauser, The Lancet Neurology, june'18, 8-9.

Positief effect van Cladribine op ziekte-activiteit in progressieve multiple sclerose

Inleiding

MS wordt gekenmerkt door een progressieve schade aan cellen in het centrale zenuwstelsel als gevolg van een gestoorde immuunrespons en ontsteking. De ziekte kan vanaf het begin progressief zijn, geïdentificeerd als primair progressieve MS of PPMS. De meeste patiënten vertonen echter een MS met aanvallen, die na een periode van recidieven en remissies die ongeveer 10 jaar kan duren, overgaat naar MS met secundaire progressie of SPMS. Er zijn momenteel 11 verschillende medicaties, ook wel ziektemodifiërende therapieën genaamd (DMTs), goedgekeurd in Europa en de Verenigde Staten om RRMS te behandelen. Alleen Ocrevus (ocrelizumab) is goedgekeurd voor de behandeling van progressieve MS. Het gebruik is evenwel grotendeels beperkt tot PPMS-patiënten. Dit benadrukt de dringende behoefte aan DMTs die progressieve ziektevormen effectief kunnen behandelen.

Studie

Cladribine kan effectief zijn bij het voorkomen van progressie van invaliditeit en bij het verminderen van schade aan zenuwcellen bij mensen met progressieve vormen van multiple sclerose (MS). Dit suggereren onderzoekers op basis van 2 patiënten met progressieve MS met een injecteerbare behandeling met Cladribine. Onderzoekers van het Blizard Instituut in de Queen Mary University van Londen behandelden 2 progressieve MS-patienten met Cladribine-injecties. De studie werd gepubliceerd in het medisch tijdschrift 'Multiple Sclerosis and Related Disorders'. Cladribine, op de markt gebracht onder de naam Mavenclad, is goedgekeurd als een orale behandeling voor relapsing van MS.

De eerste patiënt betrof een man van Aziatische afkomst die op 21-jarige leeftijd met relapsing MS was gediagnosticeerd. Hij vertoonde een eenzijdige ontsteking van de oogzenuw als de eerste ziektemanifestatie. Hij werd aanvankelijk behandeld met Rebif (interferon beta-1a), maar stopte die behandeling na twee jaar wegens het ontstaan van nieuwe aanvallen van MS. De daarop volgende 9 jaar was hij zonder behandeling, ondanks een hoge aanvalsfrequentie. Zijn toestand verergerde aanzienlijk, met een toenemende handicap (EDSS 4.0 d.w.z. hij kan nog net zelfstandig stappen) en een significante hoeveelheid van letsels op de MR van de hersenen. Op dit punt begon hij Tecfidera (dimethylfumaraat) te gebruiken, maar besloot na 3 weken te stoppen vanwege bijwerkingen zoals vermoeidheid, blozen en abdominaal ongemak. Een gedetailleerde analyse van zijn ziekteverloop toonde aan dat ongeveer 6 maanden tevoren een chronische verslechtering was begonnen, wat aangeeft dat de man het SP-MS-stadium was ingegaan. In 18 maanden stegen zijn EDSS-scores, door toenemende invaliditeit en progressie ervan, van 4,0 naar 6,0 (ernstige invaliditeit). Hij had tevens een bijna 4,5-voudig hogere concentratie van neurofilament lichte keten (NfL) in het cerebrospinale vloeistof (CSV-) monster. NfL is een eiwit dat wordt beschouwd als een biomarker voor zenuwcelschade bij MS. Een maand later besloten de artsen hem te behandelen met Cladri-

bine subcutane injecties (onder de huid). Cladribine wordt verkocht onder de merknaam Litak (goedgekeurd om haarcelleukemie te behandelen). Hij werd behandeld met een schema van Cladribine 10 mg injecties gedurende drie dagen in week 1 en week 5.
De tweede patiënt betrof een vrouw met progressieve zwakte in het linkerbeen vanaf de leeftijd van 43 jaar. Uit medische evaluatie bleek de diagnose compatibel met demyeliniserende ziekte. 2 jaar later was haar handicap verslechterd en haar EDSS-score was 5,5 (een niveau waarbij loophulpmiddelen nodig zijn voor elke afstand). De laboratoriumanalyse vond zeer hoge waarden van NfL in haar CSV-monster die de meetbare schaal tot ver overschreden. Ook hier werd beslist om een behandeling met Cladribine-injecties volgens een vergelijkbaar behandelschema toe te dienen. Cladribine werd goed verdragen en er werden geen bijwerkingen gemeld bij follow-up bezoeken.

Beide patiënten ervoeren een significante reductie in ziekteactiviteit en ontsteking, zoals bepaald door de resonantiebeeldvorming (MRI) en door een daling in NfL-niveaus van 73% in de man en 80% in de vrouw. De man vertoonde een lichte progressie van de handicap op Cladribine, zijn EDSS ging in 1 jaar van 6,0 naar 6,5. De handicap van de vrouw bleef stabiel.

Besluit

Gesteund door deze positieve resultaten, suggereren de onderzoekers dat progressieve MS-patienten "met detecteerbare ziekteactiviteit, MRI, verhoogde NfL moeten worden overwogen voor DMTs. Er wordt gesuggereerd dat naast de erkende indicatie voor relapsing MS Cladribine een effectieve behandelingsoptie kan zijn voor patiënten met een actief progressief verloop. Blijkbaar zijn NfL-concentraties een gevoelige index voor het behandelingseffect in progressieve MS en een nuttige parameter bij klinische evaluaties bij deze patiëntengroep."

Prof. dr. J.DEBRUYNE
MS polikliniek
AZMM Gent

Bron: *Disease activity in progressive multiple sclerosis can be effectively reduced by cladribine. Mult Scler Relat Disord. vol 24, 20 - 27 O. Yildiz et al*

EDSS schaal:

Neurofilament meting bij multiple sclerose en de relatie met de evolutie van de ziekte

Multiple Sclerose (MS) is een chronische ziekte van het centrale zenuwstelsel waarbij er ontstekingsletsels zijn van de myeline (het omhulsel van de zenuwen) maar ook trage aantasting van de zenuwen zelf (axonale schade). De opflakkeringen correleren goed met de ontstekingsletsels, maar de uiteindelijk blijvende handicap lijkt meer in relatie te staan met de axonale schade en het verlies van hersenweefsel. Tot op heden zijn er geen labotesten die ons kunnen helpen in het voorspellen van het ziekteverloop van een individuele patiënt.

Neurofilamenten vormen een belangrijk deel van de zenuwen en er is toenemend bewijs dat bij axonale schade (schade van de zenuwen zelf), de neurofilamenten worden afgebroken en in het cerebrospinale vocht (vocht rond de hersenen en het ruggenmerg) terecht komen. Deze concentraties kunnen dan gemeten worden in het cerebrospinale vocht bij axonale schade. Er zijn ook bewijzen dat MS-behandelingen deze hoeveelheid neurofilament kunnen verminderen en dus hopelijk ook de axonale schade kan verminderen. Ook zien we dat deze neurofilament hoeveelheid het ontstaan van een nieuw ontstekingsletsel kan voorspellen. De doelstelling van deze kleine studie was om te kijken of de concentratie van neurofilament bij patiënten die net een nieuwe diagnose van MS kregen, kan helpen voorspellen wat de handicap zal zijn na 10 jaar ziekte.

Deelnemers

De patiënten die deelnamen aan de studie maakten deel uit van een grote groep patiënten uit het westen van Noorwegen. Ze werden gediagnosticeerd tussen 1998 en 2000. Van 44 patiënten werd er bij de diagnose een lumbaalpunctie uitgevoerd waardoor er cerebrospinaal vocht beschikbaar was voor analyse. Van de 44 patiënten werden er 43 geëvalueerd na 5 jaar en 37 na 10 jaar.

Evaluaties

De patiënten werden in het begin, na 5 jaar en na 10 jaar volledig onderzocht en bevraagd rond hun ziekte en de behandeling ervan. Op basis hiervan werd de EDSS–score telkens bepaald. Dit is een score die regelmatig wordt gebruikt in de MS-opvolging om de graad van handicap uit te drukken.

Resultaten

35 op 44 patiënten (80%) had een relapsing-remitting vorm van MS (RRMS). Na 5 jaar waren er 6 patiënten die overgegaan waren naar een secundair progressieve vorm (SPMS). De patiënten die na 5 jaar naar de SPMS-vorm waren overgegaan, hadden initieel (bij diagnose) een significant hogere waarde van neurofilament in het cerebrospinaal vocht in vergelijking met de mensen die in de RRMS-fase bleven. Na 10 jaar opvolging was eenzelfde trend zichtbaar doch niet meer statistisch significant. De neurofilament levels leken te dalen naarmate de ziekte langer duurt en naarmate de patiënten ouder worden. Een hogere waarde van neurofilament leek ook geassocieerd met een hogere EDSS-score bij het begin van de opvolging, maar ook na 5 jaar bleken mensen met initieel ho-

gere concentraties neurofilament in het cerebrospinaal vocht een hogere EDSS-score te hebben. Op 10 jaar was deze evolutie ook zichtbaar, doch dit was opnieuw statistisch niet significant.

Conclusie

Hoewel deze studie vrij klein is, zijn de bevindingen wel interessant voor de toekomst. De onderzoekers vonden bij de analyse van het cerebrospinaal vocht op het moment van diagnose dat de concentratie neurofilament kan helpen voorspellen of deze patiënt veel risico heeft om van een RRMS-fase naar een SPMS-fase over te gaan. Verder kan het ook helpen om te voorspellen of de patiënt een verhoogd risico heeft op een snellere toename van de EDSS. De bevindingen na 5 jaar waren duidelijk significant; deze na 10 jaar toonden dezelfde trend maar geen statistische significantie. Dit laatste wordt volgens de onderzoeker verklaard door de nieuwe behandelingen die gedurende het verloop van de studie in toenemende mate beschikbaar werden. Ze stellen dit omdat voorgaande studies reeds aantoonden dat de MS-medicatie het aantal opflakkeringen en MRI-letsels vermindert. Dit is geassocieerd met lagere concentraties neurofilament en dus minder schade. Het feit dat de concentraties van neurofilament dalen naarmate de ziekteduur toeneemt, kan verklaard worden door het feit dat de eerste jaren de ziekte het meeste ontsteking veroorzaakt en dus meer schade. Het is aldus vermoedelijk het meest efficiënt om zo snel mogelijk na de diagnose een MS-behandeling op te starten om de prognose te verbeteren. Uiteraard is een lumbaalpunctie om cerebrospinaal vocht af te nemen een invasieve procedure en dus niet geschikt om regelmatig te herhalen. Er zijn gelukkig veelbelovende studies die aantonen dat neurofilamentbepalingen in het bloed ook zouden gebruikt kunnen worden in de toekomst.

Auteur vertaling: Dr. Melissa CAMBRON
AZ Sint-Jan

Bron:
Titel: Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis.
Auteurs: Alok Bhan , Cecilie Jacobsen, Kjell Morten Myhr, Ingvild Dalen, Kirsten Lode and Elisabeth Farbu.
Tijdschrift: Multiple Sclerosis Journal.
Datum publicatie: augustus 2018.

Controverse in MS: Moet er in de routine klinische opvolging van MS-patiënten een MRI-scan van het ruggenmerg gebeuren?

Introductie

In de MS journal, een belangrijk wetenschappelijk tijdschrift, wordt sedert enkele jaren een interessante reeks artikels gepubliceerd, genaamd 'Controversies in MS'. Hierin wordt steeds een onderwerp belicht waarover wetenschappers het onder elkaar nog niet eens zijn. De voor- en tegenstanders worden aan het woord gelaten, gevolgd door een afrondend stukje, het zogenaamde commentaar. In de wetenschap en zeker in de geneeskunde is immers niet altijd alles zwart-wit en het is dus ook belangrijk om de topics te belichten waarover de wetenschappers het onderling nog niet eens zijn. Een reden hiervoor kan bijvoorbeeld zijn dat het beschikbare wetenschappelijke bewijs nog onvoldoende is om een stelling sterk te ondersteunen.
Regelmatig een MRI-scan van de hersenen ondergaan, is voor veel (behandelde) MS patiënten al een gewoonte geworden in hun opvolging. Maar hoe zit het met een MRI-scan van het ruggenmerg? "Klinische opvolging van MS moet routinematig ook een MRI van het ruggenmerg inhouden."
Deze stelling kwam aan bod en argumenten voor en tegen werden beschreven.

Welke zijn de aangehaalde argumenten tegen?

Zonder twijfel levert een MRI-scan van het ruggenmerg nuttige informatie bij het stellen van de diagnose. Bovendien heeft de aanwezigheid van letsels of atrofie (weefselverlies) ook een zekere prognostische waarde bij een eerste MS-opflakkering. Tot op heden wordt er in de richtlijnen voor MS niet specifiek aanbevolen om MRI-scans van het ruggenmerg op te nemen in de klinische monitoring. Detecteren van eventuele bijwerkingen van behandelingen, zoals PML (progressieve multifocale leucoencefalopathie, een ernstige hersenintectie met het JC-virus), gebeurt trouwens ook via een MRI-scan van de hersenen.
Bovendien zijn er heel wat technische obstakels. Er moeten verschillende soorten beelden in verschillende richtingen genomen worden, waardoor de patiënt lang onder de MRI-scan ligt. Met de druk die er reeds is op de MRI-programma's en de lange wachttijden om een MRI af te kunnen spreken, is het niet haalbaar om dit overal en bij elke MS-patient routinematig uit te voeren. Bij een kortere scantijd kunnen er soms artefacten optreden, een soort storingen in het beeld, die verkeerd als letsel geïnterpreteerd zouden kunnen worden.
Om een echt goed beeld te kunnen krijgen van de grijze en witte stof in het ruggenmerg, zou je hoge resolutie technieken met veel coupes nodig hebben om goed een verschil te kunnen maken tussen afwijkingen in grijze en witte stof. In de dagelijkse klinische praktijk lukt dit nog niet. Kwantitatieve metingen (bijvoorbeeld volume van het ruggenmerg op bepaalde plaatsen) zijn nog onvoldoende onderzocht om ze nu al te kunnen vertalen naar de routinepraktijk.
Concluderend: in de afwezigheid van een robuust en reproduceerbaar MRI-scan protocol, dat tijds-efficiënt is, kan MRI ruggenmerg momenteel niet gebruikt worden in routine klinische monitoring.

Welke zijn de aangehaalde argumenten voor?

In 2015 werden richtlijnen gepubliceerd voor het gebruik van MRI bij diagnose en opvolging. MRI van het ruggenmerg kreeg toen geen vaste plaats

in de routineopvolging, tenzij in specifieke situaties zoals bijvoorbeeld bij nieuwe symptomen passend bij een lokalisatie in het ruggenmerg. De vraag moet gesteld worden of deze richtlijnen nog steeds gelden en of er sinds 2015 nieuw onderzoek gedaan is dat tot een verandering in deze richtlijnen zou kunnen leiden.

Ten eerste heeft een recente studie aangetoond dat er bij ongeveer 25% van de klinisch stabiele MS-patiënten een nieuw ruggenmergletsel ontstaat bij een mediane opvolging van 17 maanden. Hoewel er vaker nieuwe letsels gezien werden op een MRI-hersenen (bij bijna 44% van de patiënten), kon men toch 10% patiënten detecteren met nieuwe ziekteactiviteit die anders onbekend geweest zou zijn. De nieuwe ruggenmergletsels ontstaan ook niet altijd samen met nieuwe hersenletsels.

Bij patiënten met CIS (een eerste MS-opflakkering) heeft het aantal ruggenmergletsels een voorspellende waarde voor het ontwikkelen van een 2e MS aanval. Het aantal en de verandering in aantal letsels over de tijd hangt samen met de evolutie van handicap. De aanwezigheid van asymptomatische ruggenmergletsels kan ook mogelijk leiden tot een verandering in het behandelplan. Waarom zou een letsel in het ruggenmerg anders meetellen dan een letsel in de hersenen bij een evaluatie van het effect en eventuele verandering van ziekteremmende therapie?

Verder hebben technische ontwikkelingen geleid tot een verbeterde beeldvorming van het ruggenmerg met MRI. Kortere scantijden zijn mogelijk.

Er is dus zeker een bijkomende waarde. De kanttekening moet wel gemaakt worden dat de bijkomende kost door het toevoegen van MRI van het ruggenmerg goed geëvalueerd dient te worden. Bovendien zijn longitudinale studies over de impact van asymptomatische ruggenmerg letsels op ziekteverloop en behandeling noodzakelijk.

Discussie

De belangrijkste woorden in de stelling zijn 'monitoring' en 'routine'. We moeten in de eerste plaats erkennen dat de budgetten van onze gezondheidszorg niet oneindig zijn. Als je als neuroloog moest kiezen tussen opvolgen van een MRI-hersenen of een MRI-ruggenmerg om de ziekteactiviteit te monitoren, zou de keuze snel gemaakt zijn. Hoewel er nieuwe studies zijn die aantonen dat ook asymptomatische ruggenmerg letsels gevonden kunnen worden zonder dat er nieuwe letsels in de hersenen zijn, is het nog niet duidelijk hoe we dit moeten interpreteren in de dagelijkse praktijk (bijvoorbeeld om de behandeling te wijzigen). Dit omdat de bewijzen via wetenschappelijk onderzoek hiervoor nog ontbreken.

Uiteraard is de tijdsefficiëntie ook een argument om rekening mee te houden, maar dit kan potentieel snel veranderen met nieuwe MRI-technieken. Als er echter meer nieuwe behandelingen voor progressieve MS breed beschikbaar worden, kan het ook zijn dat de rol van monitoring van letsels via MRI van het ruggenmerg toeneemt.

Conclusie

Het is nog niet duidelijk wat de exacte meerwaarde is en of het haalbaar is om bij elke MS-patiënt jaarlijks, naast de MRI-hersenen, ook een MRI van het ruggenmerg te maken. Hopelijk zal verder onderzoek en verbetering in MRI-technieken ons hierop in de komende jaren een antwoord bieden.

Dr. B. WILLEKENS
Universitair Ziekenhuis Antwerpen, MS kliniek

Bronnen:
1: Cortese R, Ciccarelli O. Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - Yes. Mult Scler. 2018Jul1:1352458518778010. doi:10.1177/1352458518778010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30033804.
2: Kearney H. Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - No. Mult Scler. 2018 Jul 1:1352458518770279. doi: 10.1177/1352458518770279. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30033806.
3: Sastre-Garriga J. Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - Commentary. Mult Scler. 2018 Jul 1:1352458518783362. doi: 10.1177/1352458518783362. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30033805.

MS-Liga Vlaanderen vzw

MS-Liga Vlaanderen vzw
Boemerangstraat 4
3900 Overpelt
T 011 80 89 80
secretariaat@ms-vlaanderen.be

Dank aan het redactieteam van WOMS-info.