INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 38 | mei 2021

MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link mei 2021

INFO WoMS
Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 38 | mei 2021

in dit nummer

1. Vaccinatie bij personen met multiple sclerose onder behandeling
Dr. Myriam CESCUTTI - Nationaal MS Centrum Melsbroek, Clinique Saint-Luc Bouge
Prof. dr. Miguel D'HAESELEER - Nationaal MS Centrum Melsbroek, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Center for Neurosciences (C4N) , Vrije Universiteit Brussel (VU Brussel)

2. Er is geen verband tussen MS behandeling en de ernst van COVID-19
Prof. dr. Jan DEBRUYNE - MS polikliniek AZMM Gent

3. Kenmerken van de darmflora verschillen volgens het MS verloop
Dr. Tatjana REYNDERS - Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Ir. Lindsay DEVOLDER - VIB/KU Leuven, VU Brussel
Prof. dr. Marie B. D'HOOGHE - Nationaal MS Centrum Melsbroek, C4N, VU Brussel

4. Ozanimod, orale therapie voor volwassenen met Relapsing MS
Prof. dr. Jan DEBRUYNE - MS polikliniek AZMM Gent

5. Het milder verloop van MS: veranderingen in diagnostische criteria, behandeling en natuurlijk verloop
Prof. dr. Marie B. D'HOOGHE - Nationaal MS Centrum Melsbroek, C4N, VU Brussel

6. Blaas- en darmsymptomen bij MS
Prof. dr. Bénédicte DUBOIS, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

7. Prevalentie van seksuele disfunctie bij mannen met multiple sclerose: een systematische review en meta-analyse
Prof. dr. Jan DEBRUYNE - MS polikliniek AZMM Gent

8. Wat betekent "Progressie" bij Multiple Sclerose: nieuwe perspectieven
Dr. Robert MEDAER- Centrum voor Neurologie Hasselt

9. Wat is het risico om rolstoelgebruiker te worden bij primair progressieve multiple sclerose?
Dr. Melissa CAMBRON - AZ Sint-Jan Brugge-Oostende

MS-Liga Vlaanderen vzw
Boemerangstraat 4
3900 Pelt
T 078 48 20 82
secretariaat@ms-vlaanderen.be

MS-Liga Vlaanderen vzw

Editoriaal

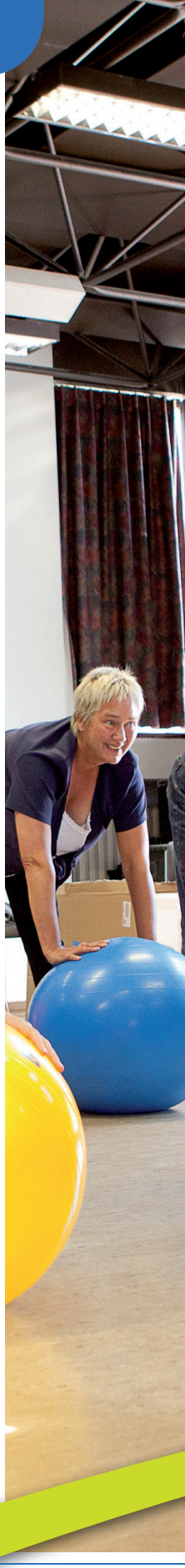
Beste Lezer

We leven in vreemde tijden. Sinds ruim een jaar gijzelt de Covid-19 pandemie onze samenleving. Het onduidelijk perspectief weegt. Voor personen met MS, hun familie en vrienden is dit geen nieuwe ervaring. Velen kennen het gevoel van het leven met onzekerheid.

Gelukkig kunnen we ruimte blijven maken voor menselijk contact binnen de grenzen van wat mogelijk is en kunnen we ons laten verrassen door wat zich onverwacht aandient. Bij het schrijven van dit editoriaal rekenen we alvast op zonnige vooruitzichten!

De artikels in dit nummer werden met aandacht bij elkaar gesprokkeld door collega's redactieleden en neurologen. Nieuwe inzichten, medicijnen en minder zichtbare symptomen van MS komen aan bod. Er is één realiteit die blijft: elk MS traject is anders. Het ligt op voorhand niet vast. Dat heeft ook een positieve kant.

Prof. Dr. Marie B D'HOOGHE
Nationaal MS Centrum, Melsbroek
Center for Neurosciences,
Vrije Universiteit, Brussel



Vaccinatie bij personen met multiple sclerose onder behandeling

Inleiding

We hebben de afgelopen 10 tot 15 jaar een enorme toename gezien van het aantal basisbehandelingen voor MS. Deze medicijnen oefenen alle hun effect uit via beïnvloeding van de werking van het immuunsysteem. Sommige producten kunnen onze afweer onderdrukken, met het risico op reactivatie van latente (d.w.z. slapend en verborgen in het lichaam aanwezig) ziektekiemen, verergering van bestaande chronische infecties en het oplopen van nieuwe besmettingen. Daarom spelen maatregelen ter preventie van infectieziekten, waaronder vaccinatie, een steeds groter wordende rol in de algemene aanpak van MS.

Overzicht

Veilig gebruik

De suggestie van een mogelijke link tussen vaccinaties en het risico op MS heeft lange tijd gezorgd voor wantrouwen naar vaccinaties toe bij MS. Op basis van recente, solide gegevens kon geen oorzakelijk verband gevonden worden tussen geïnactiveerde vaccins tegen influenza, tetatus, hepatitis B of humaan papillomavirus enerzijds, en het risico op MS of MS opflakkering anderzijds. Het antwoord op de vraag of levend verzwakte vaccins, meer in het bijzonder dat tegen gele koorts, veilig kunnen worden toegediend bij personen met MS heerst nog onduidelijkheid. Op dat vlak is er nood aan voorzichtigheid en aanvullend onderzoek.

Aanpak en timing

Steeds meer wordt aanbevolen om bij een nieuwe MS diagnose en behandeling ook eerdere infecties en vaccinaties na te gaan. Noodzakelijke inentingen worden best vroeg in het ziekteverloop aangeboden, om mogelijke interferentie met toekomstige behandelplannen te voorkomen. De timing hangt af van het type (levend/levend verzwakt versus inactief) vaccin en de aard van de immunologische basisbehandeling.

Levend verzwakte vaccins mogen niet gebruikt worden indien er een onderdrukking van het immuunsysteem kan optreden (i.e. teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, cladribine, natalizumab, ocrelizumab en alemtuzumab), en worden best minstens 4 tot 6 weken voor de start van behandeling toegediend.

Geïnactiveerde vaccins kunnen veilig worden gebruikt bij MS. Het is mogelijk dat de effectiviteit van de immuunreactie wordt afgezwakt door de onderdrukkende invloed van een behandeling. Er wordt best een minimum interval van 2 weken voorbehouden (tenzij anders aangegeven in de bijsluiter) tussen de inenting en de opstart van dergelijke behandeling.

Aanbevolen vaccinaties

Het is aangewezen om alle volgens de lokale richtlijnen noodzakelijke vaccinaties in orde te houden bij personen met MS, en dat overal ter wereld. Seizoensgebonden inenting tegen influenza is jaarlijks noodzakelijk ter preventie van een steeds wederkerend risico op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van dit virus. Vaccinatie tegen pneumokokken kan worden overwogen bij patiënten met bijkomende medische risicofactoren.

Nieuwe uitdagingen: SARS-CoV-2

Vaccinatie is een belangrijke schakel in de strijd tegen de COVID-19 pandemie. Een uitgebreid en gevarieerd panel aan vaccins is in ontwikkeling. Deze van Pfizer-BioNTech® en Moderna® bestaan uit een stukje genetische code, ook wel mRNA genoemd, van SARS-CoV-2, omhuld door een vetlaag. Dit mRNA zal door onze spiercellen worden opgenomen en aanleiding geven tot aanmaak van eiwitten die eveneens aanwezig zijn op het oppervlak van het coronavirus (krooneiwitten). Hierdoor worden immuuncellen en antilichamen gevormd die snel zullen beschermen bij een besmetting door het virus en op die manier ziekte voorkomen. Belangrijk is dat deze techniek geen enkel risico inhoudt om zelf COVID-19 op te lopen en dat er ook geen veranderingen in ons genetisch materiaal worden aangebracht. Het mRNA zal na enkele dagen door het lichaam worden afgebroken maar op dat moment is de beschermende immuunrespons reeds in gang gezet. De vaccins aangeleverd door respectievelijk Oxford-AstraZeneca® en Johnson&Johnson® gaan uit van een alternatieve techniek waarbij een ander, heel onschuldig en gemanipuleerd virus wordt ingespoten dat zelf de krooneiwitten van SARS-CoV-2 tot expressie zal brengen. Deze vier vaccins werden door het Europees geneesmiddelenagentschap ('European Medicines Agency' of EMA) goedgekeurd. Volgens studies hebben ze een goed effect en een gunstig veiligheidsprofiel bij mensen van verschillende leeftijdsgroepen, ethniciteit en medische achtergrond.

Data rond vaccinatie tegen COVID-19 bij personen met MS zullen de komende maanden worden verzameld. Op basis van eerdere ervaringen wordt aangenomen dat er geen verhoogd risico bestaat op blijvende nadelen. Vaccinatie kan wel gepaard gaan met lichte koorts, malaise en/of spierpijn. Er wordt op dit moment van uitgegaan dat de positieve gevolgen (i.e. quasi volledige bescherming tegen overlijden en/of hospitalisatie door COVID-19) veel zwaarder doorwegen dan mogelijke nevenwerkingen. Wel moet er mee rekening gehouden worden dat het enkele weken kan duren vooraleer het optimaal effect wordt bereikt. Daarom blijven de overige voorzorgsmaatregelen ook na de inenting, zeker voor patiënten onder een immuunremmende behandeling (bijvoorbeeld ocrelizumab en het verwante rituximab) waarbij we een verminderde respons op het vaccin niet kunnen uitsluiten.

Besluit

In de algemene aanpak van MS worden preventieve maatregelen om het infectierisico te beperken, waaronder vaccinaties, steeds belangrijker. Vaccinatie is over het algemeen veilig en efficiënt, al moet er rekening worden gehouden met bepaalde voorwaarden qua timing voor, tijdens en na bepaalde vormen van immunotherapie.

Dr. Myriam CESCUTTI [1,2]
Prof. Dr. Miguel D'HAESELEER [1,3,4]

[1] Nationaal Multiple Sclerose Centrum Melsbroek.
[2] Clinique Saint-Luc Bouge.
[3] Universitair Ziekenhuis Brussel.
[4] Center for Neurosciences, Vrije Universiteit Brussel.

Bron: Otero-Romero S et al. Current Opinion in Neurology: March 11, 2021 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/WCO.0000000000000929.

Onderstaande tekst is een bewerkte samenvatting van een recente publicatie van Otero-Romero en co-auteurs in het gezaghebbend vakblad Current Opinion in Neurology. Het doel van dat artikel was om een overzicht te geven van de wetenschappelijke evidentie achter de algemene vaccinatiestrategie bij personen met multiple sclerose (MS) die onder een immunomodulerende basisbehandeling staan. Uiteraard werd er ook stilgestaan bij de nieuwe vaccins tegen het 'severe acute respiratory syndrome coronavirus-2' (SARS-CoV-2), de verwekker van het alomtegenwoordige 'coronavirus disease of 2019' (COVID-19).

Er is geen verband tussen MS behandeling en de ernst van COVID-19

Inleiding

Immunomodulerende behandelingen bij pmMS worden geassocieerd met een lager risico op ziekenhuisopnames voor patiënten met coronavirus-infectie (COVID-19). Neurologische handicap, leeftijd en obesitas zijn onafhankelijke risicofactoren voor een ernstiger verloop van de corona infectie bij patiënten met multiple sclerose (MS).

De coronavirusziekte 2019 (COVID-19) heeft nieuwe vragen opgeroepen voor mensen met chronische ziekten, met name voor wat betreft het risiconiveau voor deze groepen. Dit is bij MS niet anders. Reeds van in het begin van de COVID-19 pandemie waarschuwden MS experts dat patiënten niet moesten stoppen met hun behandeling.

Een recente studie herhaalt dit standpunt. Een en ander werd afgeleid uit de gegevens van een patiëntenregister in Frankrijk dat specifieke risico's voor pmMS bestudeerde. Dit register dat 347 patienten betrof, ontdekte dat neurologische handicap, leeftijd en obesitas onafhankelijke risicofactoren waren voor ernstige vormen van COVID-19. Er werd geen verband gevonden met behandeling. In deze analyse werd een MS behandeling geassocieerd met een lager risico op een ziekenhuisopname.

Studie

Het COVISEP-register is een multicenter, retrospectief, observationeel cohort onderzoek dat werd uitgevoerd in MS-klinieken in Frankrijk en door neurologen in algemene ziekenhuizen die samenwerken met MS-expertcentra.

De studie omvatte patiënten met MS met een bevestigde of sterk vermoede diagnose van COVID-19 infectie tussen 1 maart 2020 en 21 mei 2020. COVID-19 infectie werd vastgesteld met een polymeraseketting reactietest (PCR) op een neuskeel uitstrijkje, een thoracale CT-scan of typische symptomen. De ziekte score van COVID-19 werd beoordeeld op een 7-punts schaal, variërend van 1 (niet opgenomen in het ziekenhuis en geen beperkingen op activiteiten), 3 (opgenomen in het ziekenhuis maar geen aanvullende zuurstof nodig) tot 7 (overlijden). De Expanded Disability Severity Scale (EDSS), de invaliditeit score bij MS varieerde van 0 (geen symptomen) tot 10 (overlijden door MS). Informatie over andere factoren zoals demografie, neurologische geschiedenis, co-morbiditeit en COVID-19-kenmerken werd verzameld. Logistische regressiemodellen werden gebruikt om de invloed van deze verschillende factoren op de COVID-19-uitkomsten te bepalen.

Van de 347 patiënten waren er 249 vrouwen. Er was een gemiddelde ziekteduur van 13,5 jaar en een gemiddelde leeftijd van 44,6 jaar. De meerderheid van de patiënten (81,8%) kreeg een MS behandeling. Drieënzeventig patiënten (21,0%) hadden een COVID-19-ziektescore van 3 of meer. 12 patiënten (3,5%) stierven. De mediane EDSS was 2,0 (van 0 tot 9,5).

Patiënten die niet onder MS behandeling stonden, hadden slechter verloop van COVID-19, gebaseerd op een ziektescore van 3 of meer, vergeleken met patiënten die wel onder behandeling stonden (46,0% versus 15,5%; P <0,001). De studie evalueerde MS behandelingen op basis van hun

systemisch infectie risico: geen risico: Interferon bèta en Glatirameer; laag risico: Teriflunomide, Dimethylfumaraat, Natalizumab tot gemiddeld risico: Fingolimod, Ocrelizumab of Rituximab, Cladribine en Alemtuzumab. In het algemeen leken de behandeling en het niveau van immunosuppressie het risico op het ontwikkelen van een ernstige vorm van COVID-19 niet te veranderen.

Leeftijd, EDSS en obesitas bleken wel onafhankelijke risicofactoren voor een COVID-19 ziektescore van 3 of meer. De EDSS score was geassocieerd met de hoogste variabiliteit in de ernst van COVID-19-uitkomst, gevolgd door leeftijd en obesitas.

Besluit:

Uit de studie blijkt geen verband tussen het hebben van een MS behandeling en de ernst van COVID-19 infectie bij MS. De onderzoekers benadrukken dat de start van een MS behandeling tijdens de pandemie niet mag worden uitgesteld voor mensen met een hogere ziekte-inflammatoire activiteit of een hoog risico op opflakkeringen en daaruit volgende invaliditeit.

Het verrast niet dat leeftijd en obesitas onafhankelijke risicofactoren zijn voor de ernst van COVID-19 infectie. Leeftijd en obesitas werden eerder reeds geïdentificeerd als belangrijke risicofactoren voor de ernst van het verloop. De associatie tussen de ernst van COVID-19 en de neurologische handicap, zoals weergegeven met EDSS scores, werd niet eerder gerapporteerd. Er waren immers geen gegevens beschikbaar over de ernst van COVID-19 infecties bij patiënten met meer neurologische handicap. Ademhalingsstoornissen komen vaak voor bij patiënten met MS en een EDSS van 7 of meer. Aangezien de EDSS score als onafhankelijke variabele het meest gecorreleerd is met de ernst van COVID-19 infectie zijn extra voorzorgsmaatregelen geboden bij de groep van patiënten met een hoge handicap om het risico op COVID-19-infectie bij te beperken.
Verder onderzoek naar de onafhankelijke bijdrage van leeftijd, ziekteverloop, EDSS score en immunomodulerende behandeling aan het risico en de ernst van de COVID 19 infectie zijn noodzakelijk. Grotere cohorten en het bundelen van registers en / of replicatie van resultaten van andere cohorten uit verschillende landen zijn belangrijk om de resultaten te versterken.

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

Bron: Louapre C, Collongues N,Stankoff B, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2020;77(9):1079-1088

Kenmerken van de darmflora verschillen volgens het MS verloop

Eerder werden verschillen in de samenstelling van de bacteriële flora in de darm beschreven tussen personen met MS en gezonde vrijwilligers, al wijzen de onderzoeksresultaten niet steeds in dezelfde richting. Daar zijn meerdere, mogelijke verklaringen voor. De gebruikte methodes variëren sterk en ook de mate waarin rekening gehouden wordt met beïnvloedende factoren verschilt. De onderzoeksresultaten van een recent gepubliceerde MS studie in België tonen aan dat er ook verschillen lijken te zijn in de kenmerken van de darmflora tussen de verschillende vormen van MS .

Inleiding

Steeds meer studies lijken het belang van de darmflora voor de gezondheid aan te tonen. De darmflora, een complex ecosysteem van bacterien en andere micro-organismen, communiceert met het immuunsysteem en het centraal zenuwstelsel en is ook betrokken is bij de hormoonhuishouding en stofwisseling. Het ziet ernaar uit dat de darmflora ook een rol zou kunnen spelen bij MS en andere chronische inflammatoire aandoeningen.

Beschrijving van het onderzoek

In 2013-2014 werden in het Nationaal MS Centrum en het Universitair Ziekenhuis Brussel personen met MS evenals controlepersonen uitgenodigd om deel te nemen aan de MICROMS studie. De selectiecriteria waren erop gericht om groepen te maken van deelnemers die verschilden in ernst en/of uitgebreidheid van ontstekingsactiviteit in het centraal zenuwstelsel. Zo werden groepen gemaakt van personen met een mild verlopende vorm van MS, personen met een primair progressieve vorm van MS, personen met relapsing remitting MS zonder behandeling, personen met relapsing remitting MS onder behandeling met interferon bèta en personen met MS tijdens een opflakkering. Om te vergelijken kon beroep gedaan worden op gegevens van 2 verschillende controle groepen: een kleinere groep via de hogervermelde studiecentra en een grotere groep via het Vlaams Darmflora Project (met dank aan het labo van Prof. Jeroen Raes, KU Leuven/VIB). Om de darmflora van de deelnemers te onderzoeken, werd éénmalig een stoelgangstaal verzameld. Uit dit staal werd het genetisch materiaal van de micro-organismen geïsoleerd en vervolgens 'gelezen' met sequencing technologie in het labo van Prof. Jeroen Raes. Deze methode laat toe de identiteit van de aanwezige micro-organismen te achterhalen en zo een darmflora profiel voor elke deelnemer te kunnen samen stellen. Aangezien heel wat factoren (zoals medicatie, snellere/trage darmtransit, dieet, …) de darmflora samenstelling zouden kunnen beïnvloeden werd informatie hierover verzameld met behulp van vragenlijsten. Daarnaast werden klinische gegevens van personen met MS verzameld. Tijdens de analyse werd gekeken naar eventuele verschillen in globale diversiteit, bacteriële rijkdom en specifieke bacteriële populaties tussen de groepen. Ook

werd nagegaan of bepaalde groeperingen van bepaalde microbiële populaties, zogenaamde clusters of enterotypes, meer of minder aanwezig waren bij personen met MS. Enterotypes zijn een relatief nieuw concept en zijn gebaseerd op de neiging tot clustering van bacteriële soorten tot gemeenschappen waarin deze soorten elkaar tot nut zijn.

Resultaten

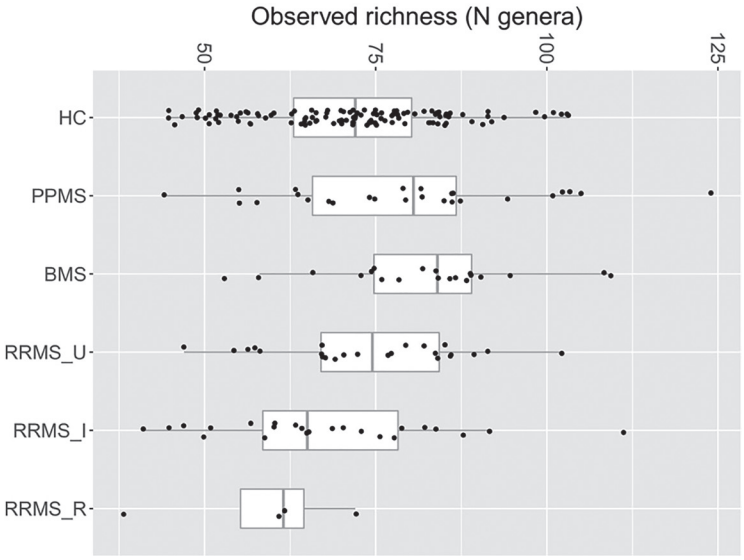
Afhankelijk van welke parameter onderzocht en vergeleken werd, werden er verschillen gevonden tussen de deelnemers met MS als één groep versus de controlegroep of tussen de verschillende groepen met MS. Binnen de studiepopulatie werd een grote variatie in bacteriële rijkdom (het aantal verschillende soorten per staal) gezien, met een neerwaartse trend van de MS groepen met een veronderstelde beperkte ontstekingsactiviteit (mild verlopende MS) naar de groepen met een veronderstelde grotere ontstekingsactiviteit (relapsing remitting MS). Er werden geen grote verschillen in globale darmflora samenstelling geobserveerd tussen de gehele MS groep en de controle groep. Toch bleken er een aantal bacteriële genera significant meer (10) en minder (4) aanwezig te zijn in de MS populatie dan in de controle groep. Tussen de MS subgroepen verschilden 7 bacteriële genera in significante mate. Ook zagen we dat gebruik van IFN-bèta de darmflora samenstelling van personen met MS beïnvloedde. Het Bacteroides 2 enterotype bleek meer voor te komen bij MS dan bij de controle groep. Dat verschil werd vooral bepaald door de relapsing remitting MS deelnemers onder behandeling met interferon bèta en de deelnemers met een opflakkering tijdens de studie. Dit enterotype werd eerder ook geassocieerd aan andere ontstekingsziekten zoals de ziekte van Crohn.

Besluit

Dit onderzoek vond verschillen in de kenmerken van de samenstelling van de darmflora tussen de verschillende vormen van ziekteverloop bij personen met MS. Daarnaast waren er enkele verschillen tussen de MS als groep en de controlegroep. Aangezien de resultaten de weergave zijn van een doorsnede op één tijdspunt, is er geen uitspraak mogelijk over een oorzakelijk verband. Evenmin zijn er momenteel aanwijzingen om specifieke voedingsvoorschriften of bacteriële supplementen voor te schrijven. Wel pleiten deze resultaten voor verder onderzoek naar de rol van de darmflora bij MS.

Dr. Tatjana REYNDERS, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Ir. Lindsay DEVOLDER, VIB/KU Leuven, VU Brussel
Prof. Dr. Marie D'HOOGHE, NMSC, C4N, VU Brussel

Bron: Reynders T, Devolder L et al. Gut microbiome variation is associated to multiple sclerosis phenotypic subtypes. Annals of Clinical and Translational Neurology 2020; 7(4):406-419.



Figuur illustreert de variatie in rijkdom per groep, met eerst de controlegroep, vervolgens primair progressieve MS (PPMS), mild verlopende MS (BMS), onbehandelde relapsing remitting MS (RRMS_U), relapsing remitting MS onder behandeling met interferon (RRMS_I), deelnemers tijdens opflakkering.

Ozanimod, orale therapie voor volwassenen met Relapsing MS

Inleiding

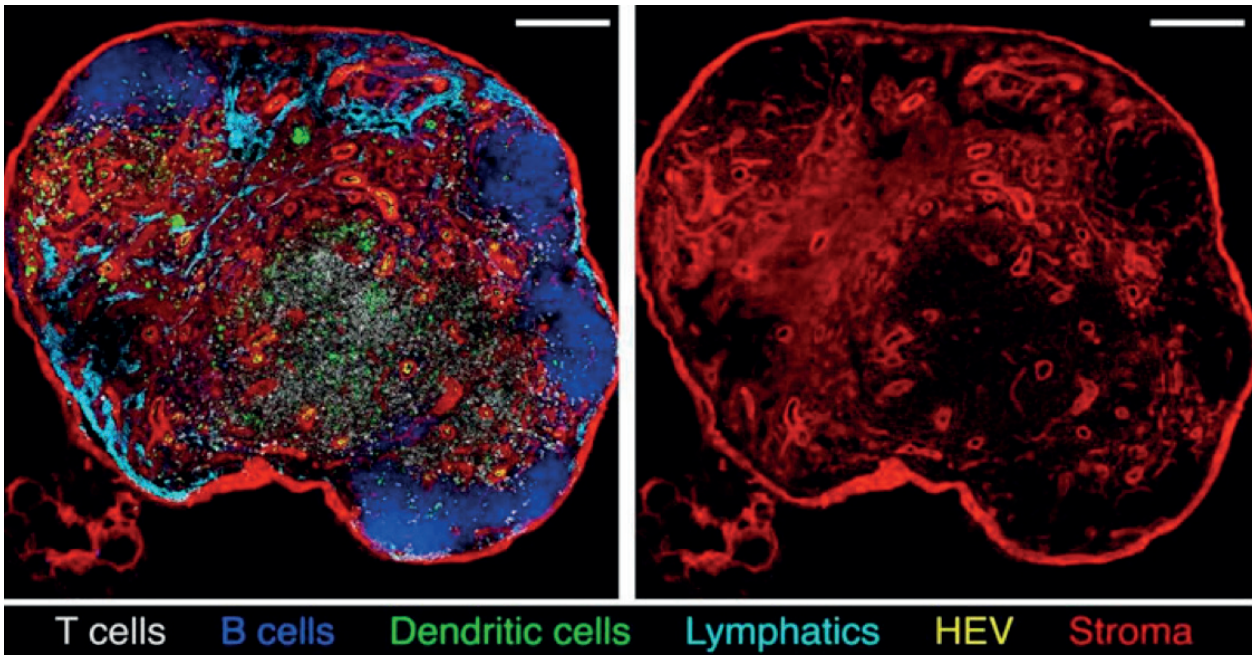
De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft ozanimod goedgekeurd als behandeling van volwassenen met relapsing vormen van multiple sclerose (MS), inclusief relapsing-remitting MS (RRMS), actieve secundair progressieve MS (SPMS) en het klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).

Ozanimod is een kleine molecule die selectief de S1P-receptorsubtypen S1PR1 en S1PR5 blokkeert. Deze receptoren zijn gelegen op de oppervlakte van de lymfocyten die betrokken zijn in het ontstekingsproces in de hersenen en ruggenmerg. Door de activiteit van deze receptoren te blokkeren wordt voorkomen dat de lymfocyten, gelegen in de lymfeklieren (figuur), de lymfeklieren verlaten, de bloedsomloop binnendringen en zo de hersenen en het ruggenmerg bereiken, waar ze ontstekingen en zenuwcelbeschadiging bevorderen. Ozanimod behoort tot dezelfde klasse van verbindingen als Fingolimod (Gilenya®) en Siponimod (Mayzent®), twee orale S1PR-modulatoren die reeds zijn goedgekeurd voor relapsing vormen van MS. Vanwege zijn hogere selectiviteit voor S1P-receptoren, wordt aangenomen dat Ozanimod een beter veiligheidsprofiel heeft dan Fingolimod.

Studie

Het besluit van de FDA is gebaseerd op positieve gegevens van twee wereldwijde klinische fase 3-onderzoeken (SUNBEAM en RADIANCE deel B). Uit deze studies bleek dat de effecten van ozanimod superieur waren aan die van interferon bèta-1a (INFB-1a). De onderzoeken vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van 2 verschillende dagelijkse doses ozanimod capsules (0,5 mg en 1 mg) met een wekelijkse intramusculaire injectie van INFB-1a bij mensen met RRMS of actieve SPMS. In beide studies werden 2.659 mensen behandeld gedurende 1 tot 2 jaar. De resultaten toonden aan dat beide dosissen leidden tot 48% vermindering van het aantal aanvallen in jaar 1 en 38% in jaar 2, vergeleken met INFB-1a. Het gebruik van Ozanimod leidde tot aanzienlijk minder hersenatrofie en een verbetering van de geheugenfunctie van de deelnemers. Door de vermindering van het aantal aanvallen in de groep van ozanimod patiënten waren er minder behandelingen met steroïden of ziekenhuisopnames nodig: daling van 43% in de groep met hogere dosis en daling van 26% in de groep met lagere dosis. Er waren ook minder actieve ontstekingsletsels zichtbaar op T1Gd - MRI-scans van de hersenen onder Ozanimod behandelde patiënten vergeleken met pmMS onder INFB-1a, een relatieve afname van 63% na 1 jaar en van 53% na 2 jaar. Ook bleek er een daling van het aantal nieuwe of vergrote T2-laesies onder Ozanimod in vergelijking met INFB-1a, met een relatieve daling van 48% na 1 jaar en van 42% na 2 jaar van de behandeling.

Een T1Gd-opname geeft informatie over de huidige ziekteactiviteit door gebieden met actieve ontsteking te markeren. T2-afbeeldingen geven dan weer eerder informatie over ziektelast of totale



T en B cellen in de lymfeklieren

hoeveelheid letsels, zowel oude als nieuwe letsels. De therapie was in beide studies over het algemeen veilig en werd goed verdragen. De meest gemelde bijwerkingen waren infectie van de bovenste luchtwegen, hogere leverenzymen (namelijk transaminase), orthostatische hypotensie (bloeddrukdaling bij staan of zitten), urineweginfectie, rugpijn en hypertensie (hoge bloeddruk). Ozanimod (Zeposia) is gecontra-indiceerd voor pmMS die in de afgelopen 6 maanden een hartaanval (myocardinfarct), instabiele angina pectoris, een beroerte, tekenen van hartfalen en ernstige en onbehandelde slaapapneu hebben vertoond of een monoamineoxidase (MAO) remmer innemen om depressie te behandelen.

Besluit

Ozanimod, een sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptormodulator, is de eerste in zijn soort die mensen met relapsing MS in staat stelt om de behandeling te 'initiëren' via een titratieschema van 7 dagen tot de onderhoudsdosis van 1 capsule van 0,92 mg/dag wordt bereikt, zonder dat een klinische observatieperiode noodzakelijk is.

Met de FDA goedkeuring van Ozanimod zullen patiënten met relapsing vormen van multiple sclerose een andere orale behandelingsoptie krijgen met effect op aanvallen en wittestofletsels. Er werd ook een aanvraag voor de goedkeuring als behandeling voor RRMSingediend bij het EMA (Europees Geneesmiddelen Agentschap). Deze aanvraag is in behandeling en een besluit wordt verwacht in de eerste helft van dit jaar.

Prof. dr. J. DEBRUYNE
MS Polikliniek,
AZMM Gent

Bronnen
-Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Giancarlo Comi, MD et al. The Lancet Neurology VOLUME 18, ISSUE 11, P1009-1020, NOVEMBER 01, 2019
-Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial Jeffrey A Cohen, MD et al. The Lancet Neurology VOLUME 18 ISSUE 11, P1021-1033, NOVEMBER 01, 2019)

Het milder verloop van MS: veranderingen in diagnostische criteria, behandeling en natuurlijk verloop

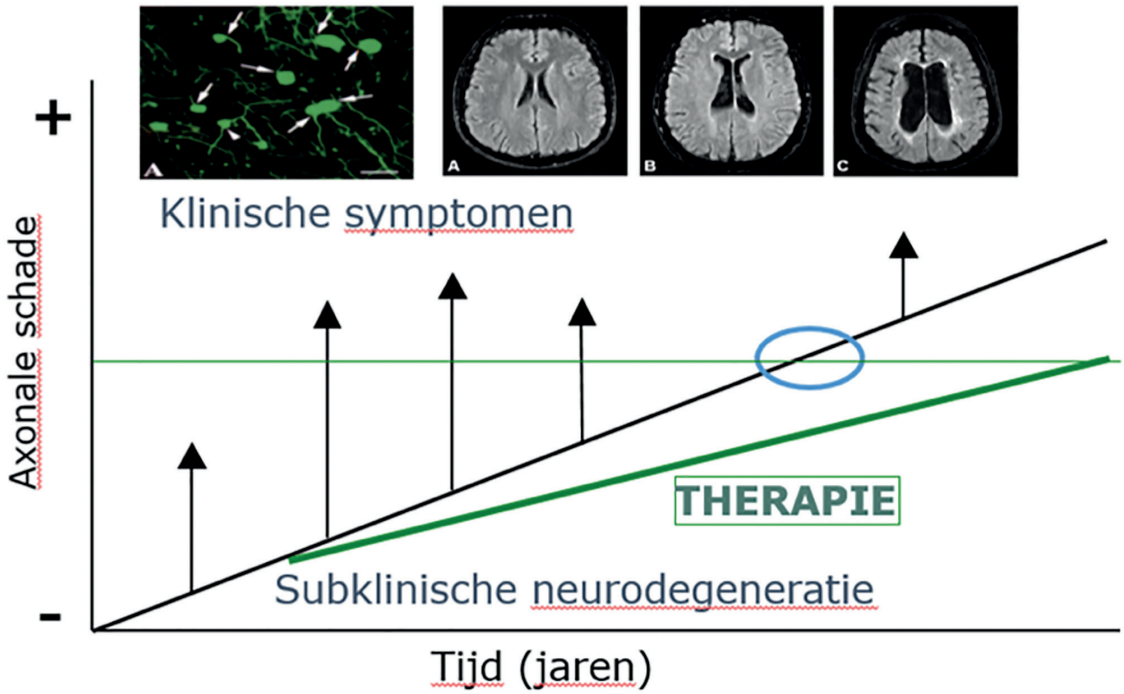
Tijdens de voorbije 10 jaar is het spectrum van MS veranderd. Het natuurlijk verloop van MS blijkt milder te zijn en dit vanaf het eerste teken van de ziekte tot het begin van de progressieve fase. Wellicht is dit het gevolg van een samenspel tussen verschillende factoren. De diagnose wordt nu eerder gesteld, wellicht omdat de criteria om de diagnose te stellen veranderd zijn. Er zijn ook veranderingen in het voorkomen en de kenmerken van MS binnen en tussen populaties. Verder merken we wellicht de gevolgen van het vroegtijdig starten van aangepaste MS behandelingen en een verbeterde algemene gezondheid.

Snellere diagnose

De diagnostische criteria werden de voorbije jaren herhaaldelijk aangepast zodat de diagnose van MS bij heel wat personen reeds bij het doormaken van een eerste klinische neurologische episode kan gesteld worden. Er wordt dan gesproken over een eerste episode of een 'Clinically Isolated Syndrome' (CIS). Wanneer de diagnose op dat moment niet met zekerheid kan gesteld worden, en pas later, dan blijkt het ziekteverloop globaal gunstiger te zijn, in de zin van milder. Ook voor personen met een relapsing-remitting vorm van MS blijkt het verloop in het algemeen gunstiger te zijn.

Verminderde opflakkeringen, verbeterde gezondheid en effectieve behandelingen

De verminderde ziekte activiteit bij personen met MS kan deels toegeschreven worden aan de recente introductie van meer effectieve behandelingen. Er zijn ook andere factoren die een rol spelen. Het valt immers op dat ook de placebo-behandelde patiënten uit klinische studies een verminderde ziekte activiteit vertonen in vergelijking met enkele decennia geleden. Deze observatie kan meerdere verklaringen hebben. Eén, met de aangepaste diagnostische criteria moeten er minder letsels aanwezig zijn op de MR hersenen. Twee, bij het onderzoek naar nieuwe medicatie voor MS worden hoog-risico patiënten, waaronder patiënten met andere chronische aandoeningen (de zogenaamde co-morbiditeit) expliciet uitgesloten van deelname. Drie, er wordt een strikte definitie van opflakkeringen en ziekteachteruitgang gehanteerd. Globaal zorgen deze factoren ervoor dat de ziekte bij de behandelde



patiënten milder verloopt. Daar komt bij dat er bij de behandeling nu een therapeutische doel voor ogen gehouden wordt, namelijk het bekomen van een soort stabiliteit van de ziekte. Hierbij is er sprake van het begrip NEDA (NEDA = 'no evidence of disease activity'). Het komt erop neer dat er zich geen zichtbare tekenen van opflakkeringen, langzame ziekteachteruitgang of ziekteactiviteit op de MR scan voordoen. Dit zou ook een verandering in het ziekteverloop kunnen verklaren.

Concept van progressie

De effectiviteit van de beschikbare behandelingen heeft geleid tot een verminderde transitie van relapsing-remitting naar secundair progressieve MS. Het concept van progressieve MS is ook geëvolueerd. Daar waar vroeger vertrokken werd van twee verschillende categorieën, de primair progressieve en de secundair progressieve vorm van MS is er nu één gegroepeerde categorie van progressieve MS. Die kan vervolgens opgesplitst worden in de categorie 'actieve' of 'inactieve' progressieve MS. De term 'actieve' MS verwijst naar het optreden van opflakkeringen of nieuwe ontstekingsletsels op de MR beeldvorming van hersenen en/of ruggenmerg. Ook een toenemende tendens om progressieve MS te behandelen met immuuntherapie kan bijgedragen hebben aan de veranderingen in het ziekteverloop van progressieve MS.

Besluit

De voorbije 10 jaar lijkt het ziekteverloop van MS milder te zijn geworden. Dit wordt verklaard door een complex samenspel van verschillende factoren.

Prof. Dr. Marie B D'HOOGHE –
NMSC, C4N, VU Brussel

Bron: The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. Sorensen PS et al. Brain. 2020 Sep 1;143(9):2637-2652. doi: 10.1093/brain/awaa145.

Blaas- en darmsymptomen bij MS

Blaas- en darmsymptomen komen voor bij meer dan de helft van de personen met MS. Ze hebben een belangrijke invloed op de levenskwaliteit en vormen ook een extra-belasting voor de gezondheidszorg. De hier besproken studie schetst een duidelijker beeld over het voorkomen van deze symptomen bij personen met MS in Australië, en over hoe deze klachten ook andere gevolgen van de ziekte beïnvloeden.

Inleiding

Multiple sclerose (MS) heeft een belangrijke impact op het leven van personen die aan deze aandoening lijden. Zowel fysiek als mentaal en financieel kunnen er grote gevolgen zijn. MS gaat vaak gepaard met een verminderde levenskwaliteit en resulteert ook in aanzienlijke kosten voor de persoon met MS en voor de maatschappij.

Het klinisch verloop van MS varieert sterk van persoon tot persoon. Vaak voorkomende klachten zijn spierzwakte, coördinatieproblemen, gevoelsstoornissen, visuele symptomen, vermoeidheid, blaas- en darmstoornissen. De blaasklachten doen zich meestal voor als plotse en/of frequente aandrang, incontinentie, blaasledigingsstoornissen, urineweginfecties. Ook voor de darm betreft het gelijkaardige problemen als gevolg van onvoldoende darmcontrole. Deze blaas- en darmstoornissen verhinderen personen met MS vaak om aan het werk te blijven of om sociale contacten aan te gaan, waardoor sociaal isolement kan ontstaan en de levenskwaliteit ook aangetast kan worden. Bovendien kunnen de financiële gevolgen van deze klachten oplopen en een bijkomende belasting vormen.

Ondanks hun frequente voorkomen, wordt het belang van blaas- en darmklachten toch vaak onderbelicht. Er is ook weinig gekend over het verband van deze problemen met andere veel voorkomende symptomen zoals vermoeidheid. We bespreken hier een studie die de situatie onderzoekt in Australië.

Studiemethode

Het betreft een prospectieve studie op basis van vragenlijsten die werden afgenomen in *Neuroscience Research Australia*, in Sydney. Van maart tot oktober 2018 werd de studie voorgesteld aan alle personen met MS die het MS centrum bezochten gedurende 20 dagen. Het centrum waar de studie plaatsvond is gespecialiseerd in MS, waarbij vooral symptomatische behandeling, kinesitherapie, informatiesessies van sociaal administratieve en ondersteunende aard centraal staan. In de vragenlijst werd gepeild naar leeftijd, geslacht, jaar van diagnose, type MS, EDSS en andere medische aandoeningen. De door de patiënten vermelde gegevens werden niet gecontroleerd in de medische dossiers. Daarnaast werden een aantal specifieke schalen gebruikt om de vermoeidheid en de blaas- en darmproblemen in kaart te brengen: de *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), de *Actionable bladder symptom screening tool* (ABSST) en de *Rome III criteria and Revised Faecal Incontinence Scale* (RFIS).

Studieresultaten

In deze studie werden 167 vragenlijsten uitgedeeld, waarvan 136 (81,4%) volledig ingevuld werden terugbezorgd. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 56,1 jaar (range 25-81), waarvan 66,2% dames. De gemiddelde leeftijd bij het begin van de ziekte was 38 jaar en gemiddeld was er 18,2 jaar verstreken sinds de diagnose. 32,4% van de deelnemers had een relapsing-remitting verloop, 42,6% een secundair progressief, en 19,9% een primair progressief verloop. De EDSS score bedroeg 5 of meer bij 72% van de studiedeelnemers, wat overeenkomt met een matige fysieke beperking (EDSS score van 5 komt overeen met een stapafstand van 200 m, zonder rust of steun). De grootste groep had een EDSS score tussen 5 en 7.5.

Blaasproblemen werden gerapporteerd bij 105 van de 135 deelnemers. Aandrang of 'urge' incontinentie (urineverlies kaderend in onweerstaanbaar gevoel van aandrang) werd als belangrijkste symptoom naar voor geschoven. Deze blaasproblemen waren vooral aanwezig bij personen met een hogere EDSS.

Constipatie werd vermeld door 66 van de 135 deelnemers, en vaker bij hogere EDSS. Ook stoelgangsincontinentie werd gerapporteerd door deelnemers met een hogere EDSS.

Vermoeidheid tenslotte werd vaker aangegeven door personen die ook blaas- en darmproblemen hadden.

Bespreking en besluit

Deze studie toont aan dat blaassymptomen voorkomen bij 77,8% van de onderzochte studiepopulatie. Wat darmproblemen betreft komen vooral constipatie voor (bij 48,9%) en stoelgangsincontinentie (bij 31,9%). Zowel blaas- en darmsymptomen als vermoeidheid kwamen meer voor bij personen met een hogere EDSS en dus een grotere mate van functionele beperkingen.

Vermoeidheid is een veel voorkomende klacht bij MS, maar het spreekt voor zich dat blaas- en darmsymptomen deze nog kunnen versterken. Zo kan het nachtelijk moeten opstaan om te plassen de nachtrust verstoren, of leiden tot minder drinken waardoor de constipatie dan weer toeneemt. Vermoeidheid kan leiden tot minder lichamelijke beweging, wat ook constipatie in de hand kan werken.

Ook de gemoedstoestand wordt beïnvloed door deze klachten, ook omdat het aantal activiteiten vaak beperkt wordt door deze klachten. Soms moet medicatie worden ingenomen met nadelige gevolgen voor de vermoeidheid en/of de blaas- en darmstoornissen. Kortom, al deze klachten kunnen elkaar beïnvloeden en versterken, maar even goed kan een verbetering van een van deze klachten een gunstig effect hebben op een van de andere problemen. Praat er dus over met uw neuroloog!

Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS,
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Bron: The frequency of bowel and bladder problems in multiple sclerosis and its relation to fatigue: A single centre experience. Lin SD, Butler JE, Boswell-Ruys CL, Hoang P, Jarvis T, Gandevia SC, McCaughey EJ.PLoS One. 2019 Sep 19;14(9):e0222731. doi: 10.1371/journal.pone.0222731.

Prevalentie van seksuele disfunctie bij mannen met multiple sclerose: een systematische review en meta-analyse.

Inleiding

Personen met MS (PmMS) hebben een hoger risico op seksuele disfunctie dan personen zonder MS. Volgens een overzichtsstudie heeft meer dan 60% van de volwassen mannen met multiple sclerose (MS) seksuele disfunctie. Deze gegevens vormen een aanvulling op eerdere bevindingen die aantonen dat ook vrouwen met MS gelijkaardige symptomen ervaren. Wegens de significante relatie tussen seksuele stoornissen en zowel fysieke als psychische stoornissen, vertonen PmMS verschillende uitingsvormen van seksuele disfunctie. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat problemen die betrekking hebben op seksueel verlangen, opwinding, erectie, orgasme en pijn - zeer vaak voorkomen bij PmMS, ongeacht het geslacht. Ze beïnvloeden de stemming, de relaties, het dagelijks functioneren en de kwaliteit van hun leven. Het is aangetoond dat seksuele problemen zoals erectie- en ejaculatiestoornissen significant verband houden met een verminderde tevredenheid, kwaliteit van relaties en stemmingsstoornissen. Toch bespreken de meeste MS-patiënten dergelijke problemen met schroom, of helemaal niet met hun arts of zorgverlener.

Studie

Onderzoekers in Iran hebben een analyse gemaakt van de algemene frequentie van alle soorten seksuele disfunctie die bij volwassen mannen met MS kunnen voorkomen. Ze evalueerden systematisch gepubliceerde onderzoeken over dit onderwerp tot december 2019 en rapporteerden de prevalentie van deze stoornissen bij mannelijke PmMS.

Van de 89 onderzoeken die in aanmerking kwamen werden 20 studies, in totaal 2.735 mannen, opgenomen in de meta-analyse. Deze onderzoeken, de meeste ervan uitgevoerd in Europa, werden tussen 1996 en 2019 gepubliceerd. De leeftijd van mannen varieerde van 32 tot 51 jaar, de ziekteduur van 4 tot 17 jaar. Om hun seksuele functieklachten te beoordelen werden zelf in te vullen vragenlijsten gebruikt (60% van de onderzoeken), 2 internationale studies waren gebaseerd op online enquêtes.

De resultaten toonden aan dat een seksuele disfunctie werd gemeld door 31% tot 92% van de mannen in de verschillende geanalyseerde groepen. De gepoolde frequentie was 62,9%. Vijf studies vonden dat erectiestoornissen als meest voorkomende seksuele functieklacht bij 33,7% tot 89% van de mannen met MS. Er werd geen significant verband gevonden met leeftijd, ziekteduur of handicap van de mannen, een consistente bevinding in de meeste eerdere onderzoeken.

Besluit

Deze studie benadrukt de bevinding dat seksuele disfunctie in hoge mate voorkomt bij volwassen mannen met MS. Het diagnosticeren en het bespreekbaar maken van deze thema's is een belangrijk vanwege de belangrijke rol van seksuele disfunctie in het leven van PmMS. Laagdrempelige communicatiekanalen tussen patiënten en artsen zijn belangrijk om deze problemen aan te pakken en zo de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren. Seksueel functioneren is immers een essentieel onderdeel van de kwaliteit van leven.

Deze meta-analyse heeft wel een aantal beperkingen. Er is onvoldoende aandacht voor de rol van medicatie en psychologische factoren zoals angst en depressie. Het is algemeen aanvaard dat deze factoren het seksueel functioneren in grote mate kunnen beïnvloeden. Verder werd seksuele disfunctie voornamelijk beoordeeld aan de hand van door de patiënt gerapporteerde antwoorden. Een bijkomende klinische evaluatie had nog meer nauwkeurige gegevens kunnen opleveren. Merken wij ook op dat de auteur in Teheran werkt. Verschillen in culturele achtergrond kunnen leiden tot verschillen in de appreciatie en impact van seksuele functiestoornissen. Tenslotte bezwaren de substantiële variabiliteit van de methodiek van de opgenomen onderzoeken en de aanwezigheid van publicatiedrift de objectiviteit van de studie.

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

Bron: Prevalence of sexual dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Maryam Dastoorpoor et al Systematic Reviews 2021 volume 10, 10

Wat betekent "Progressie" bij Multiple Sclerose: nieuwe perspectieven

Inleiding

Progressieve MS (PMS) wordt gekenmerkt door chronische ontsteking, verlies van myeline, oxidatie en neurodegeneratie wat globaal genomen leidt tot een onomkeerbare neurologische uitval. Deze progressie verloopt onafhankelijk van acute ziekte activiteit en wordt maar gedeeltelijk voorkomen door de beschikbare behandelingen.
Alhoewel slechts 10 tot 15 % van alle gevallen van in het begin een progressief verloop hebben (PPMS), ervaren de meeste mensen met MS in een eerste tijd opflakkeringen en remissies (RRMS), vooraleer zij overgaan naar secundair progressieve MS (SPMS). Het vaststellen van progressie gebeurt vooral op klinische gronden over maanden tot jaren. Omdat er nu veel medicatie op de markt is en er stilaan ook medicatie voor SPMS en PPMS voorhanden komt, is de evaluatie van langzame progressie van groot belang. Dit is niet alleen relevant voor klinische proeven met nieuwe medicatie maar ook bij de dagelijkse patiëntenzorg.

Werkwijze en methode

In juni 2019 kwam een internationale groep experten samen in Milaan. Ze stelden een lijst van factoren samen die een rol spelen in de progressie van MS. De volgende factoren werden bestudeerd: het klinisch beeld, weefsel pathologie, medische beeldvorming, biologische studies en biomarkers. Het huidige artikel geeft een overzicht.

Weefsel pathologie

Focale witte stof (WS) letsels worden gekenmerkt door infiltratie met lymfocyten, ontstekingscellen, myelineverlies, verlies van zenuwcellen en reactieve littekenvorming. In de grijze stof (GS) wordt diffuse neurodegeneratie gezien. Er worden ook focale letsels in het ruggenmerg en in de kleine hersenen gezien. In al deze zones is er infiltratie van T- en B cellen. Bij dit alles speelt de bloed-hersen-barrière (BBB) een rol. De doorlaatbaarheid van de BBB wisselt, vooral in het beginstadium van de ziekte. Al deze fenomenen komen in alle stadia van MS voor maar zijn verschillend in intensiteit bij PPMS en SPMS. Bij SPMS is er meer inflammatie of ontsteking aanwezig. Neurodegeneratie komt meer voor bij PPMS.
Alhoewel weefsel pathologie de gouden standaard is om inzicht te krijgen bij MS progressie, zijn er ernstige beperkingen. Longitudinaal opvolgen is immers onmogelijk bij de levende persoon. PmMS met een gemiddeld verloop van MS krijgen maar zelden een autopsie. De experten besluiten dat in dit domein verder onderzoek nodig is.

Klinisch onderzoek bij progressieve MS

Klinisch onderzoek is meestal retrospectief. Men gaat na hoe het met de patiënt ging de vorige 6 tot 12 maanden en voor PPMS nog langer. Er worden scoring systemen gebruikt, de EDSS en de MSFC (MS Functional Composite). Er worden steeds verfijningen voorgesteld om het klinisch beeld beter te beschrijven. Er worden kleine draagbare apparaten voorgesteld zoals stappen-

meters, "tracking devices", GPS toestelletjes …. Met opflakkeringen wordt eveneens rekening gehouden. Deze komen soms ook bij PPMS en SPMS voor. Een en ander heeft ervoor gezorgd dat men nu vaker spreekt over actieve PPMS of SPMS en inactieve PPMS of SPMS.

MR beeldvorming

De evolutie en lokalisatie van de witte stof letsels helpen om de lange termijn evolutie te voorspellen. Letsels in de achterste schedelgroeve en in het ruggenmerg hebben een grotere voorspellende waarde. Letsels die aankleuren met contraststof, vooral in het ruggenmerg, zeggen, vooral de eerste drie jaar van de ziekte, iets over de uitkomst na 15 jaar.
Alhoewel men tot voor kort bij PPMS minder actieve laesies vond, stellen recente studies vast dat er, vooral in het begin ook bij PPMS, aankleurende laesies aanwezig zijn die vervolgens stilaan uitdoven.

Met nieuwe MR technieken kunnen langzaam groter wordende laesies ('smoldering lesions') vastgesteld worden, zowel bij RRMS als bij PPMS. MRI toonde in sommige laesies een ijzerring aan de rand van sommige vlekken (iron ring) als teken van PPMS.

Grijze stof letsels

Grijze stof vormt de schors van de hersenen. Er worden in de hersenschors meer laesies gevonden bij PPMS dan bij RRMS. De laesies correleren met beperkingen, vooral met cognitieve moeilijkheden. Technisch is het moeilijk om laesies in de grijze stof aan te tonen, daarom zijn de klinische toepassingen tot nu toe beperkt. De laatste tijd vond men ook ontstekingen in de hersenvliezen (bij 19% van RRMS en bij 33% van de PMS). Het belang hiervan moet verder onderzocht worden.

Atrofie

Volumeverlies van de hersenen, of atrofie, kan nauwkeurig gemeten worden en wordt beschouwd als een teken van neurodegeneratie. Atrofie correleert relatief goed met de toename van beperkingen. Men associeert atrofie ook met de langzame toename van symptomen zonder dat er echte opflakkeringen zijn.

De atrofie is ongeveer gelijk in RRMS en in SPMS. Men associeert atrofie met "silent progressie" of met langzame toename van moeilijkheden ondanks de indruk van stabiliteit. Vooral de atrofie van de grijze stof heeft belang omdat deze goed correleert met klinische beperkingen en met cognitie. Integratie van klinische parameters en grijze stof atrofie zouden een voorspellende waarde hebben, vooral bij PPMS.

Het ruggenmerg

Goede MR beelden maken van het ruggenmerg is moeilijk. Toch neemt het belang van de MR beelden van het ruggenmerg toe. Bij PMS ziet men grotere laesies, vaak samenvloeiend, vooral in de zijkanten van het merg. Ook is bij PPMS het cervicale merg soms fors atrofisch en de laesies nemen sneller toe dan bij SPMS. De MR van het ruggenmerg is een belangrijk middel geworden om de progressie en de prognose van MS in te schatten.

Normaal lijkende witte stof

Microstructurele veranderingen in de witte stof komen vooral bij PMS voor. De afwijkingen evolueren sneller bij PPMS dan bij SPMS. Ze hebben voorspellende waarde voor cognitieve en fysieke beperkingen.

Neurofilamenten

Neurofilamenten zijn een nieuwe biomarker met voorspellende waarde voor het verloop van MS. De concentratie kan gemeten worden in het serum van mensen met MS. Lichte keten neurofilamenten worden geassocieerd met hogere invaliditeit scores (EDSS). Ze zijn in hogere concentratie aanwezig in het serum in PMS in vergelijking met RRMS. Hoge neurofilament spiegels in de eerste 3 à 4 jaar van de ziekte hebben een voorspellende waarde voor de evolutie van de komende 15 jaar en zouden de overgang van RRMS naar SPMS kunnen voorspellen. De neurofilament spiegel correleert ook met verlies van hersenvolume en met ruggenmergatrofie. Neurofilament metingen worden nu al gebruikt bij de evaluatie van nieuwe medicatie in klinische proeven. De praktische toepasbaarheid in de neurologische praktijk wordt beperkt omdat neurofilamenten ook stijgen met de leeftijd en in andere neurologische ziekten, daarnaast doen sommige behandelingen de neurofilamenten dalen.

Optical Coherence Tomography of OCT

Dit onderzoek uit de wereld van de oogartsen kan een nauwkeurig beeld maken van de verschillende lagen van het netvlies. Het dunner worden van het netvlies wordt geassocieerd met vermindering van visuele functies, met de ernst van de MS, met hersen- en ruggenmergatrofie, met ontsteking in de hersenen. OCT heeft een zekere voorspellende waarde, vooral bij PMS.

Andere biomarkers

Positron Emissie Tomografie (PET), thalamische atrofie (de evolutie van de thalamus zou vooral bij PMS een prognostische waarde hebben), functionele MR beeldvorming zijn meer recente onderzoeksdomeinen die in ontwikkeling zijn en waarvan verwacht wordt dat zij een rol gaan spelen.

Verder wil men bij het concept PMS meer cognitieve parameters toevoegen en ook meer rekening houden met de ervaringen van de patiënten zelf ("patient reported outcomes") bij de evaluatie van nieuwe medicaties voor PMS. Ook comorbiditeit, d.w.z. andere onderliggende aandoeningen zoals bvb. psychiatrische aandoeningen, cardiovasculaire risicofactoren, chronisch longlijden en andere auto-immune ziekten zouden een grotere rol moeten gaan spelen bij het opvolgen van mensen met RRMS en PMS.

Conclusie

MS onderzoekers en neurologen maken een onderscheid tussen RRMS en PMS. Toch is er vaak een graduele overgang van de ene vorm naar de andere. Bij RRMS gaat het eerder om plaatselijke ontstekingen met al dan niet actieve plaques, bij PMS worden bestaande laesies groter of zijn er aanwijzingen voor een meer diffuse neurodegeneratie. Naast de kliniek, waar patiënt en neuroloog informatie uitwisselen, zijn er heel wat aanvullende onderzoeken die klaarheid kunnen brengen in de huidige toestand van de persoon met MS, en ook iets onthullen over de toekomst. MR beeldvormingsonderzoek is het meest informatief en ook het best gekend. Lichte keten neurofilamenten en ook OCT zijn veelbelovend, maar nog niet doorgedrongen tot de dagelijkse praktijk. Veel aanvullende onderzoeken zijn nog niet voldoende gevalideerd en niet erkend door de regelgevende overheid. Tot nu toe blijven zij beperkt tot een onderzoekscontext. Verder onderzoek met grote aantallen MS patiënten die vergeleken worden met gezonde controle patiënten zijn nodig om de waarde van deze bio-markers bij therapie en prognose van MS te verduidelijken.

Dr. Robert MEDAER
Centrum voor Neurologie - Hasselt

Bron: "Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives" Massimo Filippi MD, et all. Ann Neurol.2020;88:438-452

Wat is het risico om rolstoelgebruiker te worden bij primair progressieve multiple sclerose?

Inleiding

Ongeveer 10-15% van de patiënten met Multiple Sclerose (MS) heeft een Primair Progressieve vorm van Multiple Sclerose (PPMS). In deze progressieve vorm, stapelt de handicap zich traag progressief op. De neuroloog probeert deze handicap te kwantificeren in een schaal, de Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dit is een schaal tussen 0 en 10 waarbij bij een EDSS score van 7.0 of meer betekent dat de patiënt maximaal 5 meter kan stappen (ook met hulp) en hij/zij aldus grotendeels rolstoelgebruiker is. Dit is een mijlpaal in de evolutie van PPMS die zeer veel repercussies heeft op de kwaliteit van leven en vele andere factoren.

Ocrelizumab is een behandeling die op de B-lymfocyten inwerkt en heeft als enige de indicatie voor PPMS behandeling. In een fase 3 studie (ORATORIO studie – duur: ongeveer 3 jaar) toonde men aan dat de progressie (achteruitgang op de EDSS schaal) gemiddeld gezien minder frequent optrad in de groep behandeld met ocrelizumab (32.9%) in vergelijking met de placebo groep (39.3%), de groep die geen actief geneesmiddel kreeg. In dit artikel keken de auteurs naar de frequentie waarmee een patiënt EDSS 7.0 bereikte en dus rolstoelgebruiker werd bij de ocrelizumab groep versus de placebo groep. Hiervoor keken ze zowel naar de data van de ORATORIO studie als naar die van de MSbase database (een database waarin neurologen hun patiënten opvolgen buiten farmaceutische studies om) – dit weerspiegelt aldus de 'real-life' klinische praktijk.

Resultaten

In de ORATORIO studie hadden de patiënten bij aanvang een gemiddelde EDSS score van 4.5 in beide behandelingsgroepen. Dit komt overeen met een matige fysieke beperking of een stapafstand van 300 m zonder hulp. Deze score was vergelijkbaar in de groep patiënten die via MSbase werd opgevolgd.

Het risico om tot een bevestigde EDSS score van 7.0 of meer te komen bleek in de groep die ocrelizumab kreeg 46% lager te zijn dan in de groep die placebo (niet-actief geneesmiddel) kreeg. Wanneer men dit extrapoleert naar de tijdsduur, dan betekent dit dat het gemiddeld 12.1 jaar duurde om tot een EDSS 7.0 te komen in de placebo groep en 19.2 jaar in de groep behandeld met ocrelizumab. Dit suggereert dat de toediening van ocrelizumab het bereiken van een EDSS score van 7.0 of meer, en dus rolstoelgebruiker te worden, met gemiddeld 7.1 jaar zou kunnen uitstellen.

Discussie

Het onderzoek naar de invloed van medicatie op de tijd tot rolstoelgebruik lijkt een zinvolle parameter. De data van zowel de ORATORIO studie als de MSbase databank suggereren een significante vermindering van de tijd die behandelde PPMS patiënten erover doen om EDSS 7.0 te bereiken. Het blijft belangrijk om deze resultaten in het juiste perspectief te zien. Deelnemers aan de ORATORIO studie waren relatief jong, hadden een kortere ziekteduur en een beperktere handicap dan de doorsnee PPMS populatie. De resultaten kunnen dus niet zomaar veralgemeend worden naar alle personen met PPMS. Verder is het tijdsinterval tot het bereiken van een EDSS score van 7.0 een extrapolatie. De berekening gebeurde op basis van studies over een relatief korte tijdsperiode, wat met zich meebrengt dat de uitkomst minder precies is. Men gaat er immers van uit dat de progressie van de handicap over verloop van vele jaren aan dezelfde snelheid verloopt. Dat is in realiteit niet zo. De ziekte gaat niet altijd even snel achteruit en het verloop is vaak grillig en onvoorspelbaar. Verder kon een deel van de patiënten na het eerste deel van de studie al stoppen met de studie, wat niet in rekening werd gebracht bij de resultaten. Mogelijks zijn patiënten die sneller achteruit gingen op vlak van handicap, sneller uit de studie gegaan waardoor de resultaten iets overschat zijn. Gelukkig bleef het overgrote deel van de patiënten wel in het tweede deel in de studie, wat de betrouwbaarheid van de resultaten ten goede komt. Een andere bemerking is dat sommige mensen in de MSBase databank, een andere dan de specifiek voor MS erkende behandeling, kregen. Dit kan de resultaten eveneens beïnvloed hebben.

Besluit

Finaal kunnen we concluderen dat behandeling met ocrelizumab de tijd tot het rolstoelgebruik lijkt te vertragen. Dit is vermoedelijk vnl. het geval bij jongere patiënten met weinig handicap en in het begin van de ziekte.

Dr. Melissa Cambron
AZ Sint-Jan Brugge-Oostende

Bron: Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: Data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. Butzkueven H et al. Eur J Neurol. 2021 Mar 16. doi: 10.1111/ene.14824.

Teva, your partner in MS

NPS-BE-00017/TevaPharmaBelgium/03.2021