

# WOMIS



- 
- 4 Klinische kenmerken en gevolgen van Covid-19 bij personen met MS  
[Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS, Universitaire Ziekenhuizen Leuven](#)
- 6 Vitamine D, roken en Epstein-Barr-virus (EBV) en langetermijntoekomst van cognitieve functietest in MS  
[Marie D'HOOGHE, Nationaal MS Centrum Melsbroek, VU Brussel.](#)
- 8 Is er een link tussen COVID-19 en chronische neurologische aandoeningen?  
[Dr. Melissa CAMBRON AZ Sint-Jan Brugge](#)
- 11 Studie: Darmbacteriën werken samen om ontstekingen in ruggenmerg te verergeren in het muismodel van MS  
[Prof. dr. J. DEBRUYNE, MS polikliniek AZMM Gent](#)
- 14 1 op de 5 MS-patiënten houdt zich niet aan dagelijkse orale ziektemodulerende behandelingen  
[Prof. dr. J. DEBRUYNE, MS polikliniek AZMM Gent](#)
- 16 Studie: Mavenclad toont effectiviteit op lange termijn bij het voorkomen van MS-terugval en ziekteprogressie  
[Prof. dr. J. DEBRUYNE, MS polikliniek AZMM Gent](#)
-

# Editoriaal

Beste Lezer

Voor u ligt een nieuwe uitgave van WOMS-Info, het tijdschrift waarin wij u op een begrijpelijke wijze nieuwe wetenschappelijke inzichten willen brengen.

U vindt in deze uitgave een artikel dat onderzoekt of bepaalde risicofactoren voor MS, namelijk vitamine D-gehalte, roken en antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus, bepalend zijn voor het cognitief functioneren op langere termijn.

We belichten ook de langetermijneffecten van een van de laatste nieuwe behandelingen, cladribine (Mavenclad), alsook de soms gebrekkige therapietrouw voor behandelingen met pillen.

Verder brengen we nieuwe inzichten over de interactie tussen het darmmicrobioom, het immuunsysteem, en hersenziekten.

Tenslotte staan we stil bij het SARS-CoV2 virus dat covid19 veroorzaakt, en bestuderen we wat de gevolgen hiervan zijn bij MS.

We wensen u veel leesplezier!

Bénédicte DUBOIS  
Universitaire Ziekenhuizen Leuven



# Klinische kenmerken en gevolgen van Covid-19 bij personen met MS

Bij het begin van de coronaviruspandemie in maart 2020 was er bij de neurologen en de personen met MS grote ongerustheid over de vatbaarheid van personen met MS voor COVID-19. De vrees bestond dat het hebben van MS of het nemen van een behandeling voor MS de vatbaarheid voor COVID-19 of voor een ernstiger verloop ervan zou verhogen. Gelukkig zijn de eerste resultaten eerder geruststellend, zoals we uit onderstaande studie vernamen.

## Inleiding

Eind december 2019 werd een eerste geval bekend van een infectie met een nieuw coronavirus. Deze besmetting gaf aanleiding tot een acute ademhalingsstoornis en verspreidde zich zo snel dat er al gauw sprake was van een pandemie. In een dergelijke context van wereldwijde en snel evoluerende besmettingen werden een aantal risicogroepen geïdentificeerd. Hierbij kregen personen met MS heel wat aandacht, vooral omdat een groot deel van hen behandeld wordt met medicijnen die het immuunsysteem moduleren en soms zelfs onderdrukken.

Een afgeremd immuunsysteem zou er dan voor kunnen zorgen dat personen met MS gemakkelijker besmet kunnen worden met het nieuwe virus. Het eerste advies luidde dan ook om de opstart van bepaalde behandelingen bij personen met MS uit te stellen, lopende therapieën te onderbreken, en absoluut te vermijden om besmet te worden door strikte toepassing van de hygiënische maatregelen en het respecteren van afstand.

Vanuit deze context werd in Frankrijk dan gestart met het verzamelen van gegevens in een register in de hoop om snel te weten te komen of het in-

derdaad zo was dat personen met (een behandeling voor) MS gemakkelijker besmet werden met het coronavirus, en een ernstiger COVID-19-verloop kenden.

## Doel van de studie

In deze studie worden de klinische kenmerken nagegaan van personen met MS die COVID-19 ontwikkelen en wordt onderzocht hoe de ziekte bij hen evolueert. De studie probeert factoren te identificeren die leiden tot een ernstiger verloop van COVID-19.

## Studiemethode

De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op data uit het Covisep register. Het betreft een multicentrische, retrospectieve, observationele cohortstudie, die in Frankrijk werd uitgevoerd in MS-centra en algemene ziekenhuizen, en waarbij de neurologen samenwerkten met MS-experten en leden van de Société Francophone de la Sclérose en Plaques. De studie includeerde patiënten met bevestigd of sterk vermoede COVID-19 tussen 1 maart 2020 en 21 mei 2020. De diagnose

COVID-19 werd gesteld op basis van een neuswisser, een CT-scan van de longen, of de typische symptomatologie.

De ernst van de COVID-19-infectie werd gemeten op een ordinale schaal met 7 punten. Hierbij staat 1 voor niet-gehospitaliseerd en geen beperkingen van de activiteiten, en 7 voor overleden. Een waarde van 3 betekent dat de patiënt in het ziekenhuis opgenomen is, maar geen zuurstof toegediend moet krijgen.

## Studieresultaten

In deze studie werden 347 personen met MS ingesloten. De gemiddelde leeftijd bedroeg 44.6 jaar en het betrof 249 vrouwen. Gemiddeld hadden de deelnemers een MS ziekte duur van 13.5 jaar. De mediane EDSS bedroeg 2.0 en 81.8% werd behandeld met immunomodulerende therapieën.

Bij de patiënten met een COVID-19-score van 3 of meer waren er meer patiënten die geen immunomodulerende therapie kregen (46% t.o.v. 15%). De gebruikte statistische methode leerde dat leeftijd, EDSS>6 (hierbij is een stok nodig om

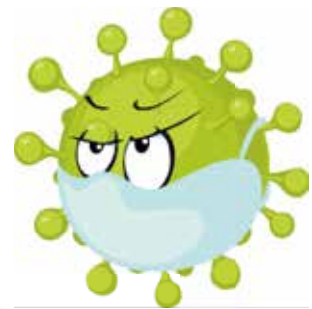
100m te kunnen stappen zonder rustpauze) en overgewicht onafhankelijke risicofactoren waren voor een COVID-19 score van 3 en dus voor een ernstiger COVID-19-verloop.

## Bespreking en besluit

Deze studie toont aan dat leeftijd, EDSS, en overgewicht bij personen met MS de kans op een ernstiger verloop van COVID-19 verhogen. Er was geen verband met het gebruik van immunomodulerende producten. Deze studie wijst er dus op dat de coronaviruspandemie niet mag leiden tot het uitstellen, niet opstarten of niet nemen van behandelingen die nodig zijn om de ziekteactiviteit bij MS onder controle te houden.

Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS,  
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

*Bron: Louapre C et al. Jama Neurology 2020; 77: 1079-1088*





# Vitamine D, roken en Epstein-Barr-virus (EBV) en langetermijntoekomst van cognitieve functietest in MS

De onderzoekers evalueerden de prognostische waarde van drie gekende risicofactoren voor MS, met name vitamine D, roken, en antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus (EBV). Ze baseerden zich op gegevens die verzameld werden bij deelnemers die eerder deelgenomen hebben aan een twee jaar durende studie met interferon- $\beta$  1b na een eerste neurologische episode suggestief voor de diagnose MS. De vitamine D-spiegels en rookstatus tijdens de eerste 24 maanden bleken voorspellend voor het resultaat van een cognitieve functietest 11 jaar na de start van deze studie. Een gelijkaardig resultaat werd bekomen voor de neurofilamentspiegel in het bloed, een merker voor schade in het centraal zenuwstelsel.

## Inleiding

De BENEFIT-studie onderzocht destijds het effect van interferon- $\beta$  1b versus placebo na een eerste episode suggestief voor MS in Europa, Canada en Israël. Tijdens deze twee jaar durende gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde studie werden herhaalde metingen uitgevoerd, onder andere van vitamine D in het bloed (merker voor de vitamine D-status), van cotinine (merker voor de blootstelling aan sigarettenrook) en van antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus (EBNA-1). Ondertussen zijn we 11 jaar verder en kan nagegaan worden of deze factoren een verklaring bieden voor de evolutie op langere termijn. De huidige studie onderzoekt de hypothese dat een lagere vitamine D-spiegel in het bloed, meer blootstelling aan sigarettenrook, en hogere spiegels aan antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus in de beginfase van MS een voorspellende waarde hebben op het cognitief functioneren 11 jaar later.



## Methode

De onderzoekers analyseerden data van 278 personen die 11 jaar na de eerste episode suggestief voor MS een cognitieve functietest hebben ondergaan. Het gaat over de PASAT-test ('Paced Auditory Serial Addition Test'), waarbij opeenvolgende cijfers opgeteld moeten worden. Deze cognitieve test geeft een beeld van de aandachtfuncties, het werkgeheugen en de informatieverwerkingsnelheid. Daarnaast hebben de deelnemers een nieuw bloedstaal gegeven om de neurofilamentspiegel te bepalen. Het gaat hier over een merker waarmee de mate van schade als gevolg van ontsteking en weefselverlies ter hoogte van het centraal zenuwstelsel ingeschat kan worden.

Er werd onderzocht of de serumspiegels van vitamine D, cotinine en virusantistoffen vroeg in de ziekte voorspellend waren voor de uitkomst van de cognitieve test zoals geëvalueerd met de PASAT-test en de neurofilamentspiegels 11 jaar na de start. Er werd daarbij ook gecontroleerd voor mogelijke verwarrende factoren.

## Resultaten

De serum spiegels van vitamine D, cotinine en virusantistoffen vroeg in het MS verloop voorspelden de uitkomst van de cognitieve test, de PSAT-test en de neurofilamentspiegels in het bloed 11 jaar later. De antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus hadden geen voorspellende waarde.

Deze resultaten suggereren dat hogere vitamine D-spiegels en een lagere blootstelling aan (sigaretten)rook bij het begin van MS een verschil kunnen maken op langere termijn aangezien zij op termijn gepaard gaan met minder tekens van schade ter hoogte van het centraal zenuwstelsel.

Eenzijds zijn er duidelijke beperkingen aan deze studie. Zo gaat het hier over 60% van de oorspronkelijke deelnemers aan de BENEFIET-studie en vooral over personen met een blanke huid. Het is ook duidelijk dat de PASAT-test niet alles zegt over het cognitief functioneren bij MS. Anderzijds is het wel sterk dat de voorspellende waarde zowel gevonden werd voor de PASAT-testscore als voor de neurofilamentbepaling 11 jaar na de start.

Marie D'HOOGHE,  
Nationaal MS Centrum Melsbroek, VU Brussel.

*Bron: Cortese M et al. Vitamin D, smoking, EBV and long-term cognitive performance in MS*  
*Neurology*® 2020;94:e1950-e1960. doi:10.1212/WNL.0000000000009371  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009371>



# Is er een link tussen COVID-19 en chronische neurologische aandoeningen?

## Inleiding

In december 2019 begon een nieuw coronavirus, het SARS-CoV2, zich vanuit China wereldwijd te verspreiden. Het veroorzaakt een viraal syndroom, COVID-19 genaamd, met ernstige aantasting van de longen. Neurologische manifestaties zoals encefalitis (hersenontsteking), beroerte, hoofdpijn, epilepsie aanvallen en Guillain-Barré syndroom, worden toenemend beschreven bij patiënten met COVID-19. Actueel is het onduidelijk of SARS-CoV2 op lange termijn neurologische schade kan geven en bijvoorbeeld tot neurologische aandoeningen kan leiden. In dit artikel bespreken we een aantal neurologische aandoeningen die in verband worden gebracht met bepaalde virusinfecties en waarbij het SARS-CoV2 aldus ook een rol zou kunnen spelen.

## Multiple Sclerose

Men weet uit voorgaand onderzoek dat een infectie als jongvolwassene met het Epstein-Barr virus (EBV), het virus dat klierkoorts veroorzaakt, een

risicofactor is om MS te ontwikkelen op lange termijn. De theorie is dat het EBV bij mensen met 'aanleg' voor MS het immuunsysteem voorbereidt en activeert om zichzelf aan te vallen. Bij contact met andere infecties of een heractivatie van EBV op een later tijdstip, zouden deze geactiveerde immuuncellen dan leiden tot de ontstekings schade in de hersenen die bij MS gezien wordt. De studies rond de invloed van SARS-CoV2 op het ontstaan van MS en de invloed bij mensen met een gekende MS, zijn nog volop lopende. Er zijn echter wel al casussen beschreven van mensen die een eerste klinische manifestatie met ontstekings schade in de hersenen ontwikkelen geassocieerd aan een SARS-CoV2 infectie. Mogelijk speelt de invloed van het SARS-CoV2 op de darmflora ook een rol in deze activatie in deze gevallen. Verder blijkt dat het SARS-CoV2 rechtstreeks de hersenen kan infecteren via de olfactorische weg (geur) en via het bloed. Door het onevenwicht tussen verschillende soorten witte bloedcellen bij MS, zou dit kunnen leiden tot een belangrijkere activatie van het immuunsysteem door SARS-CoV2 bij patiënten met MS. Een te uitgesproken activatie van het immuunsysteem kan leiden tot een ernstiger



ziekteverloop van COVID-19. Verder kan dit mogelijk ook leiden tot MS-opflakkingen bij mensen met MS, net als andere infecties zoals grieptrouwen. Deze theorieën zijn tot op heden nog niet bevestigd en globaal ziet men bij goed behandelde MS-patiënten niet duidelijk meer complicaties dan bij iemand zonder MS, doch verder onderzoek en observatie is noodzakelijk.

## Ziekte van Parkinson

In het verleden werden reeds een aantal patiënten beschreven die symptomen van de ziekte van Parkinson ontwikkelden na een griepuitbraak. Virale infecties zouden ook het risico op de ziekte van Parkinson verhogen. Het SARS-CoV2 lijkt ook hersenregio's aan te tasten die klassiek bij de ziekte van Parkinson zijn aangetast. Zo hebben veel patiënten met COVID-19 last van verlies van smaak en geur, wat 2 klassieke symptomen zijn van de ziekte van Parkinson. Verder zou het SARS-CoV2 ook meer algemene (systemische) ontsteking kunnen veroorzaken. Het is een gelijkaardig soort ontsteking die bij patiënten met de ziekte van Parkinson beschreven is en ook correleert met de ernst van de symptomen. De auteurs schrijven dat het dus niet uitgesloten is dat COVID-19 een trigger zou kunnen zijn voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson, al is het op dit moment te vroeg om daar scherpe uitspraken over te doen.

Bij een COVID-19-infectie kunnen er ook maagdarmklachten aanwezig zijn en het SARS-CoV2 werd ook in de stoelgang van geïnfecteerde patiënten gevonden. Het SARS-CoV2 zou de darmcellen aanvallen waardoor deze darmcellen een sterke ontstekingsreactie in gang zetten, wat, zoals hierboven beschreven, een risico vormt voor het ontstaan van de ziekte van Parkinson. In een muizenmodel met een genetisch geïnduceerde ziekte van Parkinson maar zonder symptomen, konden symptomen van de ziekte uitgelokt worden door een darminfectie. Een ander argument is

dat een COVID-19-infectie doormaken psychologisch sterk kan doorwegen. Patiënten kunnen psychiatrische aandoeningen zoals depressie, angst en vermoeidheid ondervinden, die verschillende oorzaken kunnen hebben. Losstaand van de oorzaken zijn deze psychiatrische aandoeningen geassocieerd aan ontsteking in het centrale zenuwstelsel, wat kan bijdragen tot neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson.

## Narcolepsie

Narcolepsie is een zeldzame slaapstoornis waarbij er overdag overmatige slaperigheid optreedt als ook kataplexieaanvallen, waarbij er plots verlies is van spiertonus uitgelokt door hevige emoties. In 2009 was er naar aanleiding van de influenza-A H1N1 virus pandemie (en ook na vaccinatie tegen dit virus) een evidente toename van narcolepsiediagnoses. In het artikel worden verschillende complexe immunologische cascades beschreven, wat suggereert dat ook bij narcolepsie activatie van het immuunsysteem en ontsteking een belangrijke rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Gezien het SARS-CoV2 via de olfactorische weg (geur) in de hersenen kan komen en er ook evidentie is dat de olfactorische weg niet goed werkt bij mensen met narcolepsie, lijkt het niet onlogisch dat een SARS-CoV2 infectie een trigger kan zijn tot het ontwikkelen van narcolepsie. Actueel zijn er te weinig data om al besluiten te trekken, maar het lijkt verstandig om mensen die COVID-19 doormaken, te monitoren voor het ontwikkelen van narcolepsie.

## Conclusie

Het lijkt duidelijk dat een infectie met het SARS-CoV2 het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) kan aantasten. Vroege experimentele data en bestaande literatuur over andere coronavirussen doen ons vermoeden dat het virus op

verschillende manieren in de hersenen kan binnendringen: via de geurbanen (olfactorische weg), door slecht functioneren van de bloedhersenbarrière (die normaal onze hersenen beschermt) of door geïnfecteerde cellen die als een paard van Troje onze hersenen binnendringen.

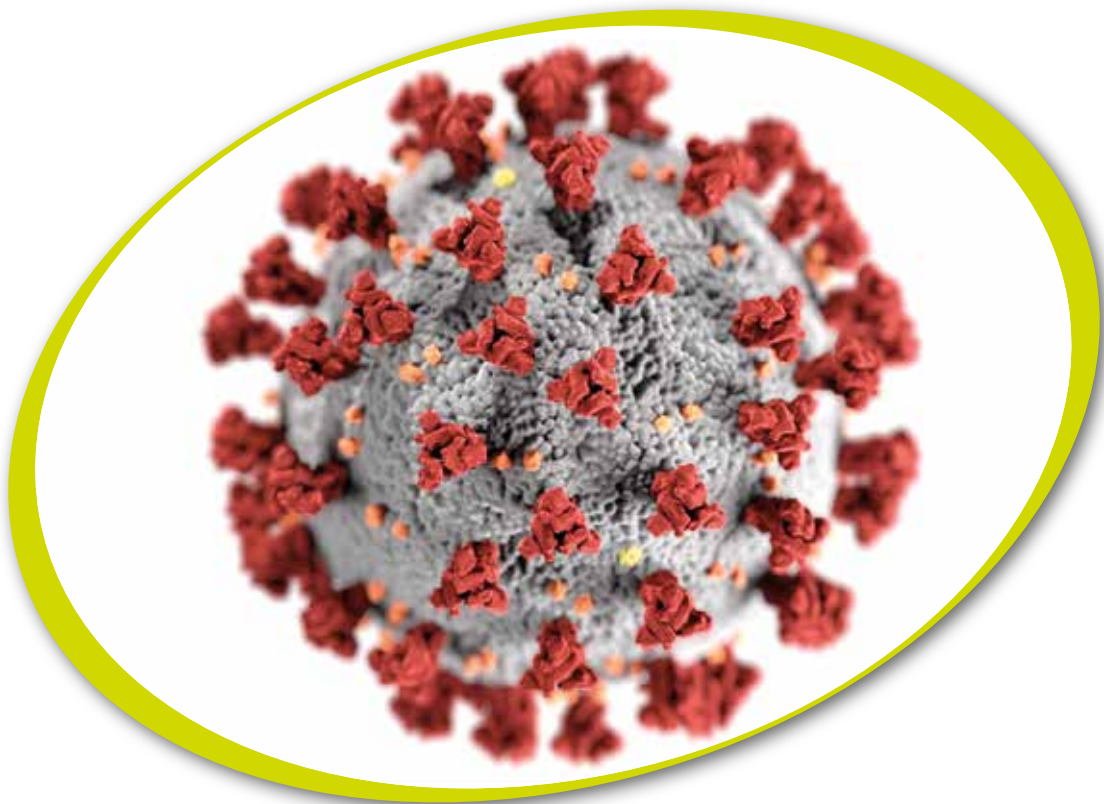
Naast directe aantasting van het zenuwstelsel door het virus, lijkt het SARS-CoV2 ook een rol te kunnen spelen in het ontwikkelen van chronische neurologische aandoeningen (ziekte van Parkinson, Multiple Sclerose en Narcolepsie). Dit gebeurt door een algemeen ontstekingsproces in gang te zetten door de invloed op het immuunsysteem en de integriteit van de bloedhersenbarrière en de darm-hersenen-as. Hoewel langetermijneffecten niet bewezen zijn, is een COVID-19 infectie toch

een mogelijke trigger of risicofactor voor neurologische aandoeningen. Prospectief onderzoek en opvolging van individuen die geïnfecteerd werden, zijn noodzakelijk om hierover verder uitspraak te doen.

Dr. Melissa CAMBRON  
AZ Sint-Jan Brugge

*Bron beeld: Sciensano*

*Bron: COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. [Tommaso Schirinzi](#), [Doriana Landi](#), [Claudio Liguori](#). *Journal of Neurology* 2020 Aug 27;1-8.*



# Studie: Darmbacteriën werken samen om ontstekingen in ruggenmerg te verergeren in het muismodel van MS

## Inleiding

Twee specifieke bacteriën in de darm werken samen en veroorzaken immuun aanvallen op myeline, die leiden tot verlammingen in een muismodel van multiple sclerose (MS).

Deze bevindingen werden recent gepubliceerd in een studie in het tijdschrift 'Nature'. Ze tonen aan dat er een verband bestaat tussen darmmicrobiota en MS, en wijzen op mogelijke gecombineerde effecten van micro-organismen in het ontstaan van inflammaties bij MS.

Darmmicrobiota vormen een enorme gemeenschap van vriendelijke bacteriën, schimmels en virussen die het maag-darmkanaal koloniseren. Ze helpen om een evenwichtige darmfunctie te behouden, ze beschermen tegen ziekteverwekkende organismen en beïnvloeden het immuunsysteem van de gastheer om ontstekingsreacties te neutraliseren. Er zijn toenemende gegevens die wijzen op een belangrijke rol van darmmicrobiota in de ontwikkeling of ernst van MS, waarbij MS-patiënten een verstoorde darmmicrobiotabalanans vertonen met een overwicht van pro-inflammatoire micro-organismen (zie figuur). Echter, hoe en waarom darmmicro-organismen zich bij MS-ontsteking en immuun aanvallen richten tegen myeline, de beschermende schede die zenuwvezels bedekt, blijft onduidelijk.

## Studie

Een team van onderzoekers van het RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS) in Japan bestudeert de mechanismen en de identiteit van potentiële spelers in experimentele auto-immuun encefalomyelitis (EAE), het muismodel van MS.

Eerder werd aangetoond dat een bepaalde cocktail van antibiotica de ernst van MS in dit muismodel kan verlichten. Het team vond dat ampicilline een significant verzwakkend effect had op MS bij het muismodel. Meer bepaald verminderde een behandeling met ampicilline de ontstekingsactiviteit van T-cellen op het 'myeline oligodendrocyte glycoproteïne' (MOG). MOG is een belangrijk eiwit van de myeline gelegen op de uitlopers (axonen) van de hersencellen. T-cellen zijn een soort immuuncel die immuunreacties tegen vreemde eiwitten, meer bepaald myeline, uitlokken en zo ontstekingen (inflammaties) bevorderen. Overactiviteit van een bepaald type pro-inflammatoire T-cel, de zogenaamde Th17, is een belangrijke trigger voor aanvallen op de myeline en dus voor ontsteking bij MS. Het MOG-eiwit van de myeline is het belangrijkste doelwit van immuun aanvallen op dit muismodel van MS. Bepaalde darm micro-organismen (bacteriën) kunnen MOG-reactieve T-cellen in de dunne darm activeren, die op hun beurt de myeline in het centraal zenuwstelsel kunnen aanvallen. Vernietiging van deze bacteriën met het antibioticum ampicilline blokkeert de T-cel en meer bepaald de Th17 cellen en doet de ontsteking verminderen.

Verdere experimenten om de verantwoordelijke micro-organismen voor inflammatie te identificeren, toonden aan dat er een nieuwe stam van de Erysipelotrichaceae bacteriën, genaamd OTU002, in de dunne darm aanwezig is. Deze wordt volledig vernietigd door ampicilline bij behandelde muizen. De onderzoekers merkten op dat deze stam bacteriën vertoont die gekoppeld zijn aan Th17 cellen die ook gevonden worden in de darm van andere zoogdieren, waaronder de mens.

Om te bevestigen dat OTU002 de boosdoener was, onderzocht het team EAE muizen waarvan de dunne darm alleen werd gekoloniseerd met die ene bacteriestam OTU002. Deze muizen vertoonden inderdaad ernstigere MS-symptomen, hadden hogere aantallen Th17-cellen en een sterkere immuunrespons op MOG dan volledig kiemvrije muizen.

Evenwel werd gezien dat de symptomen in de OTU002 muizen minder ernstig waren dan die in de reguliere [EAE] model muizen. Dit wees erop dat niet enkel OTU002, maar ook andere bacteriële leden van de darmmicrobiota bijdroegen aan de ontwikkeling van MS bij deze muizen. Er werd derhalve verondersteld dat sommige darmbacteriën op zichzelf moleculen konden produceren die vergelijkbaar zijn met het MOG-eiwit, waardoor dan 'per ongeluk' MOG-reactieve T-cellen worden geactiveerd.

Een dergelijk fenomeen werd reeds eerder aangetoond bij andere auto-immuunziekten. Resultaten van een eerdere studie toonden aan dat een eiwit, geproduceerd door de *Lactobacillus reuteri* bacterie, een MOG-molecule nabootste die geactiveerde MOG-reactieve T-cellen deed toenemen. Echter kolonisatie van dunne darmen met alleen *L. reuteri* verergerde de MS niet bij deze muizen. Op zijn beurt geeft dit aan dat de MOG-achtige molecule alleen niet voldoende was om de ernst van MS te beïnvloeden. Wanneer dan dunne darmen van de muizen gelijktijdig werden gekoloniseerd met beide bacteriën - OTU002 en *L. reuteri* namen de MS-symptomen wel sterk toe, gelijkend op wat er gebeurt in het oorspronkelijke EAE muismodel.

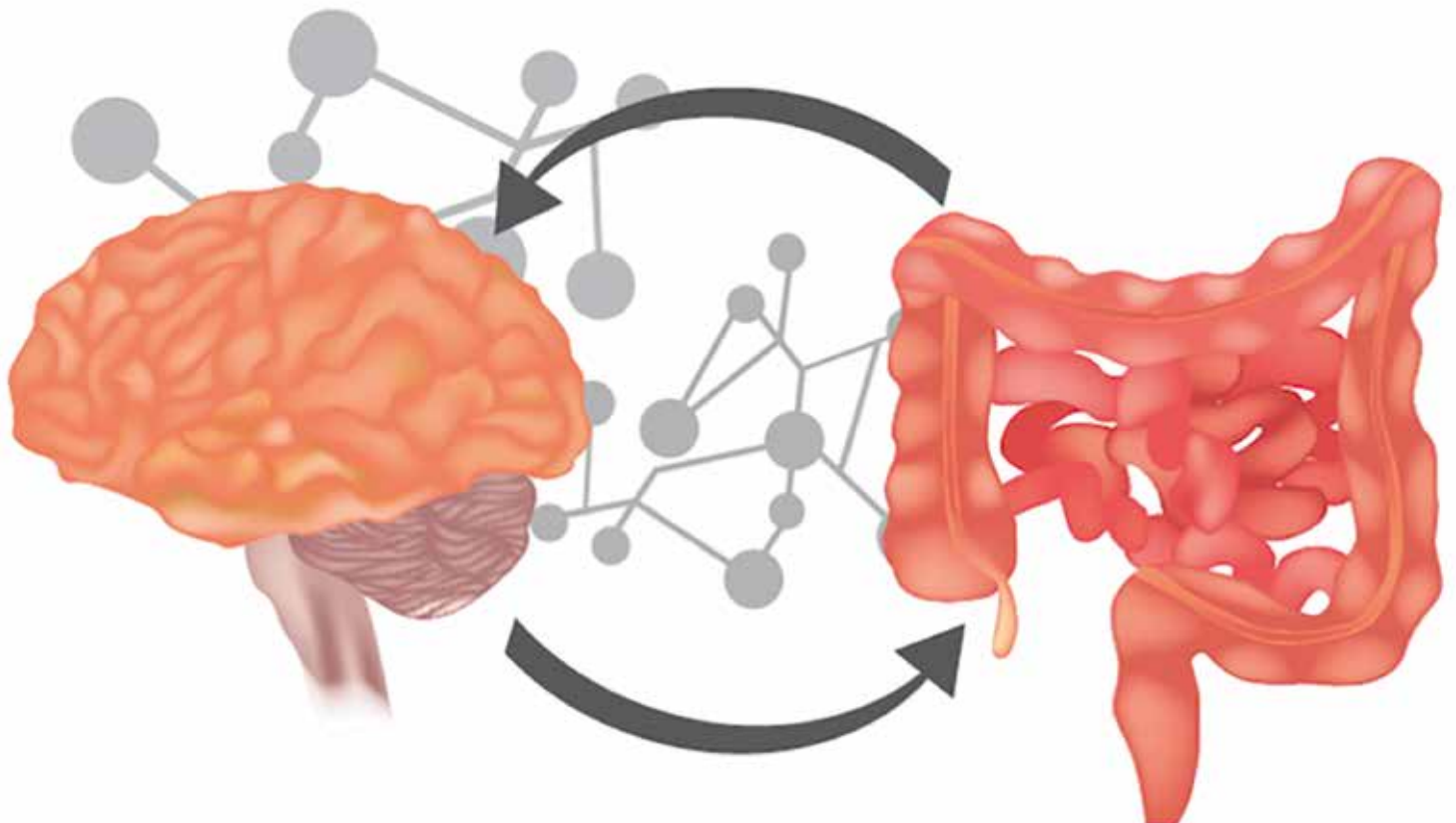
Hier wordt dus aangetoond dat gecoördineerde signalen van 2 verschillende darmmicro-organismen autoreactieve T-cellen in de dunne darm kunnen activeren die specifiek reageren op myeline oligodendrocyte glycoproteïne (MOG). Verondersteld wordt dat de MOG-achtige molecule van de *L. reuteri*'s bacterie onbedoeld de MOG-reactieve Th17 cellen activeert en de OTU002 dan de groei en ziekte-geassocieerde activiteit van de Th17 cellen verder stimuleert.

## Besluit:

De gegevens van deze studie benadrukken de mogelijkheid van cumulatieve effecten van darmmicroben op auto-immuunziekten. Mogelijk geven ze richting voor de zoektocht naar effectieve behandelingen om auto-immuunziekte te behandelen door zich te richten op darmmicrobiota. Omdat darmmicroben en T-cel bindingslocaties op myeline verschillen tussen muis en mens, zijn verdere studies met menselijke microben en autoreactieve T-cellen nodig. Toekomstige studies zullen ook moeten aantonen dat deze “dunne darm MOG-reactieve T-cellen” op zichzelf kunnen migreren naar de hersenen en ruggenmerg om daar hun immunologische werking uit te voeren. Verdere studies zijn nodig om deze bevindingen bij MS-patiënten te bevestigen.

Prof. dr. J. DEBRUYNE  
MS polikliniek  
AZMM Gent

*Bron: Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords. Eiji Miyauchi, et al. Nature, volume 585, pages 102–106 (2020).*





# 1 op de 5 MS-patiënten houdt zich niet aan dagelijkse orale ziektemodulerende behandelingen

Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

## Inleiding

Ongeveer 20% of 1 op de 5 multiple sclerose (MS)-patiënten, houdt zich niet aan orale ziektemodulerende therapieën (DMT's) die elke dag worden ingenomen. Ongeveer 1 op de 4 stopt binnen een jaar met het gebruik van een voorgeschreven dagelijkse orale behandeling, zo blijkt uit een onderzoek naar gerapporteerd dagelijks gebruik.

De studie "Real-world therapietrouw aan en persistentie met, een- en tweemaal daagse orale ziektemodulerende geneesmiddelen bij patiënten met multiple sclerose: een systematische review en meta-analyse" werd gepubliceerd in het tijdschrift BMC Neurology.

Volgens de huidige richtlijnen worden DMT's aanbevolen bij mensen met relapsing vormen van MS, waaronder relapsing-remitting MS en actieve secundaire progressieve MS. Van deze medicijnen is aangetoond dat ze het aantal opflakkingen verlagen, de progressie van MS vertragen en de resultaten op de lange termijn verbeteren. Controle van de therapietrouw, bijwerkingen en verdraagbaarheid van deze voorgeschreven medicijnen wordt aanbevolen.

Slechte therapietrouw en het stopzetten van DMT's zijn gekoppeld aan slechtere klinische re-

sultaten, hogere percentages van terugval en ziekteprogressie, en een groter gebruik van medische hulpmiddelen.

Orale DMT's zouden de therapietrouw verbeteren, omdat men denkt dat ze gemakkelijker te gebruiken zijn voor patiënten dan injecteerbare behandelingen. Verschillende recente multicentrische studies suggereren echter dat therapietrouw en volharding bij orale DMT's die 1 of 2 keer per dag ingenomen moeten worden - zoals Gilenya (fingolimod), Tecfidera (dimethylfumaraat) en Aubagio (teriflunomide) - eigenlijk vergelijkbaar zijn met de zelf-injecteerbare middelen (Copaxone, Betaferon en Rebif).

## Studie

Onderzoekers voerden een systematische review uit van real-world studies om de mate van niet-naleving van orale DMT's door MS-patiënten na te gaan bij orale DMT's die goedgekeurd werden tussen januari 2010 en april 2018.

Van de 510 geselecteerde studies werden 31 studies geanalyseerd. In totaal werden gegevens geanalyseerd van 16.398 MS-patiënten die dagelijks werden behandeld met orale DMT's. In 6 studies bleek gedurende het eerste jaar bij 78,5% van de patiënten een therapietrouw van ten minste 80%.

Dit betekent dat ongeveer 20% van de patiënten die dat jaar gevolgd werden (1 op de 5) zich niet aan strikte medicatiedosering hield. Gepoolde gegevens uit de studies met een follow-up van 1 jaar toonden een stopzettingspercentage van 25,4% voor orale DMT's. Dat is gelijk aan 1 op 4 patiënten die de behandeling stopzet.

## Besluit

Deze meta-analyse van real-world studies toonde aan dat ongeveer 1 op de 5 patiënten met MS zich niet houdt aan een- of tweemaal daags orale onderhoudsbehandeling met DMT en dat 1 op de 4 patiënten met MS de behandeling stopt binnen het eerste jaar. Een dergelijke bevinding is belangrijk omdat in andere studies in de VS werd aangetoond dat therapietrouw aan een DMT (oraal of injecteerbaar) gedurende 1 jaar een afname van 42% betekent in de kans op terugval, 38% minder opname in de spoeddiensten, 52% minder ziekenhuisopnames en gemiddeld minder polikliniekbezoeken per jaar, vergeleken met niet-therapietrouw“

Er werden geen significante verschillen gevonden voor het aantal stopzettingen van de behandeling in de VS en andere landen, 25,6% in de VS versus 25,3% in andere landen. Het grootste deel van de patiënten die met DMT stopten, werd gevonden in databases met administratieve claims/moeilijkheden (29%). Mogelijkheden om de therapietrouw en uiteindelijk de klinische resultaten voor de patiënt te verbeteren zijn patiëntenvoorlichting, medicatieondersteuning, herinneringen aan inname, vereenvoudigde doseringsregimes en het verminderen van de administratieve besloomingen en monitoringvereisten. Implementatie van inspanningen om de therapietrouw te verbeteren zijn immers essentieel om de zorg voor patiënten met MS te verbeteren.

Prof. dr. J. DEBRUYNE  
MS polikliniek  
AZMM Gent

*Bron: Jacqueline A. Nicholas, Natalie C. Edwards, Roger A. Edwards, Anna Dellarole, Megan Grosso & Amy L. Phillips BMC Neurology volume 20: 281, 06 07 2020*



# Studie: Mavenclad toont effectiviteit op lange termijn bij het voorkomen van MS-terugval en ziekteprogressie

## Inleiding

Mavenclad, een orale therapie met een korte kuur, is in meer dan 50 landen, waaronder de Europese Unie, de VS, Australië en Canada, goedgekeurd voor MS-vormen met opflakkingen. De behandeling wordt gegeven in 2 behandelingskuren van elk 2 weken over een periode van 2 jaar. Mavenclad vermindert het aantal immuuncellen in de bloedbaan, die verantwoordelijk zijn voor de inflammatie en neurodegeneratie bij MS.

## Studie

Mavenclad (cladribine) voorkomt terugval en ziekteprogressie bij meer dan de helft van de patiënten met een relapsing-remitting vorm van multiple sclerose (MS) gedurende ten minste 5 jaar na de laatste dosis. Dit zijn de conclusies van een real-life studie uit Italië. Deze bevindingen, gebaseerd op gegevens uit de praktijk van Italiaanse MS-patiënten behandeld in klinische studies met Mavenclad, ondersteunen de effectiviteit van deze therapie op lange termijn.

De studie, "Effectiviteit op lange termijn bij patiënten behandeld met cladribine-tabletten, een real-world analyse van het Italiaanse multiple sclerose register (CLARINET-MS)", werd gepubliceerd in het tijdschrift 'Therapeutic Advances in Neurological Disorders'.

Hoewel de resultaten van klinische onderzoeken hebben aangetoond dat Mavenclad tot 4 jaar na de laatste dosis tot aanhoudende effectiviteit heeft geleid, zijn gegevens op langere termijn afhankelijk van patiëntenregisters en praktijkstudies. Onderzoekers van de CLARINET-MS-studie hebben de effectiviteit van de therapie met Mavenclad op langere termijn geëvalueerd bij Italiaanse MS-patiënten. Eerder hadden de patiënten ten minste één volledige kuur met Mavenclad (over 2 jaar) gekregen in klinische studies zoals de CLARITY, de CLARITY-extensie, de ORACLE-MS en de ONWARD-studie.

De gegevens van de patiënten werden bekomen uit het Italiaanse MS-register, dat de gegevens bevat van meer dan 65.000 Italiaanse MS-patiënten in 155 Italiaanse MS-centra. Deze data overspannen de periode van de laatste dosis Mavenclad van de studie tot de laatste bezoeksdatum in het register. In de CLARINET-MS studie werden 80 geschikte patiënten weerhouden (46 vrouwen en 34 mannen) met relapsing-remitting vormen van MS uit 17 Italiaanse MS-centra. 10 Patiënten hadden een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS), 60 hadden relapsing-remitting MS (RRMS) en 10 een secundaire progressieve MS (SPMS). Hun gemiddelde leeftijd aan het begin van de observatieperiode was 38,7 jaar. De meesten hadden geen hulp nodig om te lopen of te werken (EDSS<3.0).

De onderzoekers analyseerden de tijdspanne tot de patiënten een terugval van de ziekte of ziekteprogressie ervoeren. Ziekteprogressie wordt gedefinieerd als een toename van ten minste 1 punt op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende ten minste 12 weken. Patiënten die overschakelden naar een andere ziekte modificerende therapie (DMT), werden eveneens in beschouwing genomen. Het percentage patiënten dat van CIS naar klinisch definitieve MS was overgegaan, werd mede in de beoordeling opgenomen. De patiënten werden gemiddeld 80,3 maanden gevolgd (6 ½ jaar). 75% van hen had follow-data van meer dan 60 maanden (5 jaar).

## Resultaten

---

Meer dan de helft van de patiënten had geen opflakkingen (57,2%) en ziekteprogressie (63,7%) tot 5 jaar na de laatst ontvangen dosis Mavenclad. CIS-patiënten hadden meer kans op terugval, maar minder kans op progressie van de invaliditeit; SPMS-patiënten vertoonden de tegenovergestelde trend. Patiënten die deelnamen aan de ORACLE-MS-studie hadden de neiging om betere resultaten te laten zien dan degenen die waren ingeschreven in de andere onderzoeken. Deze discrepantie komt door het feit dat ORACLE-MS-patiënten een mildere ziekte in termen van ontstekingsactiviteit en invaliditeit vertoonden.

Tijdens de follow-up startten 54 patiënten (67,5%) een behandeling met een andere DMT (de meest voorkomende is interferon- $\beta$ ) na gemiddeld 32,1 maanden (bijna 3 jaar). De kans om na 5 jaar niet op een andere DMT te zijn overgestapt, was 28,1% in het algemeen, 15% voor CIS-patiënten, 30,1% voor RRMS-patiënten en 29,6% voor SPMS-patiënten.

Hoewel de redenen voor de overschakeling van de behandeling niet duidelijk zijn en niet in het register waren opgenomen, merkten de onderzoekers op dat het niet noodzakelijkerwijs verband leek te houden met terugval of progressie van invaliditeit. Er was immers een discrepantie tussen het percentage patiënten dat ziekteprogressie ervoer en degenen die overstapten op

DMT. Ook werden wijzigingen in alternatieve DMT's opgenomen in het protocol van sommige van deze onderzoeken voor specifieke situaties. Bovendien vonden bij CIS-patiënten conversies plaats tussen 1 en 41 maanden na de laatste dosis, evenwel was 40% van de patiënten bij wie CIS werd vastgesteld 5 jaar na de laatste dosis Mavenclad nog niet geëvolueerd naar definitieve MS.

## Besluit

Meer dan de helft van de geanalyseerde patiënten vertoonde geen terugval of ondervond geen progressie van invaliditeit, wat aantoont dat verdere behandeling, bijvoorbeeld na een 3de of 4de jaar, voor de meeste patiënten niet nodig was om ziekteprogressie en terugval te voorkomen. Over het algemeen bevestigden de studieresultaten de

effectiviteit van Mavenclad-tabletten die in eerdere klinische studies is aangetoond, maar ze bevestigen daarenboven de duurzaamheid van de werking over een langere waarneembare periode.

Prof. dr. J. DEBRUYNE  
MS polikliniek  
AZMM Gent

*Bron: Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS) Francesco Patti, Andrea Visconti et al. Ther Adv Neurol Disord 2020, Vol. 13: 1–10.*









MS-Liga Vlaanderen vzw

**MS-Liga Vlaanderen vzw**

Boemerangstraat 4

3900 Pelt

T 011 80 89 80

[secretariaat@ms-vlaanderen.be](mailto:secretariaat@ms-vlaanderen.be)

Met de steun van



*Dank aan het redactieteam van WOMS-info.*

*Bijlage MS-Link november 2020*