INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 39 | november 2021

MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link november 2021

INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 39 | november 2021

in dit nummer

Voorwoord – Dr. Rob Medaer

1. Verhoogd voorkomen van primaire hoofdpijn bij MS
   Prof. Em. dr. Jan De Bruyne

2. Het belang en het effect van aerobe training op zowel conditie, gangpatroon en evenwicht alsook op vermoeidheid bij patiënten met multiple sclerose: meta analyse.
   Dr. Niels Libbrecht

3. Hersenvolume, letselvolume en klinische uitkomsten bij secundair progressieve MS
   Prof. dr. Marie B. D'hooghe

4. Anti CD-20 behandelingen bij MS
   Prof. dr. Bénédicte Dubois

5. Een fase 2 studie rond veiligheid en efficiëntie van 'Tolebrutinib' bij relapsing multiple sclerose.
   Dr. Melissa Cambron

6. Metformine: een oud medicijn als nieuwe behandeling voor MS?
   Prof. dr. Barbara Willekens

7. Veiligheid en doeltreffendheid van Bexaroteen bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose.
   Dr. Nele Glibert

8. Ontdekking van een nieuwe populatie van astrocyten die hersenontsteking tegengaan. Een nieuwe link met het darmmicrobioom.
   Prof. Em. dr. Jan De Bruyne

9. "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" - een variant van MS, kortweg ook NMO genoemd - therapeutische nieuwigheden en moeilijke beslissingen rond therapie.
   Dr. Rob Medaer

10. Darmbacteriën bij progressieve MS
    Dr. Rob Medaer

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

MS-Liga Vlaanderen vzw

Editoriaal

Dag beste lezer,

Elke zes maanden een overzicht geven van interessante ontwikkelingen in het medisch en wetenschappelijk onderzoek over MS is een pluim die de MS- Liga Vlaanderen op haar hoed mag steken. Ik mocht erbij zijn toen in 1983 vzw Belgische MS- Liga, Vlaamse Gemeenschap en vzw Wetenschappelijk Onderzoek MS samen 'De Sleutel' uitgaven om "het multiple sclerose geheim te ontsluiten".

Sinds die tijd schrijven onze neurologen onder de hoede van een redactie en met redactionele medewerking van personeel van MS-Liga Vlaanderen over vorderingen en nieuwe inzichten bij het onderzoek en de behandeling van MS. Hen allen bij naam danken is een onbegonnen werk, hen van harte een "dikke merci" toeroepen als groep die nooit liet afweten gedurende bijna 40 jaar, doe ik des te meer. 'De Sleutel' werd later 'MS link' met een zesmaandelijkse WOMS-info bijlage. Het tijdschrift zou een bindteken worden tussen de MS- Liga Vlaanderen, neurologen, wetenschappers, en mensen met MS en hun familie. Samen zouden wij een wal opwerpen tegen de ziekte, hetgeen ook enigszins gelukt is.

Nu terug naar de actualiteit. Voor dit nummer konden wij de enthousiaste medewerking krijgen van neurologen en onderzoekers uit alle windstreken. Prof. Em. dr. Jan Debruyne schrijft over hoofdpijn bij MS, vele mensen met MS hebben er wel eens mee te maken. In een tweede artikel over astrocysten (hersencellen die de neuronen ondersteunen, zij hebben vele belangrijke functies in de hersenen) beschrijft hij de ontstekingswerende rol die zij kunnen hebben.

Prof. dr. Bénédicte Dubois geeft een overzicht van anti-CD20 behandelingen bij MS. Het gaat om een nieuwe insteek bij de immunologische aanpak en om een reeks medicijnen met een specifieke invloed op B-cellen. Prof. dr. Marie-Bie D'hooghe schrijft over MRI studies bij gevorderde MS. De verbanden tussen wat de patiënt ervaart als beperkingen komen niet altijd even goed overeen met wat op de hersenbeelden gezien wordt. Prof. dr. Barbara Willekens bespreekt origineel onderzoek waar zij zelf bij betrokken is en een antwoord tracht te geven op de vraag of Metformine een invloed heeft op het verouderen van hersencellen. Dr. Niels Libbrecht bespreekt een artikel waarin gesteld wordt welk effect een bepaalde vorm van revalidatie heeft op conditie, gangpatroon, evenwicht en vermoeidheid. Dergelijk praktisch onderzoek kan grote gevolgen hebben voor de dagelijkse kinesitherapie van mensen met MS.

Dr. Melissa Cambron bespreekt de veiligheid en de efficiëntie van een nieuw middel dat nu uitgetest wordt voor MS met opflakkeringen en remissies. Na fase 2 studies die nu afgerond zijn, volgen nog fase 3 studies. Bij positief resultaat kan het middel mogelijks op de markt komen. Dr. Nele Gilbert bespreekt de uitslag van een klinische proef met Bexaroteen. De studie toont aan dat het middel geen verschillend effect heeft vergeleken met placebo, dus het werkt niet. Ook negatieve resultaten moeten meegedeeld worden vind ik.

Tenslotte las ik voor u een artikel over NMO of neuromyelitis optica, een variant van MS die stilaan een aparte ziekte entiteit wordt en een eigen aanpak en behandeling krijgt. De rol van darmbacteriën bij het opbouwen van afweer krijgt in wetenschappelijke kringen steeds meer aandacht. Er wordt vermoed dat de immuniteit bij MS mee beïnvloed wordt door ons "microbioom". De mogelijke rol van onze darmflora op het verloop van MS, vooral dan bij gevorderde MS, wordt besproken. Dit onderzoek is erg actueel, maar moeilijk en complex. Klare conclusies kunnen nog niet getrokken worden. Praktische toepassingen op korte termijn moeten wij dan ook niet verwachten.

Ik ben overtuigd dat u, beste lezer, weer vele nieuwe aspecten van MS zal ontdekken. Misschien roept het lezen van sommige artikels ook vragen op, stel ze gerust. U kan daarvoor zowel terecht bij uw behandelende neuroloog als bij MS-Liga Vlaanderen (secretariaat@ms-vlaanderen.be) die uw vragen verder kanaliseert.

Dr. Robert Medaer

Verhoogd voorkomen van primaire hoofdpijn in MS.

(The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis Long Wang et al Brain Behavior . 2021 Jan;11(1): 8)

Inleiding

Primaire hoofdpijn, dit wil zeggen hoofdpijn zonder duidelijke oorzaak, is frequent aanwezig bij patiënten met multiple sclerose (MS). Systematische klinische screening en aandacht voor hoofdpijn bij MS-patiënten is belangrijk bij het bepalen van individuele behandelingen en het verminderen van het impact van de ziekte voor deze patienten.

De studie, "De epidemiologie van primaire hoofdpijn bij patiënten met multiple sclerose", werd gepubliceerd in het tijdschrift Brain and Behavior. Primaire hoofdpijn verwijst naar hoofdpijn waarbij geen duidelijk verklaarbare onderliggende structurele pathologie, trauma of systemische ziekte kan weerhouden worden. Dit omvat zowel migraine als spanningshoofdpijn. Hoofdpijn is een veel voorkomende neurologische aandoening bij mensen met MS. De prevalentie van primaire hoofdpijn bij MS-patiënten verschilt echter aanzienlijk in verschillende studies, ze varieert van 35,5% tot 70%.

Studie

Teneinde om de algemene trend te bepalen werd door onderzoekers van de medische universiteit van Anhui in China de prevalentie van primaire hoofdpijn bij patiënten met MS geanalyseerd. Dit gebeurde door middel van een systematische review en meta-analyse van gegevens uit onafhankelijke onderzoeken die werden onderworpen aan kwalitatieve en kwantitatieve analyse. Door middel van een systematisch literatuuronderzoek identificeerde het team 62 studies, waaronder 16 uitgebreide research artikelen uitgevoerd in Europa en Noord-Amerika, die voldeden aan strikt gedefinieerde inclusiecriteria. Het ging in totaal over 3.560 MS-patiënten (72% vrouw, gemiddelde leeftijd variërend van 30,0 tot 50,7 jaar).

Voor de classificatie van primaire hoofdpijn bij patiënten met MS werden in alle 16 onderzoeken migraine en spanningshoofdpijn geëvalueerd. In 5 onderzoeken had men speciale aandacht voor migraine met en zonder aura.

De algehele prevalentie van primaire hoofdpijn bij patiënten met MS was aanzienlijk hoog (55%). Er was echter een matige heterogeniteit variërend van 41% tot 67% tussen de onderlinge onderzoeken in de meta-analyse. De geschatte prevalentie van migrainehoofdpijn (30%) was hoger in vergelijking met die van spanningshoofdpijn (22%). De prevalentie van migraine zonder aura was 16% en voor migraine met aura 10%. De algehele preva-

lentie van primaire hoofdpijn bij patiënten met MS verschilde niet van die van patiënten in Aziatische en Europese landen (ongeveer 55%). De onderzoekers vonden echter een hoge heterogeniteit in de prevalentie van hoofdpijn bij patiënten uit Aziatische landen in vergelijking met Europese landen. Onderzoekers geloven dat deze heterogeniteit gedeeltelijk te wijten kan zijn aan geografische verschillen.

Besluit:

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat primaire hoofdpijn bij patiënten met MS in hoge mate aanwezig is. Systematische screening van hoofdpijn bij patiënten met MS is noodzakelijk en moet voldoende aandacht krijgen in het individuele behandelplan. Beperking in de studie is het feit dat in sommige onderzoeken een niet gestandaardiseerde gegevensverzameling werd gebruikt. Sinds het merendeel van de opgenomen onderzoeken in de analyse afkomstig was uit Europese landen is dit, wegens onvoldoende aandacht voor etnische factoren, mogelijks een andere beperking in de nauwkeurigheid van de gepoolde prevalentie van primaire hoofdpijn.

Prof. dr. J.Debruyne
MS polikliniek
AZMM Gent

Het belang en het effect van aerobe training op zowel conditie, gangpatroon en evenwicht alsook op vermoeidheid bij patiënten met multiple sclerose: meta analyse.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (2021 sept; 102(9):1826-1839).
Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance and Fatigue in People with MS : a Systematic Review and Meta-Analysis.
Luis Andreu-Caravaca 1, Domingo J Ramos-Campo 2, Linda H Chung 3, Jacobo Á Rubio-Arias 4

Inleiding

Over fysieke inspanning en vermoeidheid bij iedereen doch meer in bijzonder bij patiënten met multiple sclerose is al heel veel gezegd en geschreven.

De bedoeling van deze overzichtsstudie, die een samenvatting vormt van 43 verschillende studies waarin in totaal meer dan 1000 patiënten betrokken waren, is om te objectiveren of inspanning zinvol of gevaarlijk is en wat met andere woorden de voor- en / of nadelen zijn.

Algemeen

Zoals bekend is multiple sclerose een chronische ziekte van het centraal zenuwstelsel die gekenmerkt wordt door inflammatie (ontsteking) en axonaal verlies (celsterfte). Wereldwijd zijn meer dan 2,5 miljoen mensen getroffen door deze ziekte en de patiënten vertonen een zeer grote spreiding van symptomen gaande van (quasi) geen symptomen tot zware handicap. Vermoeidheid is een symptoom dat heel vaak terugkomt bij heel veel MS patiënten, welke uitval ze ook vertonen. De oorzaken van vermoeidheid zijn multifactorieel. Deze kunnen veroorzaakt worden door de (ontstekingsactiviteit van) de ziekte zelf, door de psychische belasting die de ziekte met zich kan meebrengen, door sociale en professionele factoren, door medicatie, ...

Heel lang geleden werd voorgesteld om fysieke activiteit bij MS patiënten te beperken gezien dit omwille van milde stijging van de lichaamstemperatuur voor een (tijdelijke) verergering van symptomen zou zorgen. Dit had evenwel voor gevolg dat gebrek aan activiteit leidde tot spieratrofie en een verlaagde inspanningscapaciteit. Sinds studies uit de jaren 80 is gelukkig reeds bekend dat er veel meer voordeel lijkt te zijn van fysieke activiteit dan nadeel en vanaf dat moment zijn er verschillende studies geweest om na te gaan welk trainingsprogramma best kan worden gevolgd.

Studie opzet : meta-analyse

Vroegere overzichtsstudies gingen vooral het effect na van oefentherapie inzake globale fitheid, doch de huidige meta-analyse ging specifiek de effecten na op functionele capaciteit, evenwicht en vermoeidheid. Een meta- analyse is een samenvatting van alle studies die rond deze problematiek zijn gepubliceerd.

Resultaten

Samenvattend staat aerobe training voorop. Dit is voornamelijk een fysieke inspanning waarbij er duidelijke stijging is van de hartfrequentie, waarbij er een matige transpiratie optreedt en waarbij men een versnelde ademhaling vertoont. Men is evenwel niet totaal buiten adem en men kan nog wat praten tijdens de inspanning.

Er is aangetoond dat deze aerobe training kan resulteren in veel voordelen.
Zo is er een duidelijke verbetering van het evenwicht, de wandelafstand en het wandeltempo (allen significant). Er treedt ook verbetering op van de cardiorespiratoire fitheid (betere hart-long functie) en het vermoeidheidsgevoel, maar hierbij treedt geen significant verschil op de met de controlegroep.

Verschillende types van training zijn voorgesteld; zowel hoog- als laagintensief, weinig of zeer frequent, korte of lange duur, continue duurtraining (constant zelfde tempo) of interval (wisselend tempo). Ook verschillende soorten inspanning werden bestudeerd: fietsen, armfietsen, wandelen, zwemmen of aquajogging, loopband of hometrainer, …

Wandelsnelheid en wandelafstand werden gunstiger beïnvloed als wandelen als aerobe training werd gebruikt (beter dan door te fietsen) en constante duurtraining resulteerde in betere effecten vergeleken met intervaltraining.

De beste effecten bij aerobe training werden gezien als er aan lage tot matige intensiteit drie dagen per week werd geoefend en dit eerder op continue basis en minder op interval basis hoewel deze beide trainingsmethodes nooit op grote schaal naast elkaar werden vergeleken bij MS patienten. HIT (High Intensity Training) - heel korte zeer intense interval sessies - werd bij MS patiënten niet getest.

Besluit

Samenvattend kan dus worden besloten dat elke vorm van fysieke activiteit, volgens de mogelijkheden van de patiënt, zeker voordelen biedt inzake wandelafstand, wandeltempo en evenwicht en ook (subjectief) inzake fitheid en vermoeidheidsgevoel.

Doel blijft te zoeken naar een inspanning die voldoende intensief doch niet overmatig intensief is (wat zeer wisselend is per individu en kan variëren in de tijd), dat men deze activiteit minstens 3 x / week uitvoert en waarbij men de activiteit uiteraard graag doet zodat deze voldoende lang kan worden volgehouden.

Dr. Niels Libbrecht

Hersenvolume, letselvolume en klinische uitkomsten bij secundair progressieve MS

Magnetische resonantiebeelden van de hersenen (MR scans) worden steeds meer gebruikt om hersen- en letselvolumes te meten, ook bij personen met multiple sclerose. De volumemetingen worden ingezet als mogelijke uitkomsten bij klinische studies met medicatie bij secundair progressieve MS. Het is evenwel niet geweten of veranderingen in hersen- en letselvolumes ook gepaard gaan met veranderingen in fysieke en cognitieve uitkomsten. De onderstaande studie onderzocht de relatie tussen hersen- en letselvolume uitkomsten enerzijds en de mate van fysieke en cognitieve achteruitgang bij personen met secundair progressieve MS anderzijds.

Inleiding

Lokale ontstekingshaarden in de witte stof zijn zichtbaar op magnetische resonantiebeelden (MR scans) van de hersenen. De verandering in het aantal of volume van deze letsels kan opgevolgd worden in de loop van de tijd. Bij de verschillende vormen van MS kan er tevens een geleidelijk verlies van zenuwvezels en steuncellen optreden wat merkbaar wordt als een afnemend hersenvolume. Er wordt momenteel uitgegaan van het idee dat deze afname vooral relevant is bij secundair progressieve MS. Er wordt immers verondersteld dat diffuse neurodegeneratie een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van progressieve MS. Hersenvolumes worden ook opgevolgd tijdens klinische studies waarbij zij kunnen dienen als een soort merker voor de neurologische achteruitgang. Het blijft echter belangrijk om in het achterhoofd te houden dat het verlies aan hersenvolume een traag proces is dat ontstaat over tientallen jaren. Het is onduidelijk of een relatief klein hersenvolume verlies over verloop van twee jaar tijd, de typische duur van een klinische studie in secundair progressieve MS, gepaard gaat met een significante fysieke en cognitieve achteruitgang.

Methode

Voor deze studie werden data gebruikt die bekomen werden tijdens een 2-jaar durende klinische studie bij 889 personen met secundair progressieve MS, de ASCEND studie. De helft van de deelnemers werd behandeld met natalizumab (Tysabri®) en de andere helft met placebo. Ze hadden MR scans op 24, 48, 72 en 96 weken. De relatie tussen veranderingen in het volume van de hersenen, de grijze stof, de grijze stof in de hersenschors en witte stofletsels enerzijds en het optreden van een significante achteruitgang op het vlak van de EDSS score, korte staptest, handigheidsproef en een test om de snelheid van informatieverwerking te meten (SDMT), anderzijds, werd onderzocht. Behalve de SDMT die om de 4 weken werd afgenomen, waren er klinische evaluaties om de 3 maanden. Het optreden van klinische achteruitgang werd duidelijk gedefinieerd met de EDSS score, de meest gebruikte en internationaal erkende schaal die vooral fysieke beperkingen meet bij MS, en met andere testen. Enkel wanneer de status na 3 maanden niet veranderd was, werd de achteruitgang als bevestigd beschouwd.

Resultaten

Nagenoeg 1/5 van de deelnemers (17.7%) vertoonde een achteruitgang op de EDSS score over 2 jaar tijd. Bij de staptest lag het percentage iets hoger (28.6%). Bij de handigheidsproef en de informatieverwerkingstest bleek respectievelijk 8.2% en 3.2% van de deelnemers achteruitgegaan te zijn op 2 jaar tijd.

Gemiddeld gezien trad er over deze periode een vermindering op van verschillende hersenvolumes (totaal, grijze stof, corticale grijze stof) van ongeveer 1%. Het letselvolume veranderde weinig. Er bleek geen duidelijk significant verband tussen het optreden van veranderingen in hersen- en letselvolumes en een achteruitgang van de EDSS score. De enkele associaties die gevonden werden, betroffen de korte staptest en de handigheidsproef. Een verslechtering van de korte staptest en de handigheidsproef bleek geassocieerd aan het optreden van nieuwe en in volume toenemende witte stofletsels. Deze associatie was enkel significant voor deelnemers die meer dan 10 nieuwe of in volume toenemende letsels vertoonden over het verloop van 96 weken, wat bij 9.6% van de deelnemers het geval was.

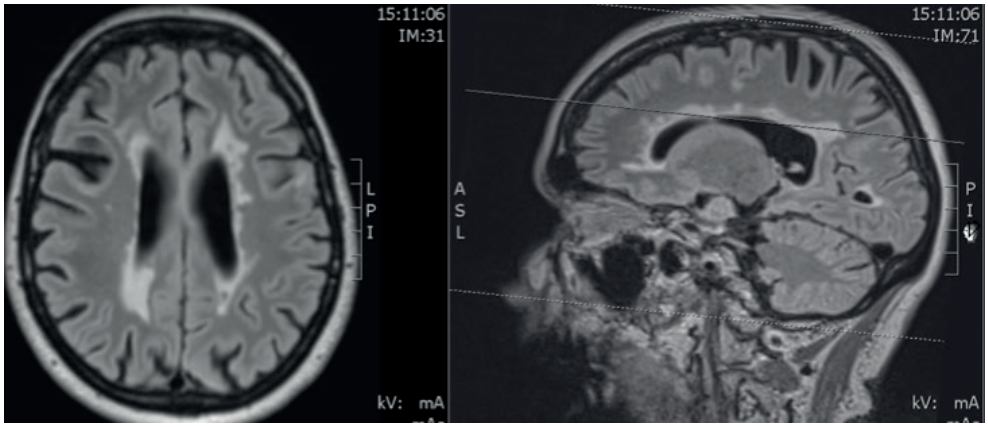
De handigheidsproef kon als enige klinische uitkomst na 1 en 2 jaar gerelateerd worden aan het hersenvolumeverlies na 1 jaar, doch enkel wanneer het verlies meer dan 1% bedroeg, wat slechts bij 16.5% van de deelnemers het geval was. Grijze stofvolumes konden aan geen enkele klinische uitkomst gerelateerd worden. Er bleek geen associatie tussen de MR scan uitkomsten en de evolutie van de test om de snelheid van informatieverwerking te meten (SDMT). De SDMT veranderde nauwelijks. Dit kan mogelijk verklaard worden door een leereffect aangezien deelnemers deze test om de 4 weken moesten uitvoeren.

Hoewel deze studie over heel wat data beschikt, zijn er slechts een beperkt aantal deelnemers met substantiële veranderingen op hun MR scans. Een deel van de deelnemers, 26%, heeft het einde van de opvolging niet gehaald. Dat kan de precisie van de analyses beïnvloed hebben. Samengevat geven de resultaten van deze grootschalige klinische studie bij secundair progressieve MS een soort disconnectie aan tussen de klinische uitkomsten en wat er gezien en gemeten wordt op de MR scans van de hersenen. Bij het opzetten van nieuwe klinische studies wordt daar best rekening mee gehouden.

Besluit

In deze studie wordt de relatie tussen klinische en MR scan uitkomsten onderzocht op basis van gegevens die bekomen werden tijdens een grote fase drie studie bij secundair progressieve MS.
De associatie tussen veranderingen in hersen- en letselvolumes meetbaar via MR beeldvorming en neurologische achteruitgang was opvallend zwak en inconsistent over het verloop van deze twee jaar durende studie.

Prof. Dr. Marie B. D'hooghe
Nationaal MS Centrum Melsbroek, VU Brussel.



Bron
MRI brain volume loss, lesion burden, and clinical outcome in secondary progressive multiple sclerosis
Koch MW et al. MSJ First Published July 26, 2021 Research Article

Anti-cd20 behandelingen in MS

De laatste jaren heeft wetenschappelijk onderzoek geleid tot nieuwe inzichten in de ontstaansmechanismen van multiple sclerose (MS). Zo zijn er heel wat aanwijzingen dat een bepaald type immuuncellen, nl. de B-cellen, hierbij een belangrijke rol spelen. Dit artikel biedt een overzicht van een aantal behandelingen die B-cellen als doelwit hebben, en waarvan gebleken is dat ze het ziekteverloop bij MS gunstig kunnen beïnvloeden.

Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centraal zenuwstel. Bij deze ontsteking spelen verschillende cellen uit ons immuunsysteem een belangrijke rol. Lange tijd geloofde men dat het vooral de T-cellen waren die de ontsteking veroorzaakten en in stand hielden, maar de laatste jaren werd duidelijk dat B-cellen ook een zeer belangrijke rol spelen. Verschillende behandelingen die inwerken op een deel van de B-cellen werden ontwikkeld. Zo kwamen rituximab en ocrelizumab ter beschikking, en heel recent ook ofatumumab. Deze therapieën blijken doorgaans doeltreffend en worden goed verdragen. Ze werken in op B-cellen die CD20 tot expressie brengen, en worden daarom anti-CD20 behandelingen genoemd.

Werkingsmechanisme

CD20 is een eiwit dat aan het celoppervlak zit van bepaalde ontwikkelingsstadia van de B-cellen (figuur 1), en doorheen het celmembraan gaat. Monoclonale antilichamen die tegen dit CD20 gericht zijn zorgen er op verschillende manieren voor dat er een depletie (tekort, vermindering) ontstaat van deze stadia van B-cellen. Deze depletie ontstaat reeds enkele uren na de toediening, en houdt vele weken tot maanden aan, afhankelijk van de toedieningsfrequentie en van het specifieke product. Deze depletie van B-cellen is echter niet onomkeerbaar, en herstelt zich geleidelijk aan.

Het effect van anti-CD20 therapieën uit zich vooral als een duidelijke daling van de aanvalsfrequentie en van de ziekte-activiteit zoals die vastgesteld wordt bij hersenbeeldvorming. Dit leidt tot een tragere toename van de functionele beperkingen bij MS-patiënten die met deze medicatie behandeld worden.

Soorten anti-CD20 therapieën

Momenteel zijn zowel rituximab, ocrelizumab en ofatumumab beschikbaar, waarvan de laatste 2 in multiple sclerose (MS). Ocrelizumab is op de markt als Ocrevus, en ofatumumab als Kesimpta. Deze producten zijn allemaal monoclonale antilichamen, maar ze verschillen in de mate waarin ze van menselijke oorsprong zijn (figuur 2). Rituximab is deels opgebouwd uit humaan antilichaam, deels uit dat van de muis. In ocrelizumab gaat het over een gehumaniseerd antilichaam, en ofatumumab is humaan. Hoe meer humaan een product is, hoe kleiner de kans op allergische reacties.

Ocrelizumab wordt toegediend dmv een zesmaandelijkse baxter. Bij ofatumumab gaat het om maandelijkse onderhuidse injecties. Beide zijn beschikbaar voor actieve relapsing MS, waarbij een andere therapie onvoldoende effectief bleek. Ocrelizumab heeft ook een beperkt gunstig effect getoond op het ziekteverloop bij primair progressieve MS.

Bijwerkingen van de anti-CD20 therapieën

De toediening van anti-CD20 therapieën kan gepaard gaan met infusie-geassocieerde bijwerkingen, zoals koorts, hoofdpijn, huiduitslag, misselijkheid, irritatie van de keel, lage bloeddruk, jeuk. Het percentage patiënten dat deze bijwerkingen ervaart is wisselend van studie tot studie en varieert van 20% tot 78%.

Anti-CD20 behandelingen kunnen ook gepaard gaan met het ontstaan van hypogammaglobulinemie. Dit betekent dat er bij deze patiënten een tekort kan ontstaan aan immuunglobulines, die in theorie belangrijk zijn bij de afweer tegen ziektekiemen. Nochtans werd bij het gebruik van anti-CD20 behandelingen geen correlatie vastgesteld tussen de ernst van de hypogammaglobulinemie en het optreden van ernstige infecties.

Behandeling met anti-CD20 therapieën kan wel sluimerende infecties activeren. Daarom moet voor de opstart nagegaan worden of er sprake is van tuberculose, hepatitis, HIV. Daarnaast komt er bij deze behandelingen een licht verhoogd aantal bovenste luchtweginfecties voor. Het verloop van covid19 is niet ernstiger bij patiënten die met deze medicatie worden behandeld. Wat vaccinatie betreft, is het wel belangrijk om de behandeling bij voorkeur pas te starten een viertal weken na vaccinatie.

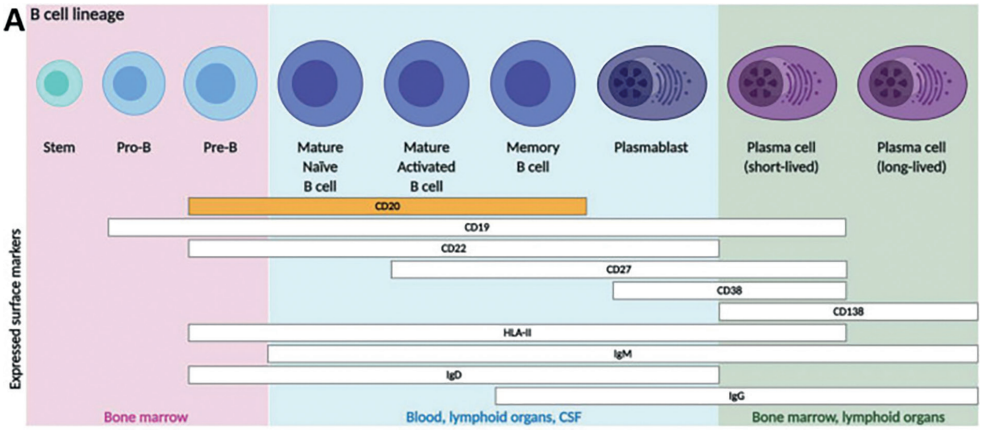
Bespreking en besluit

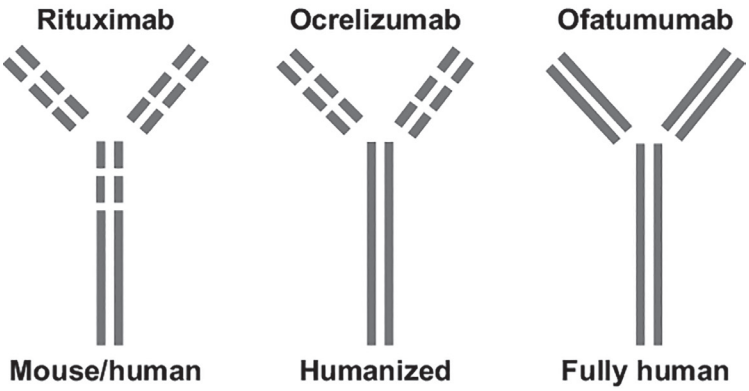
Verschillende anti-CD20 therapieën zijn de laatste jaren beschikbaar geworden bij MS. Hun werkingsmechanisme richt zich op B-cellen in een bepaald stadium van hun ontwikkeling. De doeltreffendheid van deze behandelingen, vooral wat betreft de reductie van de aanvalsfrequentie, bevestigt dat B-cellen een belangrijke rol spelen in het onderliggende ontstekingsproces bij MS. Deze therapieën worden doorgaans goed verdragen, maar gezien hun relatief recente intrede, zal verdere opvolging nog meer inzichten brengen in hun voor- en nadelen.

Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS,
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Bron: Margoni M. et al. J. Neurol. 2021, Aug. 11

Legende bij figuur 1 (uit Margoni M. et al., J. Neuro. 2021, Aug. 11): Verschillende ontwikkelingsstadia van B-cellen. Het doelwit van de anti-CD20 therapieën, CD20, is een eiwit dat slechts in een aantal van deze stadia tot expressie komt. De behandelingen hebben dus enkel een effect op die stadia van de B-cellen, en dus niet op de vroegste en laatste stadia.





Figuur 2:
De 3 gebruikte anti-CD20 therapieën verschillen in structuur (uit: Frau et al.Neuropsychiatric Disease and Treatment 2018: 14 1093-1099) .

Een fase 2 studie rond veiligheid en efficiëntie van 'Tolebrutinib' bij relapsing multiple sclerose.

Bron: Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Daniel S Reich, Douglas L Arnold, Patrick Vermersch, Amit Bar-Or, Robert J Fox, Andre Matta, Timothy Turner, Erik Wallström, Xinyan Zhang, Miroslav Mareš, Farit A Khabirov, Anthony Traboulsee, on behalf of the Tolebrutinib Phase 2b Study Group. Lancet Neurol 2021; 20: 729–38

Inleiding

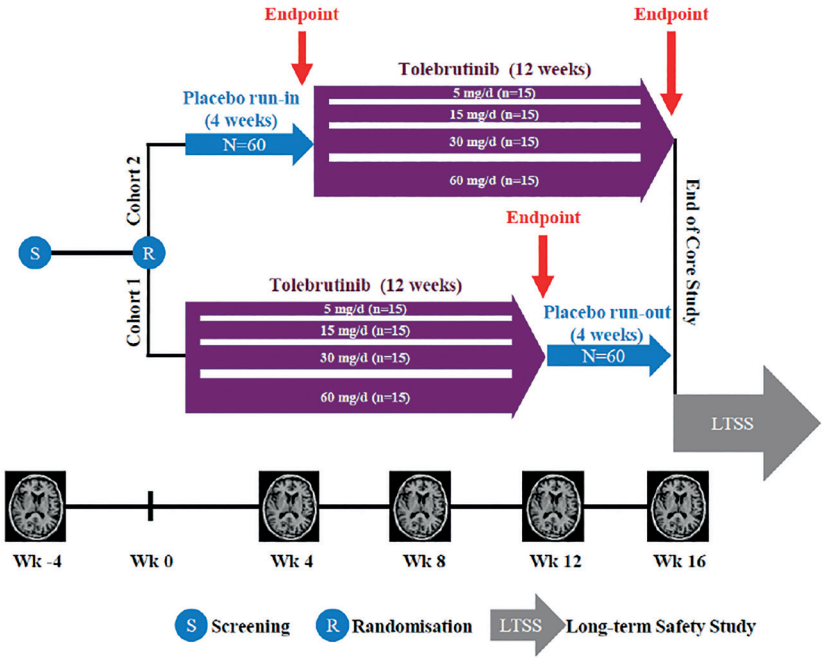
Op dit moment zijn er verschillende immunomodulerende behandelingen (behandelingen die inwerken op het immuunsysteem) voor multiple sclerose voorhanden en deze doen het aantal opstoten drastisch dalen. Echter de invloed van deze geneesmiddelen op lange termijn qua ontwikkeling van handicap zijn minder impressionant. Omdat de meeste huidige behandelingen het immuunsysteem buiten de hersenen beïnvloeden, om zo indirect een effect te hebben in de hersenen, is de ambitie van een nieuwe lijn aan medicatie om rechtstreeks in de hersenen een effect te hebben op de ziekteactiviteit van Multiple Sclerose (MS). Deze nieuwe lijn aan medicatie, de Bruton's tyrosine kinase inhibitoren (BTKi's), inhiberen zoals de naam het zegt het Bruton's tyrosine kinase. Dit kinase is een belangrijk element in de B-lymfocyten, een cel die en belangrijke rol speelt in het ontstaan van MS. Bij patiënten behandeld met BTKi's neemt de ontsteking (inflammatie) in de hersenen af. Bijkomend heeft dit kinase ook mogelijks een gunstig effect op de chronische en sluimerende letsels in de hersenen en de aantasting van de hersenvliezen, door in te werken op specifieke cellen genaamd microglia en macrofagen. Deze chronische en sluimerende letsels en aantasting van de hersenvliezen worden in relatie gebracht met de chronische aantasting en progressieve achteruitgang bij MS waar we met de bestaande medicatie minder vat op hebben. Hierdoor zou er dus zowel op de B-lymfocyten als op microrglia en macrofagen een effect kunnen zijn dat vernieuwend is en kan dit effect ook rechtstreeks in de hersenen uitgeoefend worden.

De studie

Het betreft een korte 16 weken durende studie. De reden dat dit zo kort kan is omdat de voornaamste eindpunten (onderzoeksdoelen) die werden onderzocht en bekeken op basis van MRI beeldvorming van de hersenen gebeurden. Hiervan is geweten dat het effect van een eventuele behandeling veel sneller te zien is dan het effect op de opstoten, maar dat ze ook goed helpen in het voorspellen van de effecten op opstoten. Door op MRI van de hersenen te focussen, sparen we veel tijd uit. Het betrof een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo-gecontroleerde studie met een cross-over design met verschillende dosissen die werden uitgeprobeerd. Er werden enkel mensen met relapsing MS geïncludeerd in de studie met minstens 1 opstoot in het laatste jaar of 2 opstoten in de laatste 2 jaar of met nieuwe contrast-capterende letsels op de MRI hersenen in de laatste 6 maanden. Verder is er nog een hele lijst aan criteria waaraan de patiënten dienden te voldoen; men noemt dit de inclusie- en exclusiecriteria.
Een cross-over design wil zeggen dat de patiënten als het ware verwisselen van groep hoewel dit in deze studie enkel beperkt het geval was. Groep 1 kreeg eerst 12 weken één van de 4 dosissen Tolebrutinib (5, 15, 30 of 60mg) en dan 4 weken placebo (inactief product) en bij groep 2 werd er begonnen met 4 weken placebo en daarna de to-

lebrutinib. De doelstelling van dit cross-over design is om de periode dat MS patiënten placebo ontvangen (en dus geen actieve behandeling) zo kort mogelijk te houden. Figuur 1 een toont een overzicht van de opzet van de studie.

Figuur 1: Het opzet van de studie: Alvorens te starten met de studie gebeurt een uitgebreid nazicht om te kijken of de patiënt wel voldoet aan alle in- en exclusiecriteria (Screening). Daarna worden de patiënten willekeurig tot een van de studiearmen toegewezen – dit proces heet randomisatie. Groep 1 kreeg 12 weken tolebrutinib en daarna placebo; bij groep 2 was het precies andersom. Onderaan staat aangeduid op welke tijdstippen de MRI's in de studie plaatsvonden (foto van MRI scan van de hersenen). Waar 'N=' staat duidt het cijfer op het aantal patiënten die in die groep van de studie zaten. Waar 'endpoint' staat, slaat dit op het feit dat dit een moment is waar men de studiedoelen/eindpunten zal opmeten.



Resultaten

Tolebrutinib bleek een duidelijk effect te hebben die meest uitgesproken was bij de groep die 60mg kreeg toegediend met een relatieve reductie van nieuwe contrast-capterende letsel op MRI hersenen van 85% ten opzichte van de placebo periode. Ook op het ontstaan van nieuw letsels of het vergroten van letsel (T2) bleek 60mg tolebrutinib het beste effect te hebben met een relatieve reductie van 89% tov placebo. In deze behandelingsgroep van 60mg hadden ook 87% van de patiënten geen enkel nieuw of groeiend letsel terwijl dit in de placebo groep slecht 66% was. De lagere dosissen bleken onvoldoende effect te hebben. Ook de traaggroeiende letsels en chronische letsels die gelinkt worden aan de progressieve fase, werden in de studie bekeken. Hoewel de resultaten met veel voorzichtigheid dienen geïnterpreteerd te worden en de behandelingsduur tijdens de studie waarschijnlijk te kort was om dit goed te kunnen bekijken, zijn er toch argumenten om te hopen dat tolebrutinib ook een effect kan hebben op deze letsels. De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij alle patiënten die met tolebrutinib waren behandeld. Er waren geen bijwerkingen die tot het stoppen van de studie leidden. De meest frequente bijwerking was hoofdpijn. Er waren een aantal mensen met een gestoorde leverfunctie maar deze waren slechts tijdelijk en herstelden daarna.

Conclusie

De studie toonde aan dat tolebrutinib aan 60mg per dag het aantal nieuwe contrastcapterende letsels en nieuwe/vergrotende letsels al na 12 weken kon verminderen. Hoewel dit een korte studie was, zijn deze resultaten vergelijkbaar met huidige hoog-efficiënte medicatie die nu wordt gebruikt bij MS. Ook de bijwerkingen waren mild en leidden niet tot het stopzetten van de studie. Deze studie ondersteunt de verdere ontwikkeling van tolebrutinib bij MS.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge

Metformine: een oud medicijn als nieuwe behandeling voor MS?

Gallega officinalis (Franse lelie, vlinderbloemfamilie)

Nood aan nieuwe behandelingen voor progressieve MS

Er zijn veel medicijnen beschikbaar om mensen met relapsing remitting MS te behandelen, maar in de behandeling van mensen met progressieve MS schieten we tekort.

Een van de manieren om op zoek te gaan naar mogelijk nieuwe behandelingen, voordat ze bij mensen met MS onderzocht worden, is het onderzoeken van bestaande medicijnen, waar geen patent meer op rust. Deze worden dan getest in het lab of bij proefdieren. Dit noemt men in het Engels: 'drug repurposing' , vrij vertaald als 'een nieuwe indicatie zoeken voor een reeds beschikbaar medicijn'. Het UK MS Society's expert consortium for progressive MS clinical trials, is samengekomen en heeft vertrekkende van een lijst met 55 mogelijke behandelingen, 4 middelen weerhouden om zeer snel in klinische studies bij mensen met progressieve MS te onderzoeken: R-α-liponzuur, metformine, de combinatie van metformine en R-α-liponzuur en niacine [1].

In dit stuk ga ik graag verder in op de effecten van metformine op onderliggende ziektemechanismen bij progressieve MS in preklinisch onderzoek. Metformine wordt gemaakt vanuit guanidine, dat gewonnen wordt uit de Gallega officinalis of Franse lelie. Metformine wordt al tientallen jaren gebruikt bij de behandeling van suikerziekte (diabetes mellitus type 2).

Effecten van metformine in preklinisch onderzoek

Verschillende preklinische studies (in proefbuizen en in diermodellen van MS) hebben aangetoond dat metformine zowel ontstekingsremmende, zenuwbeschermende als remyeliniserende eigenschappen bezit.

Eén van de studies die de aandacht voor het gebruik van metformine als behandeling bij MS recent versterkt heeft, werd uitgevoerd door Neumann et al [2]. Het is bekend dat progressie bij MS een leeftijdsgebonden fenomeen is. Eén van de mogelijke verklaringen daarvoor is dat herstel van myeline veel minder goed verloopt, vertraagt of zelfs helemaal niet meer plaatsvindt als gevolg van het verouderingsproces. Hierdoor komt het axon (de zenuwuitloper) bloot te liggen en wordt deze gevoelig voor beschadiging en kan afsterven. Tot op heden is dit proces onomkeerbaar. Het vooraf beletten van deze beschadiging is dus een belangrijke doelstelling. In chronische MS letsels zijn er vrijwel geen OPC (oligodendrocyt precursor cellen, de voorloper cellen van de myeline vormende cellen) of OPC die omgevormd zijn tot oligodendrocyten, de myeline vormende cellen. Alleen het aantal OPC vergroten bij oudere proefdieren leidt echter niet tot verhoogde aanmaak van myeline.
In het onderzoek van Neumann et al. werd bij proefdieren ontdekt dat ouder wordende OPC niet meer gevoelig zijn voor signalen om zich om te vormen tot oligodendrocyten. Dit leeftijdsgebonden effect konden ze omkeren door het toedienen van metformine, waardoor de OPC wel veranderden in oligodendrocyten die myeline aanmaakten (zie figuur 1). Verder zorgt metformine in proefdieren ook voor een vermindering van de ontsteking in het centraal zenuwstelsel door het afremmen van ontstekingscellen en het verminderen van de celsignalen voor aanmaak van ontstekingsbevorderende eiwitten (cytokines) .
Men voerde verschillende experimenten uit die het bewijs hiervoor leverden.

Ten eerste bracht men OPC van jonge en van oude ratten in kweek. Groeifactoren die zorgen voor omvorming van OPC naar oligodendrocyten waren uit de kweekomgeving verwijderd. Uit dit experiment bleek dat 60% van de jonge OPC, maar slechts 20% van de oude OPC zich konden omvormen in myeline vormende oligodendrocyten. Vervolgens onderzocht men verschillende factoren die de omvorming kunnen beïnvloeden: al deze factoren werkten goed bij de jonge OPC, maar niet bij de oude OPC. Echter, als oude OPC langdurig in kweek gebracht werden, konden ze zich nog wel omvormen tot oligodendrocyten: het proces van omvorming was dus ook vertraagd in oude OPC.

In een volgend experiment onderzocht men kenmerken van de oude en jonge OPC. Hierbij ontdekte men dat oude OPC hun karakteristieke stamcelhandtekening verliezen. Verschillende cellulaire mechanismen die een rol spelen in veroudering spelen een rol in de afname van de capaciteit om oude OPC om te vormen tot oligodendrocyten.

Vervolgens onderzocht men interventies om het verouderingsproces om te keren. Een daarvan is vasten. Men onderzocht het effect op remyelinisatie, van om de dag vasten bij oudere ratten en vergeleek dit met ratten die een normaal voedingspatroon hadden. Men diende een middel toe aan de ratten dat leidde tot demyelinisatie. Vervolgens onderzocht men in welke mate er opnieuw myeline-aanmaak plaats vond. Hierbij zag men dat in de groep ratten die gevast hadden, er quasi volledig herstel optrad van myeline, terwijl er bij de groep ratten die een normaal voedingspatroon hadden, er slechts aan de rand van het letsel reparatie van myeline plaats vond. Men vond 2 maal zo veel oligodendrocyten terug in de letsels van de dieren die op dieet gezet waren. Ook vond men dat myeline-afval beter verwijderd werd in de dieren op dieet.

Omdat vasten niet eenvoudig te vertalen is naar de klinische praktijk, probeerde men de effecten na te bootsen met metformine. Men stelde vast in experimenten bij ratten dat metformine een bevorderend effect had op de omvormingscapaciteit van oudere OPC tot oligodendrocyten, dat vergelijkbaar was met dieren op dieet. Een mogelijk onderliggend mechanisme dat vooropgesteld werd is het verbeteren van de functie van de mitochondrieën (energie fabriekjes van de cellen).

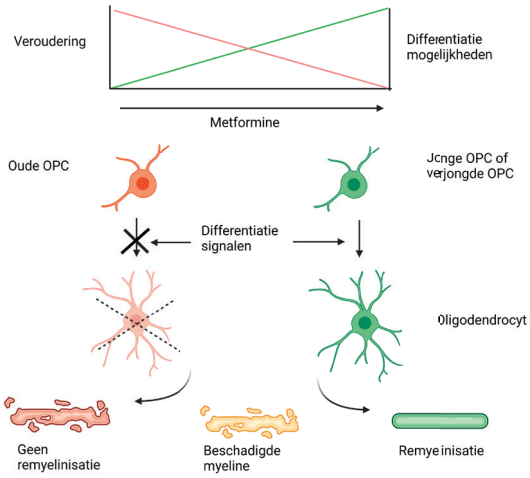
Conclusie

Metformine lijkt op basis van deze preklinische onderzoeken veelbelovend als behandeling voor progressieve MS. Het pad naar klinische studies ligt open.

Prof. dr. Barbara Willekens

Referenties:

1. *Cunniffe, N., et al., Systematic approach to selecting licensed drugs for repurposing in the treatment of progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021. 92(3): p. 295-302.*
2. *Neumann, B., et al., Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells. Cell Stem Cell, 2019. 25(4): p. 473-485.e8.*



Figuur 1 Effect van veroudering en gebruik van metformine op myelinevorming vanuit voorlopercellen. Naar Neumann et al [1].
OPC= Oligodendrocyt precursor cel.
Tijdens veroudering worden OPC minder of niet gevoelig voor signalen die leiden tot omvorming in oligodendrocyten, myelinevormende cellen in het centraal zenuwstelsel. Hierdoor zal bij veroudering, de beschadigde myeline, niet meer goed kunnen herstellen. Jonge OPC of verjongde OPC kunnen zich wel omvormen tot myeline vormende oligodendrocyten. Metformine kan voor dit verjongingseffect zorgen.

1. *Neumann, B., et al., Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells. Cell Stem Cell, 2019. 25(4): p. 473-485.*

Veiligheid en doeltreffendheid van Bexaroteen bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose.

ARTICLES| VOLUME 20, ISSUE 9, P709-720, SEPTEMBER 01, 2021

Safety and efficacy of bexarotene in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CCMR One): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2a study

*J William L Brown, PhD **

Published:September, 2021

Inleiding

Myeline is de isolerende laag rond de zenuwvezels die de geleiding van zenuwimpulsen versnelt. Progressieve achteruitgang in MS treedt op door beschadiging van zenuwvezels ten gevolge van het verlies van myeline. De retinoïde X receptor heeft een gunstige invloed op de oligodendrocyt uitrijping, betrokken bij aanmaak en herstel van myeline. Blokkeren van de gamma-vorm van de retinoïde X receptor verhindert de uitrijping van oligodendrocyten. De retinoïde X receptor gamma agonist (stimulator van de receptor) bevordert myelineherstel bij dieren. Bexaroteen is een stimulator van zowel de alfa, bèta en gamma vorm van de retinoïde X receptor. Dit product wordt reeds gebruikt bij de behandeling van lymfeklierkanker.

Deze studie onderzoekt de veiligheid en werkzaamheid van Bexaroteen, een retinoïde X receptor agonist, op myelineherstel bij multipele sclerose.
Het is tot op vandaag niet zeker welk eindpunt moet gemeten worden in studies waar myelineherstellende medicatie wordt getest. Bepaalde MRI parameters, zoals de 'magnetisatie transfer ratio', komen overeen met myeline inhoud. Het effect van myeline-herstel op de functie van de oogzenuw kan worden vastgesteld door de VEP (visuele geëvoceerde potentiaal).

Beschrijving van de studie

In deze studie werden patiënten in 2 groepen verdeeld: een behandelde groep (Bexaroteen) en een controlegroep (placebo). De proefpersonen en onderzoekers wisten tijdens het verloop van de studie niet wie tot welke groep behoorde.

Deelnemers waren patiënten met relapsing remitting MS, uit 2 centra in het Verenigd Koninkrijk (Cambridge en Edinburgh). Ze waren tussen 18 en 50 jaar oud en werden behandeld met dimethylfumaraat (Tecfidera) gedurende minstens 6 maanden. Tecfidera werd tijdens het verloop van de studie verdergezet. Deelnemers werden dagelijks behandeld met orale Bexaroteen (300mg/m2 lichaamsoppervlakte) of met placebo gedurende 6 maand. Er werd een EDSS (gestandaardiseerd klinisch neurologisch onderzoek), MRI scan en een VEP uitgevoerd bij het begin van de studie en na 6 maanden, alsook bloedafnames bij elke studieraadpleging.

Het voornaamste onderzoeksdoel inzake veiligheid was het meten van het aantal bijwerkingen en het aantal patiënten die de behandeling Bexaroteen stopten. Het voornaamste onder-

zoeksdoel inzake doeltreffendheid was de meting van de verandering in gemiddelde 'magnetisatie transfer ratio' tussen het begin van de studie en na 6 maanden.

Resultaten

De studie liep tussen januari 2017 en mei 2019. Er namen 52 patiënten deel aan de studie, waarvan 26 Bexaroteen kregen en 26 placebo.

Patiënten die werden behandeld met Bexaroteen hadden duidelijk meer bijwerkingen (159 in totaal), in vergelijking met degene die placebo kregen (39 in totaal). Alle patiënten die met Bexaroteen behandeld werden, hadden minstens 1 bijwerking. Bijwerkingen waren schildklierlijden (bij alle 26 patiënten; geen bij placebo), te veel aan triglyceriden (vetten) in het bloed (bij 24 patienten; geen bij placebo), huiduitslag (bij 13 patienten; geen bij placebo) en een tekort aan een bepaald type witte bloedcellen (bij 10 patiënten; geen bij placebo). De behandeling werd gestopt door bijwerkingen bij 5 patiënten die Bexaroteen kregen en bij 2 patiënten die placebo kregen. Er trad slechts 1 ernstige bijwerking op tijdens de studie nl. een galblaasontsteking bij een patiënt behandeld met placebo. 3 maand na stop van de studie en de studiemedicatie waren bij alle patienten de schildklierwaarden, vetten en het aantal witte bloedcellen genormaliseerd.

De verandering in gemiddelde 'magnetisatie transfer ratio' was niet anders tussen de Bexaroteen groep en de placebo groep. Dit betekent dat het voornaamste onderzoeksdoel niet werd behaald met Bexaroteen.

Verdere analyse van de MRI en de VEP suggereerde dat Bexaroteen mogelijks een klein effect heeft op herstel van myeline, in sommige letsels. Deze studie toonde aan dat MS-letsels verschillen in hun mogelijkheid tot het herstellen van myeline bij stimulatie van de retinoïde X receptor. Er trad een groter herstel van myeline op bij letsels die meer verlies van myeline hadden in het begin van het onderzoek én bij letsels gelegen in de grijze stof.

Besluit

Het gebruik van Bexaroteen bij personen met MS wordt niet aangeraden. Bexaroteen wordt niet goed verdragen. Het onderzoeksdoel betreffende de doeltreffendheid van Bexaroteen op myelineherstel, een MRI parameter, werd niet behaald. Het effect van stimulatie van de retinoïde X receptor op myeline-herstel moet in verdere studies onderzocht worden.

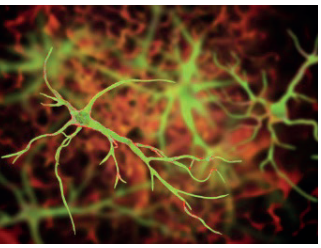
Dr. Nele Glibert
Neuroloog az groeninge Kortrijk – sjki Izegem

Ontdekking van een nieuwe populatie van astrocyten die hersenontsteking tegengaan. Een nieuwe link met het darmmicrobioom.

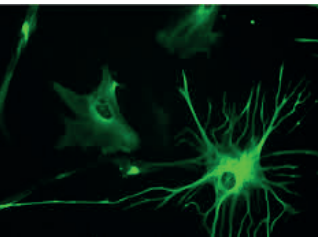
(Gut-licensed IFNγ+ NK cells drive LAMP1+TRAIL+ anti-inflammatory astrocytes. Liliana M. Sanmarco et al, Nature 2021 volume 590, pages 473–479.

Inleiding

Een nieuwe subset van astrocyten, waarvan lang werd gedacht dat ze enkel verantwoordelijk waren voor het leveren van voeding en ondersteuning aan de neuronen blijken nu ook een functie te hebben bij het verhinderen van hersenontsteking.



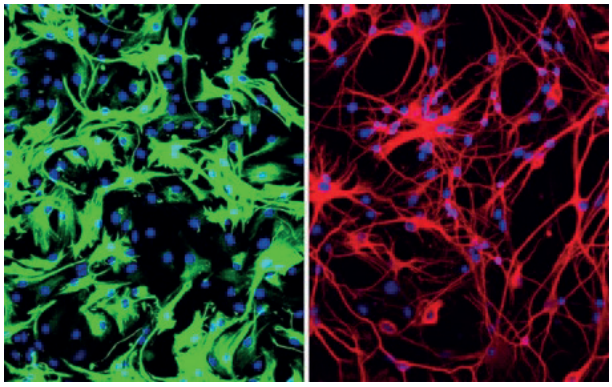
Astrocyten (figuur 1) zijn stervormige, vertakte cellen die zich in het weefsel van de hersenen bevinden. In een recente studie werd aangetoond dat deze astrocyten de vernietiging van inflammatoire immuun-T-cellen bevordert. Uit de resultaten van deze studie bleek tevens dat de ontstekingsremmende activiteit van deze astrocyten subpopulatie afhankelijk is van interferon-gamma (IFN γ), een eiwit dat immuun- en ontstekingsreacties controleert. IFNγ wordt geproduceerd door natural killer (NK)-cellen, een andere subset van immuuncellen (figuur 2). Interessant is dat de productie IFNγ door NK-cellen gecontroleerd wordt door het darmmicrobioom, een reeks bacteriën en microben die in het maag-darm kanaal leven. Daarmee wordt de link tussen het darmstelsel en aandoeningen in de hersenen andermaal gelegd.



Studie

De studie werd uitgevoerd in het Ann Romney Centrum voor neurologische ziekten van Brigham en het Women's Hospital in Boston (US). De bevindingen werden gerapporteerd in de studie, "Darm-gelicentieerde IFNγ + NK-cellen sturen LAMP1 + TRAIL + ontstekingsremmende astrocyten aan", gepubliceerd in het vermaarde tijdschrift Nature.

Astrocyten zijn de meest voorkomende celtypen die in de hersenen en het ruggenmerg worden aangetroffen. Wetenschappers geloofden lange tijd dat hun belangrijkste functie erin bestond ervoor te zorgen dat hersencellen gezond bleven door ze van voedingsstoffen te voorzien. Andere laboratoria vonden evenwel dat astrocyten ook neurodegeneratie en ontsteking in de hersenen kunnen bevorderen die leiden tot het ontstaan van verschillende neurologische aandoeningen. De nieuw ontdekte subpopulatie van astrocyten lijkt nu het tegenovergestelde te doen door ontsteking in het CZS te verhinderen.



De nieuw ontdekte astrocyten populatie bevindt zich dicht bij de hersenvliezen (het membraan dat de hersenen omsluit). Deze astrocyten brengen de eiwitten LAMP1 en TRAIL tot expressie (figuur 3). De LAMP 1+ en TRAIL+ astrocyten induceren de celdood van T-cellen en beperken zodoende de ontstekingen in het CZS. Om te bepalen welk mechanisme LAMP1 + TRAIL + astrocyten in de hersenen activeert, voerden de onderzoekers een reeks tests uit met behulp van verfijnde technieken voor gen- en eiwitanalyse. Zo ontdekten ze dat een bepaalde signaalmolecule, interferon-gamma genaamd (IFN γ), de TRAIL-expressie reguleert. Bovendien ontdekten ze dat het darmmicrobioom de expressie van (IFN γ) induceert in cellen. Deze IFN γ cellen circuleren door het lichaam en bereiken uiteindelijk de hersenvliezen, waar ze ontstekingsremmende activiteiten van astrocyten kunnen sturen.

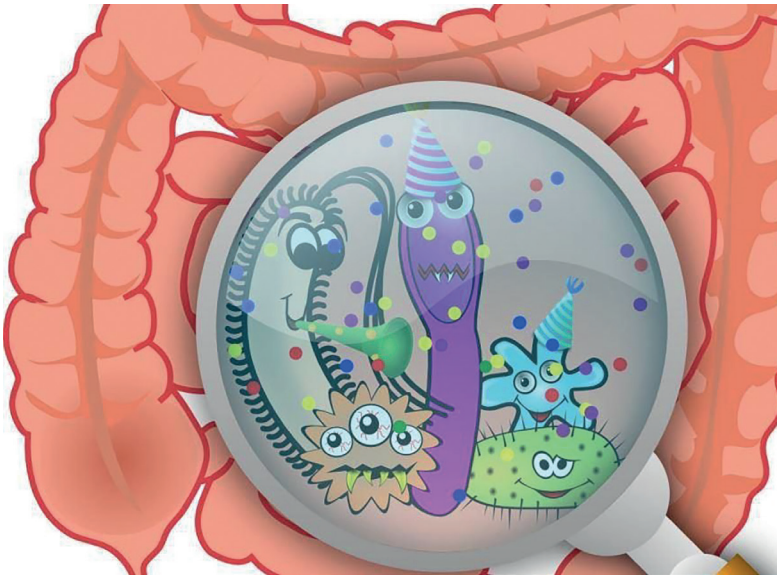
Het begrijpen van de mechanismen die de ontstekingsremmende functies van LAMP1 + TRAIL + astrocyten aansturen zou onderzoekers in staat kunnen stellen om therapeutische benaderingen te ontwikkelen om neurologische ziekten, zoals multiple sclerose, te bestrijden. Verder onderzoek naar levende probiotische micro-organismen die ontstekingsremmende activiteit van astrocyten kunnen reguleren is aan de gang. Recentere gegevens van het onderzoeksteam tonen bovendien aan dat ook bepaalde hersentumoren deze route gebruiken om de immuunrespons van het lichaam te omzeilen. De onderzoekers ontwikkelen daarom immunotherapieën voor kanker als remmers tegen de aanvallen van de tumoren.

Besluit:

Het vinden van microbioom - gestuurde ontstekingsremmende subgroepen van astrocyten is een belangrijke stap vooruit in het begrijpen en de regulering van ontsteking van het CZS (hersenen en ruggenmerg). Het is een heel nieuw mechanisme waarmee de darmen ontstekingen in het centrale zenuwstelsel kunnen regelen. Het kan tot nieuwe therapieën leiden voor neurologische aandoeningen zoals multiple sclerosis. Bovendien zou dit mechanisme eveneens kunnen bijdragen tot het beheersen van hersentumoren. Het wordt meer en meer duidelijk dat de darmflora belangrijk is bij veel neurologische ziekten.

Onderzoekers hopen dat door inzicht te krijgen in de mechanismen die astrocyten gebruiken om ontstekingen te bestrijden, ze nieuwe behandelingen kunnen ontwikkelen voor neurologische aandoeningen waarvan bekend is dat ze, zoals MS, CZS-ontsteking veroorzaken. De onderzoekers onderzoeken nu het potentieel van sommige probiotica die een rol kunnen spelen in de ontstekingsremmende werking van astrocyten.

Prof. dr. J. Debruyne
MS polikliniek
AZMM Gent



Microbioom

"Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" - een variant van MS, kortweg ook NMO genoemd - therapeutische nieuwigheden en moeilijke beslissingen rond therapie.

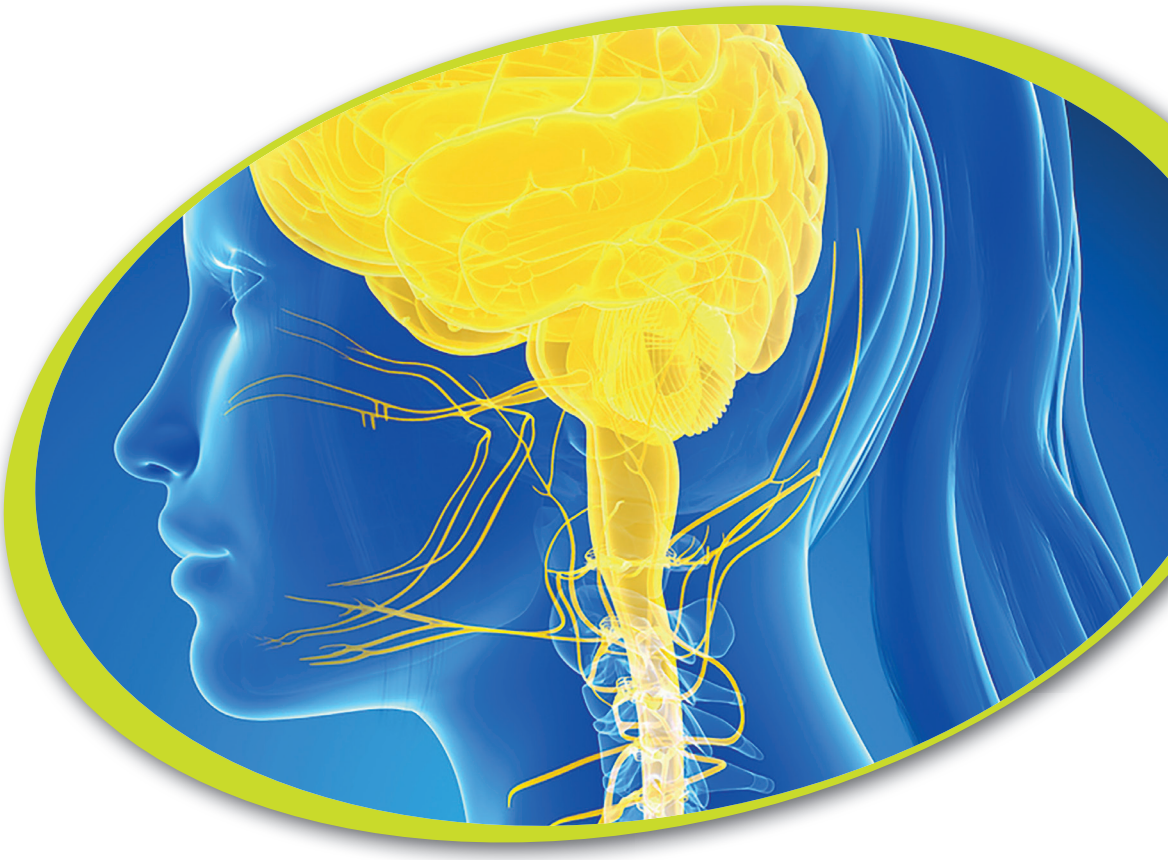
Voorwoord

Het tijdschrift "Annals of Neurology", het officiële journaal van de Amerikaanse vereniging voor neurologie, nodigt af en toe een deskundige uit om een nieuw aspect van een neurologische ziekte toe te lichten. Deze keer werd Hans-Peter Hartung, professor neurologie in Düsseldorf, gevraagd om over NMO te schrijven. Hij is ook verbonden aan het "Mind and Brain Centre" in Sydney en is medewerker van de dienst neurologie van de Universiteit Wenen. Wij vertaalden zijn artikel voor WOMS-info.

In 1894 beschreef Dr. Devic uit Lyon een patiënt met ernstige schade aan de oogzenuwen en aan het ruggenmerg. Vanaf die tijd werden meer gevallen beschreven en benoemd als ziekte van Devic. Zij werd beschouwd als een variant van MS. In de jaren '90 werden verschillen met MS beschreven voor wat betreft het klinisch beeld, de MRI beelden en de analyse van het hersenvocht. Toen in 2004 specifieke antistoffen werden gevonden tegen aquaporine-4 water kanaaltjes in hersencellen (astrocyten) van deze patiënten werd NMO stilaan beschouwd als een aparte ziekte. Onderzoekers vonden nog enkele andere aan MS verwante syndromen en vatten het geheel samen als "Neuromyelitis Spectrum Disorder". De aandoening is gekenmerkt door opflakkeringen met aanzienlijke invaliditeit, gevolgd door gedeeltelijk herstel. Er kunnen ernstige opflakkeringen en belangrijke beperkingen ontstaan hetgeen preventieve therapie nodig maakt.

De laatste jaren zijn heel wat aanwijzingen gevonden dat specifieke immuunafwijkingen een rol spelen bij het ontstaan en de evolutie van de ziekte. Hierdoor begint het mogelijk te worden om specifieke immuuninterventies op punt te stellen als behandeling. Vooral therapieën die CD19 positieve B cellen aanpakken of het interleukine-6 systeem onderbreken hebben een vermindering van opflakkeringen als gevolg. Bij NMO is het onderbreken of voorkomen van opflakkeringen van groot belang. De beperkingen en invaliditeit worden hierdoor minimaal gehouden, nog meer dan bij de klassieke MS.

Eculisumab, een antistof die stappen in het Complement systeem blokkeert, werd recent in een fase 3 studie onderzocht. Nadien volgde nog een extensie "open label" studie. Als belangrijkste verwikkeling werden infecties genoteerd bij 18 % van de Eculisumab groep. Er waren o.a. longontstekingen, urineweginfecties en sepsis. Een grote groep patiënten, 94,4 % bleef na 192 weken behandeling vrij van opflakkeringen. In de behandelde groep waren er 0,025 opflakkeringen per jaar en per persoon, in de niet behandelde groep was dit 0,35 opflakkeringen per jaar en per persoon. Er was een trend tot verbetering van EDSS en een trend tot verbetering van de kwaliteit van leven. 14 % van de behandelde personen konden hun bestaande immuno-suppressieve behandeling stoppen, 22,7% kon de dosis verminderen. MRI beeldvorming was in deze studie niet voorhanden.



Twee andere antistoffen tegen CD19, B-cellen, werden recent onderzocht Inebilizumab en Satralizumab. De klinische proeven waren anders van opzet en zijn daardoor moeilijk te vergelijken. Alle geteste antistoffen hadden een forse reductie van de opflakkeringen als gevolg; Eculizumab - 94%, Satralizumab - 62%, Inebilizumab - 73%. De inclusiecriteria en omstandigheden tijdens de proeven waren verschillend, dus de percentages zijn enkel richtinggevend. Vergelijken is dus moeilijk.

Binnen de NMO groep beginnen zich aparte groepen af te tekenen. Er is een Aquaporine-4 IgG negatieve groep die wel antistoffen heeft tegen MOG, een andere groep heeft deze antistoffen niet … Misschien moeten deze groepen apart behandeld worden. Voor gewone mensen is dit onderzoek soms moeilijk te volgen en zijn de details voor experten.

Dit onderzoek illustreert dat er waarschijnlijk meerdere behandelopties zijn bij NMO. Ook het belang van blijvende inspanningen om de behandeling van MS steeds meer te optimaliseren en efficiënter te maken wordt hier duidelijk.

Dr. Robert Medaer
Centrum voor Neurologie, Hasselt.

Bron: "Neuromylitis Optica Spectrum Disorder: Therapeutic Innovations and Complex Decision-Making" P.H. Hartung, Ann Neurol 2021; 1084-1087

Darmbacteriën bij progressieve Multiple Sclerose

Inleiding

Deze studie onderzocht de darmbacteriën (darmmicrobioom) bij progressieve multiple sclerose en hoe er een relatie kan zijn met het klinisch verloop.

MS is een autoimmuun aandoening die gevoelig is voor omgevingsfactoren en die voorkomt bij mensen die hiervoor een genetische aanleg hebben. Een van de moeilijkste aspecten van de ziekte is de overgang van "relapsing remitting" MS (RRMS) naar de progressieve vorm. Progressieve MS is moeilijker te behandelen en is geassocieerd met meer fysische problemen, met meer moeheid en meer depressie. Een betere kennis van de factoren die bijdragen tot de overgang naar progressie is dus van groot praktisch belang.

Het darm microbioom telt biljoenen organismen die het neurologisch functioneren kunnen beïnvloeden door het immuunsysteem te veranderen. Verkeer van darm naar hersenen, het produceren van actieve metabolieten, het veranderen van signaal "pathways" en het prikkelen van zenuwen die naar de hersenen gaan, kunnen een rol spelen. Er gebeurde reeds heel wat onderzoek. Bekend is dat bij proefdieren bij wie de darm helemaal gesteriliseerd werd, geen EAE (proefdiermodel voor MS) kan uitgelokt worden. Toevoegen van sommigen bacteriën die T-cellen reguleren kunnen EAE verbeteren, omgekeerd kunnen andere bacteriën het ziekteverloop verslechteren.

Verschillende laboratoria, ook in België, toonden aan dat microbiota zoals "Akkermansia" meer aanwezig zijn in de darm van personen met RRMS; andere bacteriën, zoals butyrate producerende bacteriën zijn dan weer minder aanwezig. Bij RRMS is ondertussen aangetoond dat microbiota een belangrijke rol spelen bij het ziekteverloop. Veranderingen aanbrengen in het darmmicrobioom zou therapeutische mogelijkheden kunnen inhouden. Bij progressieve MS is het microbioom veel minder onderzocht, dit artikel meldt wel een dergelijk onderzoek.

Materialen en methode

Patiënten werden geslecteerd op basis van diagnose MS en op onderverdeling RRMS of progressieve MS. Alle deelnemers werden goed geïnformeerd en gaven toestemming.

Stoelgangstalen werden thuis afgenomen en verstuurd onder -80° C. Inclusiecriteria waren een correcte diagnose van MS met subtype progressieve MS, zowel primair progressief als secundair progressief. Exclusiecriteria waren zwangerschap, geschiedenis van darmchirurgie, darmaandoeningen en gebruik van antibiotica drie maanden voor inclusie. Bij alle deelnemers werd een "quality of life" test afgenomen en een MRI onderzoek volgens wetenschappelijk protocol. De controlegroep bestond uit gezonde mensen die geen chronische infectie of ontsteking hadden en geografisch en genetisch ongeveer gelijk waren aan de onderzochte groep.

Microbioomanalyse gebeurde volgens de gebruikelijke methode aan de Harvard University. De nieuwste statische modellen werden toegepast. Om bacteriën te vinden die gelinkt konden worden met beperkingen (EDSS), met MRI data en met kwaliteit van het leven, werden specifieke statistische methoden (Spearman correlaties) uitgevoerd.

De isolatie en identificatie van de Akkermansia bacteriën wordt in extenso beschreven. De invloed van Akkermansia bacteriën op proefdieren met EAE wordt voorbereid evenals hun effect op de T-cellen bij deze proefdieren.

Resultaten

De darmbacteriën van 40 gezonde controles werden vergeleken met die van 199 mensen met RRMS en met 44 mensen met progressieve MS. Uit het onderzoek bleek dat mensen met RRMS andere bacteriën in hun darm hebben dan mensen met progressieve MS. Bij progressieve MS bleken er unieke veranderingen te zijn bij de volgende bacteriën: Enterobacteriacea, Rumenococcacea en Clostridiacea. Sommige bacteriën kwamen bij progressieve MS veel minder voor zoals de Dorea longicatena, de Anaerococus vaginalis en de Blautica faecis.Mensen met MS, met een RR of progressief verloop, hadden beiden verschillen met de controlegroep. Het ging om de bacteriën Akkermansia, Clostridium boltea, Dorea formicigenerans en sommige Blautia. Een recent ontdekte bacterie, Ruthenibacterium lactatiformans, was sterk verhoogd bij alle MS gevallen vergeleken met de controles.In de studie werd ook nagegaan of externe factoren als gewicht, ziektestatus, ras en geslacht invloed hadden op het microbioom. De ziektestatus bleek de grootste invloed te hebben op het microbioom. De studie vermeldt in detail welke bacteriën een rol spelen.

Behandeling met DMT (disease modifying therapy), d.w.z. de huidige behandeling voor MS, had weinig invloed op het darm microbioom. Sommige bacteriën waren geassocieerd met een hogere EDSS, andere waren dan weer meer aanwezig bij een rustig verloop van MS. Ernstige MRI afwijkingen waren geassocieerd met sommige bacteriën , andere dan weer met een eerder gunstige MRI. Sommige bacteriën waren geassocieerd met extreme moeheid, andere bacteriën hadden mogelijk een relatie met depressie en angsten.

Discussie

Dit onderzoek toont unieke veranderingen aan van het darmmicrobioom bij mensen met progressieve MS. Ook werden verschillen aangetoond in darmbacteriën tussen personen met MS - met opflakkeringen of progressief - en controles. Er werden ook, en dit is belangrijk, verbanden gevonden tussen het darmmicrobioom en klinische parameters en ook met de MRI resultaten. Dit betekent dat het darmmicrobioom een rol speelt in het ziekteproces. Het uittesten van specifieke bacteriën, zoals het toevoegen van Akkermansia aan darmbacteriën, als behandeling ligt nu voor de hand. Bij proefdieren, EAE muizen, gaf dit reeds bemoedigende resultaten. Uit eerdere studies blijkt dat het toevoegen van probiotica, zoals Lactobacillus, Bifidobacterium en sommige Streptococcus stammen, de anti-inflammatoire immuniteit bij RRMS en ook bij controles bevordert. Meer nog, na het stoppen van de probiotica werd deze anti-inflammatoire activiteit behouden. In dit artikel worden specifieke bacteriën, waaronder Akkermansia, genoemd die een rol kunnen spelen bij de behandeling van MS.

Alhoewel nu aangetoond is dat het darmmicrobioom een belangrijke rol speelt bij MS, moet onthouden worden dat het mechanisme dat hierbij tussenkomt niet goed bekend is. Bij het onderzoek hiervan zijn er nog vele onbekende factoren en elementen die ons op een verkeerd spoor kunnen zetten.Het huidige onderzoek ondersteunt de mogelijkheid dat manipulatie van het darmmicrobioom in de toekomst zal gebruikt worden als behandeling voor progressieve MS.

Dr. Robert Medaer - neuroloog
Centrum voor Neurologie - Hasselt

Bron: "Gut Microbiome in Progressive MS" Laura M. Cox et al. ANN NEUROL 2021;89:1195-1211

Teva, your partner in MS

NPS-BE-00017/TevaPharmaBelgium/03.2021