WoMS INFO

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 40 | mei 2022

40 JAAR MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link mei 2022

INFO WoMS
Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 40 | mei 2022

in dit nummer

Voorwoord – Prof. dr. Bénédicte Dubois

4. Langzaam groter wordende letsels als voorspeller voor ziekteverslechtering bij MS
Prof. dr. Barbara Willekens

6. BMI als voorspellende factor voor activiteit en progressie bij deelnemers aan de BENEFIT studie
Prof. dr. Marie D'hooghe

8. Het effect van het SARS-CoV-2 vaccin bij MS-patiënten, behandeld met de verschillende MS-therapieën
Dr. C. Swinnen

10. Epstein-Barr virus en Multiple Sclerose
Prof. dr. Bénédicte Dubois

13. Hoe kan de toename van neurologische uitval bij personen met multiple sclerose verklaard worden?
Dr. Maarten Dewil

16. Het 'wearing-off' fenomeen bij MS patiënten behandeld met ocrelizumab
Dr. Melissa Cambron

18. De huidige status van neuroprotectieve en neuroregeneratieve strategieën in MS: een systematische review
Dr. Frederik Debruyne

20. De ontrafeling van het spectrum van cognitieve problemen bij Multiple Sclerose
Dr. Judith Derdelinckx

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

40 JAAR MS-Liga Vlaanderen VZW

Editoriaal

Beste Lezer,

In september 2002 rolde de eerste uitgave van WOMS Info van de pers. Gedurende 20 jaar zorgde een redactiecomité van 4 neurologen ervoor dat er tweemaal per jaar een nieuw exemplaar werd samengesteld met artikels die nieuwe wetenschappelijke inzichten op een voor de leek begrijpbare wijze weergeven. De tijd vliegt, en twee redacteurs gingen onlangs met welverdiende rust. Hierbij wil ik prof. Debruyne van UZ Gent, en dr. Medaer van Hasselt van harte danken om al die jaren hun schouders gezet te hebben onder dit initiatief, heel wat teksten geschreven te hebben, en collega's aangemoedigd te hebben om af en toe ook een bijdrage te leveren.

Graag verwelkom ik de collega's die hun functie zullen overnemen: dr. Willekens uit het UZ Antwerpen, en dr. Cambron uit AZ Sint-Jan te Brugge. Ik dank hen alvast voor hun engagement, en kijk er samen met dr. D'hooghe uit Melsbroek naar uit om WOMS Info de komende jaren vorm te geven met deze nieuw samengestelde redactieploeg.

U zal ook merken dat de nieuwe redactie zich heeft laten bijstaan door heel wat enthousiaste collega's, waarvoor onze hartelijke dank. Deze nieuwste uitgave van WOMS Info biedt u dan ook een gevarieerd aanbod aan artikels over heel wat verschillende aspecten van MS. Ik wens u veel leesplezier!

Prof. dr. Bénédicte Dubois,
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Langzaam groter wordende letsels als voorspeller voor ziekteverslechtering bij MS.

Slowly Expanding Lesions Predict 9-Year Multiple Sclerosis Disease Progression Paolo Preziosa, MD, PhD, Elisabetta Pagani, MSc, Alessandro Meani, MSc, Lucia Moiola, MD, Mariaemma Rodegher, MD, Massimo Filippi, MD, and Maria A. Rocca, MD Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022; 9:e1139. doi:10.1212/NXI.0000000000001139

Inleiding

Chronisch actieve ontstekingsletsels dragen bij aan de ziektezwaarte van MS. Of deze letsels een voorspeller zijn voor het lange-termijn ziekteverloop is nog onvoldoende gekend. Op hersenweefsel van overleden mensen met MS is aangetoond dat deze letsels bestaan uit een randje van cellen die veel ijzer bevatten (macrofagen en microglia) en een traag verlies van myeline en zenuwuitlopers. Recent zijn er MRI technieken ontwikkeld, die deze langzaam groter wordende letsels (SELs) kunnen aantonen bij mensen met MS tijdens het leven. Met meer geavanceerde MRI technieken kan de structuur in deze letsels in kaart gebracht worden: MTR of Magnetisatie Transfer Ratio.

De onderzoekers stelden zich de volgende vraag: Zijn het aantal, volume en microstructurele afwijkingen van SELs bij patiënten met relapsing-remitting MS (RRMS) geassocieerd met een groter risico op verslechtering en ontwikkeling van secundair progressieve MS (SPMS) na een mediane opvolging van 9 jaar?

Methoden

In deze studie hebben de onderzoekers een groep van 52 personen met MS, onder behandeling met fingolimod of natalizumab, onderzocht. Ze ondergingen een MRI scan op baseline, na 6, 12 en 24 maanden. Bij alle patiënten werd een opvolgvisite gepland, waarbij het aantal opflakkeringen en de EDSS bepaald werden evenals de evolutie naar SPMS. Bij elke MRI werden het aantal en volume van de SELs bepaald met behulp van T1 en T2 gewogen beelden evenals de MTR van de letsels.

Vervolgens analyseerden de onderzoekers de relatie tussen de aanwezigheid en eigenschappen van de SELs enerzijds en de ziekte-evolutie (ontwikkeling van SPMS en ziekteverslechtering, gemeten met EDSS) anderzijds. Hierbij werd rekening gehouden met andere gekende factoren met invloed op ziekte-evolutie, waaronder leeftijd, EDSS, behandeling, aan-of afwezigheid van aankleurende letsels, hersenvolume.

Resultaten

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedroeg 36.8 jaar en 58% van hen was vrouw. De gemiddelde ziekteduur was 9.8 jaar. De mediane EDSS score was 2.0. Na een opvolgingsduur van 9 jaar was 38% van de patiënten achteruitgegaan en had 25% van hen SPMS ontwikkeld.

Hogere EDSS score, hoger T2 letselvolume en lager hersenvolume op baseline hingen samen met verslechtering van EDSS na 9 jaar. De aanwezigheid van 4 of meer SELs, een grotere proportie SELs en een lagere MTR in de SELs hingen samen met verslechtering van de ziekte. Echter, tussen het totaal aantal en volume van SELs en achteruitgang op lange termijn werd geen verband aangetoond. Een lagere MTR op baseline stond in verband met evolutie naar SPMS.

Discussie en conclusie

De aanwezigheid van een grotere proportie SELs bij personen met RRMS kan mogelijk bijdragen aan de identificatie van een groep personen met MS die een verhoogd risico heeft op achteruitgang van de ziekte. Beperkingen van deze studie zijn het kleine aantal patiënten, de beperkte proportie die SPMS ontwikkelde en het feit dat patienten behandeld werden met ziekteremmende medicatie. Bovendien werd enkel de EDSS geëvalueerd en zijn er andere klinisch relevante uitkomsten zoals handfunctie, wandelfunctie en cognitie niet meegenomen in de analyse. Het ontbreken van een andere MRI techniek (SWI), die het ijzer-randje aan de SELs kan aantonen, is een laatste factor die de interpretatie van de bevindingen beperkt.

Verder onderzoek in grotere groepen patiënten en gecombineerd met andere MRI technieken is nodig om de waarde van de SELs als voorspellende factor voor ziekteverslechtering bij MS aan te tonen.

Dr. Barbara Willekens,
UZ Antwerpen

BMI als voorspellende factor voor activiteit en progressie bij deelnemers aan de BENEFIT studie.

In dit onderzoek werd nagegaan of obesitas, zoals in kaart gebracht via de Body Mass Index (BMI), kort na een klinisch geïsoleerde episode suggestief voor MS, een invloed heeft op het verdere ziekteverloop. De gegevens werden verzameld bij personen die deelnamen aan een studie met interferon-bèta 1b (de BENEFIT studie). De deelnemers werden gedurende 5 jaar klinisch en radiologisch gevolgd met als doel na te gaan of obesitas bij de eerste meting een voorspellende waarde heeft voor de ziekteactiviteit en vooruitzichten bij MS.

Inleiding

De BENEFIT studie onderzocht het effect van een behandeling met interferon-bèta 1b na een eerste episode suggestief voor MS. Na de 2 jaar durende gerandomiseerde, dubbelblind placebo-geconcroleerde studie, konden de placebo-behandelde deelnemers overschakelen naar interferon-bèta 1b. Alle deelnemers werden gevolgd over een periode van 60 maanden (5 jaar). De huidige studie onderzoekt of obesitas in verband kan gebracht worden met een snellere diagnose van MS, een hogere aanvalsfrequentie, een snellere neurologische achteruitgang, meer tekenen van ontstekingsactiviteit ter hoogte van de hersenen of meer hersenvolumeverlies in vergelijking met een normaal gewicht.

Methode

De onderzoekers analyseerden data van 464 personen die een eerste episode doormaakten suggestief voor MS. Bij de basismeting werd de BMI bepaald op basis van gewicht en lengte. Obesitas werd gedefinieerd als een BMI ≥ 30 kg/m^2 terwijl de personen met een normaal gewicht een BMI ≥ 18.5 en < 25kg/m^2 hadden. Het optreden van nieuwe aanvallen en het klinisch neurologisch onderzoek evenals de magnetische resonantie (MR) beelden van de hersenen werden op vaste tijdstippen geëvalueerd over 5 jaar tijd. De kans om van een klinisch geïsoleerde episode te evolueren naar een klinisch definitieve diagnose (via het optreden van een nieuwe aanval) of naar een radiologisch bevestigde diagnose (via de ontwikkeling van nieuwe letsels op de MR beelden van de hersenen), werd in kaart gebracht. Ook de jaarlijkse aanvalsfrequentie, het optreden van een al dan niet bevestigde achteruitgang met de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score en of er veranderingen in letsel- en hersenvolumes waren op de MR scans, werden opgevolgd. Er werd rekening gehouden met mogelijke verwarrende factoren zoals leeftijd. Een merker voor recente blootstelling aan rook werd eveneens nagegaan.

Resultaten

Er bleken 18 personen met ondergewicht, 271 personen met normaal gewicht, 119 personen met overgewicht en 57 personen met obesitas. Obese personen bleken 39% meer kans te hebben op een radiologisch bevestigde diagnose van MS dan personen met een normaal gewicht. Zij hadden ook een hogere aanvalsfrequentie (59% meer) dan de personen met een normaal gewicht. Obesitas werd niet geassocieerd aan een verhoogde kans op een klinisch bevestigde diagnose van MS, een bevestigde progressie van de EDSS score of uitkomsten op basis van de MR beeldvorming. Er was evenwel één uitzondering. Met verloop van 5 jaar namen de hersenvolumes van obese rokers duidelijk meer af dan de hersenvolumes van de rokers met een normaal gewicht.

Bespreking

De diagnose van een klinisch geïsoleerde episode, suggestief voor MS, werd tot enkele jaren geleden wel vaker gesteld. Volgens de recent aangepaste diagnostische criteria (2018) zou dit bij de meeste deelnemers wellicht overeenkomen met de diagnose MS.

Er zijn een aantal sterktes verbonden aan dit onderzoek. Het gaat over een opvolging van een groot aantal deelnemers die in de BENEFIT studie gestapt zijn na het doormaken van een klinisch geïsoleerde episode. Het behandelingsprotocol was gestandaardiseerd. De klinische en radiologische uitkomsten werden rigoureus bepaald over een periode van 5 jaar. Er werd rekening gehouden met mogelijk verwarrende factoren. Uiteraard zijn er ook beperkingen. De BMI werd enkel gemeten bij de start van de studie. Er werd geen rekening gehouden met BMI veranderingen in de loop van de studieperiode. Er waren ook geen gegevens over de rookstatus in het verleden, wel over cotinine, een biomerker voor recente blootstelling aan nicotine. Het ging vooral over blanke deelnemers. Er gebeurden veel analyses, die pas in een latere fase zijn aangevat. Deze analyses maakten geen deel uit van het aanvankelijk opzet van de BENEFIT studie.

Besluit

Obesitas wordt in verband gebracht met een snellere omschakeling naar de diagnose van MS op radiologische basis en met een hogere aanvalsfrequentie. Deze resultaten suggereren dat preventie en behandeling van obesitas MS-specifieke voordelen zou kunnen bieden bij personen met MS.

Bron
Escobar et al. 'Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT'.
Mult Scler. 2022 Jan 7;13524585211061861.
Prof Dr Marie D'hooghe Nationaal MS Centrum, Melsbroek
Center for Neurosciences (VUB)

Het effect van het SARS-CoV-2 vaccin bij MS-patiënten, behandeld met de verschillende MS-therapieën.

Naar: Effects of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies Sormai et al. EBioMedicine. 2021 Oct; 72: 103581.

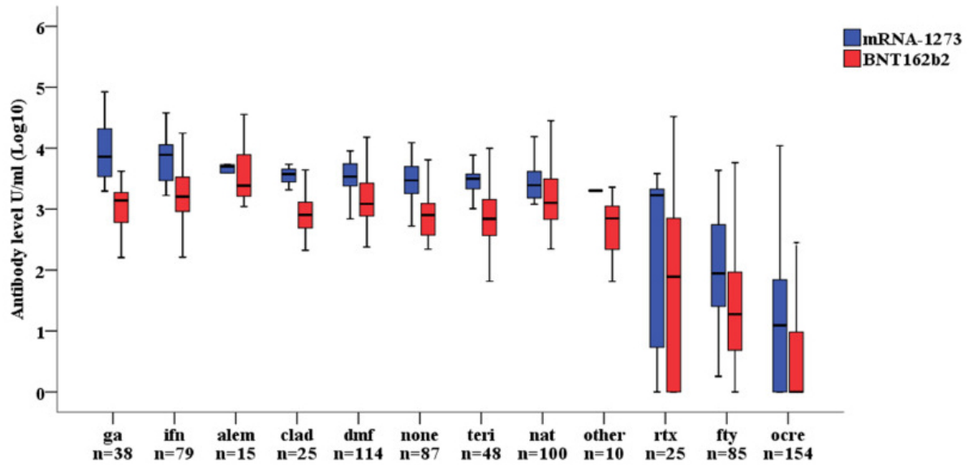
Inleiding

Gezien een MS behandeling een behandeling is die impact heeft op het immuunsysteem, kan men zich afvragen of het vaccin tegen Sars-CoV (Covid 19) even goed werkt bij MS-patiënten als bij gezonde personen.

Dit werd onderzocht bij een grote groep MS patienten door Prof. Maria Pia Sormani en haar collega's. Resultaten werden meegedeeld op het laatste ECTRIMS congres (internationaal MS-congres) en gepubliceerd in oktober 2021.

Studie

Prof. Sormani onderzocht bloedstalen van 780 MS-patiënten. Hiervoor deed zij een prospectieve studie in 35 verschillende Italiaanse ziekenhuizen. Het grote merendeel van de patiënten werd behandeld met de verschillende MS-therapieën. Een kleine minderheid van 87 patiënten kreeg geen MS-behandeling.
Een bloedafname gebeurde bij al deze mensen voor de eerste dosis van het vaccin en 4 weken na de tweede dosis. De patiënten kregen ofwel het Moderna- ofwel het Pfizer/ BioNtech vaccin.



De grafiek toont het antistofgehalte na vaccinatie bij de verschillende MS-behandelingen. Er is een normale hoeveelheid antistoffen bij alle behandelingen behalve bij rituximab (rtx), fingolimod (fty) en ocrelizuma (ocre).

De resultaten toonden dat MS-patiënten met verschillende behandelingen normale hoeveelheden antistoffen op de vaccins ontwikkelden (zie grafiek).

Echter, patiënten die behandeld worden met antistoffen tegen de CD20 witte bloedcellen, maken minder antistoffen dan de onbehandelde MS-patiënten. De CD20 witte bloedcellen staan in voor de afweerreactie, die het immuunsysteem aanmaakt na contact met virussen, bacteriën en dus ook vaccins. Bij patiënten, die behandeld worden met ocrelizumab (Ocrevus) waren de antistoffen gemiddeld 201 maal lager dan bij de onbehandelde patiënten. Patiënten onder rituximabtherapie (Mabthera) hadden 20 maal minder antistoffen. Men zag wel dat deze patiënten meer antistoffen aanmaken des te langer hun MS-behandeling geleden was. Vanaf 143 dagen na de vorige behandeling met ocrelizumab, zag men oplopende antistoffen.

Patiënten die fingolimod (Gilenya) gebruiken hadden 32 maal minder antistoffen. Patiënten die cladribine (Mavenclad) gebruikten, hadden normale aanmaak van antistoffen. Dergelijke bevindingen waren al in andere studies beschreven. Opvallend was echter dat de antistoffen veel hoger waren (3.25 x hoger) bij patiënten die het m-RNA 1273 vaccin van Moderna kregen dan bij patiënten die het BNT162b2vaccin van Pfizer/ BioNtech kregen.

Besluit:

Uit deze studie kunnen we concluderen dat een boostervaccin zinvol is bij patiënten met lage antistoftiters, dus vooral patiënten met anti-CD 20 therapie. Het timen van het vaccin (liefst 4.5 tot 5 maanden na de vorige toediening) zorgt voor een hogere antistofaanmaak.

Als u vragen hebt over vaccins en uw MS behandeling, kan u altijd uw behandelend neuroloog contacteren.

Dr. C. Swinnen,
Heilig Hartziekenhuis Mol

Epstein-Barr virus en Multiple sclerose

Multiple sclerose (MS) is een chronische demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel. De onderliggende oorzaak van deze ziekte is niet gekend, maar er wordt al lang gedacht dat het Epstein-Barr virus (EBV) hierbij een rol zou kunnen spelen. Nochtans ontwikkelen de meeste personen die met dit virus besmet worden geen MS, en kon nooit op rechtstreekse wijze een oorzakelijk verband aangetoond worden tussen besmetting met EBV en het ontstaan van MS.
Door gebruik te maken van data van militairen in de Verenigde Staten die over 20 jaar werden verzameld, werd in dit artikel aangetoond dat infectie met EBV het risico op MS sterk verhoogt en dat EBV infectie de ontwikkeling van MS voorafgaat, wat een mogelijke rol van het EBV in het ontstaansmechanisme van MS suggereert.

Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centraal zenuwstel. Deze ontsteking wordt mogelijk uitgelokt door een virale infectie, waarbij reeds lang gedacht wordt aan EBV. EBV is een humaan herpesvirus dat na de infectie in latente vorm aanwezig blijft in de B-cellen van de gastheer. Een oorzakelijke rol van EBV in het ontstaansmechanisme van MS wordt ondersteund door het verhoogde risico op MS na doormaken van klierkoorts, een verhoogd gehalte aan antistoffen tegen EBV, en door de aanwezigheid van EBV in gedemyeliniseerde letsels bij MS. Een echt bewijs van oorzakelijk verband kon tot nu toe echter niet geleverd worden.

Een causaal verband impliceert dat personen die MS kregen na doormaken van een EBV infectie, geen MS zouden gekregen hebben indien zij niet besmet waren geweest met EBV. Een interessante manier om dit te onderzoeken is de longitudinale opvolging van het ontstaan van MS in een groep EBV-negatieve personen, van wie sommige tijdens de opvolging besmet raakten met EBV en anderen niet.

Methode

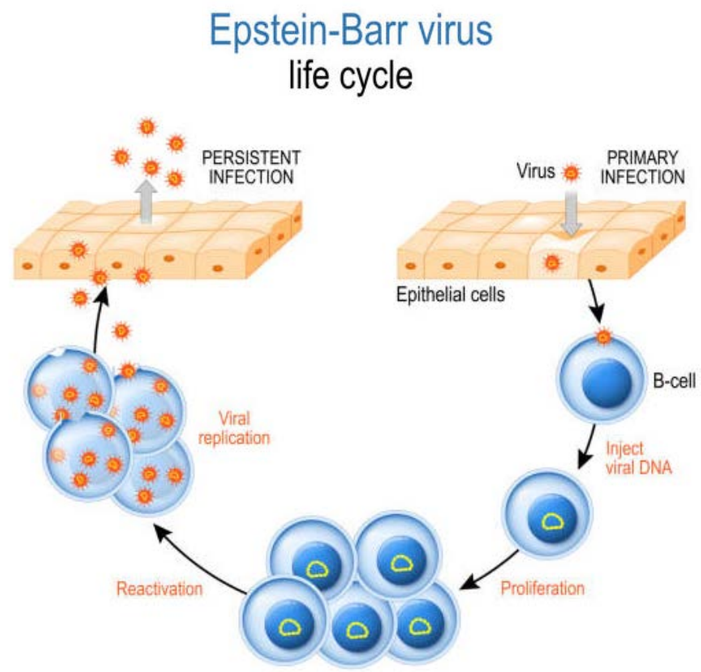
Een dergelijke groep personen werd gevonden in een 20-jaar durende samenwerking met het Amerikaans leger. Tussen 1993 en 2013 werden 10 miljoen Amerikaanse soldaten vanaf het begin van hun legerdienst en verder om de 2 jaar gescreend op HIV in het kader van hun legerdienst. Op de resten van deze stalen konden bijkomende bepalingen gebeuren, oa nakijken of zij al dan niet besmet waren met EBV.

Resultaten

In deze groep werd vastgesteld dat 5.3% van de militairen EBV-negatief waren bij de eerste test. 955 personen kregen MS in de loop van de opvolging, en bij deze personen werden tot 3 bloedstalen geanalyseerd: het staal dat genomen werd bij de start van de legerdienst, het staal dat de MS diagnose voorafging, en een staal tussenin. Er werd vergeleken met 2 willekeurig gekozen personen die geen MS kregen, maar wel dezelfde leeftijd hadden, hetzelfde geslacht, data van bloedafname,… Op die manier werden 801 personen met MS onderzocht en 1566 controles. Diegenen die MS ontwikkelden deden dat na een mediane tijd van 10 jaar na de eerste staalafname. Van de 801 militairen die MS kregen bleek slechts 1 EBV-negatief in het laatste staal. Bij de start waren 35 personen met MS en 107 controlepersonen EBV-negatief. Van deze 35 werden er 34 EBV-positief tijdens de opvolging, en voor het ontwikkelen van MS. Dit betekent dat bij de personen die MS ontwikkelden 97% EBV opliep in de jaren ervoor, terwijl dat bij de controlepersonen slechts 57% was.

Als bijkomende controle werd ook onderzocht of een ander virus een gelijkaardige invloed kon hebben. Men bestudeerde antilichamen tegen het cytomegalovirus (CMV), eveneens een herpesvirus dat via speeksel wordt overgedragen. Personen die bij de start van de legerdienst CMV-negatief waren werden in eenzelfde mate CMV-positief indien ze MS ontwikkelden en indien dat niet gebeurde. Dit wijst er dus op dat CMV geen rol speelt in het ontwikkelen van MS, en dat het oorzakelijke verband tussen een virale infectie en het optreden van MS zich enkel voordoet bij EBV.

Er wordt aangenomen dat de ziekteverwekkende mechanismen bij MS al meerdere jaren voor het optreden van de eerste symptomen starten. De concentraties van neurofilament lichte keten in het bloed (sNfL) wijzen op beschadiging en aftakeling van zenuwcellen. Een toename van deze concentratie wordt beschouwd als een gevoelige merker voor zenuwbeschadiging in MS. Om beter inzicht te krijgen in de rol van EBV in het ontwikkelen van MS werd in de stalen van de Amerikaanse militairen ook sNfL bepaald. Het is immers geweten dat de concentratie sNfL bij MS al toeneemt 6 jaar voor het optreden van de eerste klinische symptomen. In de studie werd vastgesteld dat sNfL in militairen die bij het begin van de legerdienst EBV-negatief waren en tijdens de studie MS ontwikkelden, voor en tijdens de EBV-besmetting gelijk waren aan deze van militairen die geen MS kregen, maar dat deze toenamen na de EBV-besmetting. Dit laat toe te besluiten dat er in



Deze figuur geeft de levenscyclus weer van EBV. Na een oorspronkelijke besmetting, waarbij het virus zich vermenigvuldigt en ziekte (klierkoorts) veroorzaakt, blijft het virus in latente vorm aanwezig in de B-cellen van de gastheer. Van daaruit is reactivatie mogelijk.

personen die later MS kregen geen tekens van zenuwbeschadiging waren voor de besmetting met EBV, en dat het dus de EBV-infectie is die het proces in gang zet.

Toekomstperspectief

De vaststelling dat EBV een belangrijke oorzakelijke rol speelt in de ontwikkeling van MS biedt perspectieven voor de preventie en behandeling van MS. Theoretisch zou een vaccin tegen EBV, dat dus besmetting met EBV voorkomt, de ontwikkeling van MS kunnen voorkomen. Daarnaast bieden ook behandelingen die zich richten tegen de B-lymfocyten perspectieven, aangezien deze B-cellen belangrijk zijn bij het latent aanwezig blijven van het EBV in het lichaam na de oorspronkelijke besmetting. Dit zijn hoopgevende elementen, maar het bewijs moet uiteraard eerst nog geleverd worden.

Besluit

In deze studie wordt de hypothese onderzocht dat MS veroorzaakt wordt door het Epstein-Barr virus in een cohorte van meer dan 10 miljoen jongvolwassenen die hun legerdienst deden in de Verenigde Staten, en van wie 955 de diagnose MS kregen tijdens de legerdienst. Het risico op MS nam toe met een factor 32 na besmetting met het EBV en werd niet beïnvloed door infectie met andere virussen. Het serumgehalte van lichte keten neurofilament, een biomerker voor degeneratie van zenuwcellen, was enkel verhoogd bij personen die EBV opliepen. Deze bevindingen kunnen niet verklaard worden door andere gekende risicofactoren voor MS, waardoor EBV als belangrijke oorzakelijke factor wordt aangewezen.

Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS,
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Bron: Bjornevik et al. Science. 2022; 375:296-301

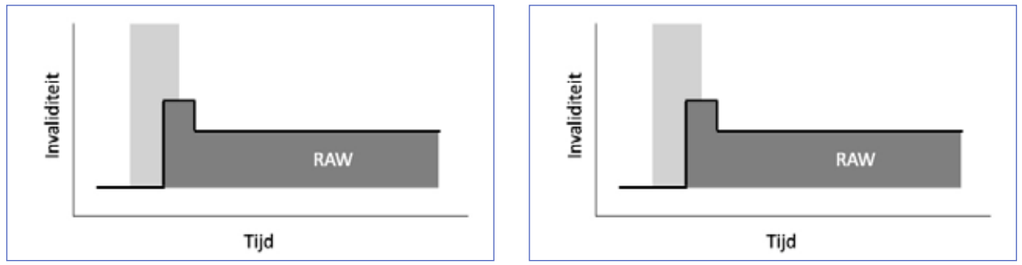
Hoe kan de toename van neurologische uitval bij personen met multiple sclerose verklaard worden?

Al jaren spreken neurologen over verschillende vormen van multiple sclerose (MS). We onderscheiden relapsing-remitting MS (RRMS), waarbij opflakkeringen van neurologische achteruitgang afgewissseld worden door periodes zonder opflakkeringen. Tijdens deze periodes blijft de neurologische toestand stabiel. Daarnaast zijn er nog secundair progressieve MS (SPMS) en primair progressieve MS (PPMS). Bij deze vormen van MS staan de opflakkeringen respectievelijk niet meer of helemaal niet op de voorgrond, maar is er een trage achteruitgang zonder duidelijk af te lijnen begin of einde.

Er werd altijd aangenomen dat bij personen met RRMS de klinische achteruitgang het gevolg was van de door de opflakkering (in het Engels wordt dit een relapse genoemd) veroorzaakte uitval. Dit noemen we **relapse associated worsening (RAW)**. Bij SPMS en PPMS werd de trage progressieve achteruitgang geduid als toename van de invaliditeit onafhankelijk van de opflakkering. Dit noemen we **progression independent of relapse-activity (PIRA)** (Figuur 1).

Recent is dit strikte onderscheid op de helling komen te staan. In een recente studie van een Zwitserse groep onderzoekers (Kappos et al.) werd aangetoond dat de toename van invaliditeit tussen een groep mensen behandeld met een krachtig immuunmodulerend medicijn en een andere groep behandeld met een minder krachtig product, weinig verschilde. Dit kleine verschil was eens zo opvallend, omdat er een belangrijk voordeel was van het krachtigere medicijn op het onderdukken van nieuwe opflakkeringen in vergelijking met het minder krachtige. Er werd gesteld in deze studie dat dit verklaard kon worden door het feit dat zelfs bij mensen met RRMS reeds PIRA kan optreden en dat deze PIRA weinig of niet beïnvloed werd door de behandeling.

Om na te kijken of deze gegevens bevestigd konden worden, verzamelde de groep van Lublin de



Figuur 1: Twee mechanismen die bijdragen tot neurologische achteruitgang (donkergrijze balk) in multiple sclerose. RAW of relapse associated worsening is het gevolg van blijvende neurologische klachten aansluitend aan een opflakkering of relapse (lichtgrijze balk). Bij progression independent of relapse activity (PIRA) treedt de toenemende invaliditeit pas op geruime tijd na de aanval.

gegevens van verschillende grote MS-studies. Ze groepeerden op die manier informatie over meer dan 27.000 personen met MS. Ze kwamen hierbij tot een aantal belangrijke conclusies.

Ze stelden vast dat opflakkeringen zich vooral voordeden bij personen met RRMS. Dit bleken ook vaker jongere personen met een hogere ziekte-activiteit te zijn. Tegen de verwachtingen in bleken deze opflakkeringen maar voor 50 % bij te dragen tot de toename van de neurologische achteruitgang. De overige toename van invaliditeit in deze groep bleek verklaard te worden door een tragere achtertuitgang die niet gerelateerd was aan de opflakkering.

Ook bij de groep van personen met SPMS en in mindere mate bij de groep van personen PPMS werden er nog steeds opflakkeringen gezien. Deze opflakkeringen droegen bij deze twee groepen maar in beperkte mate bij tot de verdere neurologische achteruitgang. Uit deze vaststellingen besloten de auteurs van deze studie dat het onderscheid tussen RRMS, SPMS en PPMS misschien niet zo zwart/wit moet gezien worden als tot nu toe werd aangenomen. Verder benadrukken deze resultaten ook het feit dat reeds vroeg in het ziekteverloop PIRA en dus progressie een rol speelt in het ziekteverloop.

In een tweede deel van de studie keken de auteurs na wat het effect was van de immuunmodulerende behandelingen op zowel relapse-activiteit als op PIRA. Ze stelden vast dat een efficiënte therapie, zeker bij personen met RRMS, resulteerde in een duidelijke afname van het aantal aanvallen, maar ook in een vermindering van het aantal personen dat toenemende invaliditeit ervaarde. Tot hun verrassing bleek echter dat bij de behandelde personen die een klinische achteruitgang ondervonden, een groter gedeelte verklaard werd door PIRA in plaats van door de opflakkering zelf (RAW). Hieruit besloten de onderzoekers dat reeds van bij het begin van MS er een onderliggend proces plaatsvindt dat niet of weinig beantwoordt aan de behandeling. Ze stelden daarnaast ook vast dat de kans op herstel na een opflakkering door een aantal factoren voorspeld kon worden. Bij oudere personen alsook bij mannen was de kans op herstel na een opflakkering lager. Ook de neurologische uitval voorafgaandelijk aan de relapse had een voorspellende waarde, waarbij mensen met een ernstigere vorm van de ziekte moeilijker recupereerden. Hieruit concludeerden de wetenschappers dat voorafgaandelijke hogere ziekte-activiteit de herstelmogelijkheden van het hersenweefsel kan verminderen.

Tot slot kon de groep van Lublin in deze grote databank vaststellen dat het gemiddeld ongeveer 9 jaar duurt voor onbehandelde patiënten van minimale uitval (EDSS 1) tot betekenisvolle beperkingen (EDSS 4) evolueren. Een verdere evolutie naar de nood aan een loophulpmiddel (EDSS 6) bedroeg in deze groep bijna 19 jaar. Bij personen die behandeld werden met immuunmodulatie kon deze evolutie met respectievelijk 3.5 en 1.4 jaar vertraagd worden. Uit deze vaststellingen werd het besluit getrokken dat vooral in de vroegere stadia van de ziekte een behandeling het meeste effect oplevert.

Samenvattend besloten de auteurs dat de relapsen wel degelijk bijdragen tot de toename van de invaliditeit tijdens het verloop van multiple sclerose. Ze onderstreepten daarbij wel dat het niet het enige mechanisme is dat van belang is. Ook PIRA speelt een belangrijke rol en blijkt veel vroeger in het ziekteverloop mee te spelen dan tot op heden aangenomen werd.

Het belang van deze studie zit in het feit dat ze bijkomende klinische bewijzen oplevert voor hetgeen er vanuit meer fundamenteel wetenschappelijk onderzoek de laatste tijd wat naar voor wordt geschoven. Multiple sclerose is een ziekte waarbij er een belangrijke rol is weggelegd voor de ontstekingscomponent met witte bloedcellen die het myeline aanvallen. Het is deze component die met onze huidige behandelingen zeer efficient kan aangepakt worden. De laatste jaren wordt er ook meer aandacht besteed aan een ander type cellen dat in de hersenen aanwezig is en de zenuwcellen ondersteunt, namelijk de microgliale cellen. We vermoeden dat deze steuncellen vrij vroeg in het ziekteverloop 'gefrustreerd' geraken. Hierdoor gaan ze geen hulp meer bieden aan de zenuwcellen, maar beginnen ze zelf schadelijke stoffen vrij te zetten die de zenuwen verder kunnen beschadigen. Er wordt vermoed dat het deze cellen zijn die mee verantwoordelijk zijn voor hetgeen we in de klinische praktijk PIRA noemen. Er worden dan ook momenteel medicijnen ontwikkeld met als doel deze microgliale cellen te beïnvloeden. De toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of hiermee het proces van PIRA vroegtijdig afgeremd kan worden.

Dr. Maarten Dewil,
Imeldaziekenhuis Bonheiden

Referenties

Kappos et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA Neurol. Sep 1 2020; 77(9):1132-1140

Lublin et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain Feb 1 2022; Online ahead of publication

Het ‘wearing-off’ fenomeen bij MS patiënten behandeld met ocrelizumab aka ‘the crap-gap’.

Referentie: The wearing-off phenomenon of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. A.A. Toorop , Z.Y.G.J. van Lierop , E.M.M. Strijbis , C.E. Teunissen , F. Barkhof , B.M. J. Uitdehaag, Z.L.E. van Kempen, J. Killestein.Multiple Sclerosis and Related Disorders 57 (2022) 103364

Inleiding

Ocrelizumab is een infuusbehandeling die zowel bij relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) als bij primair progressieve multiple sclerose (PPMS) kan gebruikt worden. Het product zorgt ervoor dat een subtype van de witte bloedcellen, nl. de B-lymfocyten, grotendeels gedood worden. Patiënten die een infuusbehandeling krijgen, beschrijven soms een ‘wearing-off’ fenomeen waarbij ze een toename van hun MS gerelateerde symptomen ervaren naarmate ze bijna opnieuw een volgende toediening van hun behandeling nodig hebben. De klassieke symptomen die toenemen naarmate de tijd na het laatste infuus verstrijkt zijn vermoeidheid, concentratieproblemen, evenwichtsproblemen, kracht- en gevoelssymptomen die vaak verdwijnen in de uren tot dagen na de volgende toediening van de medicatie. Dit fenomeen komt bij 50-70% van de patiënten behandeld met natalizumab voor. Bij natalizumab werd een link gevonden tussen de bezetting van bepaalde receptoren maar een andere studie spreekt dat tegen en suggereert dat de body mass index (BMI) een voorspellende waarde heeft. De exacte oorzaak van dit fenomeen blijft dan ook onverklaard bij natalizumab behandelingen.

Tot nog toe werd het wearing-off fenomeen nog niet beschreven bij ocrelizumab. In deze studie werd de prevalentie en mogelijke verklaringen van dit fenomeen onderzocht bij MS patiënten behandeld met ocrelizumab.

Methodologie

De studie werd uitgevoerd in de MS centrum te Amsterdam. Patiënten werden geïncludeerd tussen mei 2020 en maart 2021. Deelnemers moesten gediagnosticeerd zijn met MS, minstens 1 jaar behandeling met ocrelizumab gehad hebben en Nederlands spreken. Omdat de studie werd uitgevoerd ten tijde van de covid19 pandemie werd in dit centrum het tijdstip van de volgende toediening van ocrelizumab bepaald op basis van een bloedafname waarbij het herstel van de B lymfocyten werd bekeken. Op het moment dat de B lymfocyten stegen tot > 10 cellen/µL, werd opnieuw ocrelizumab gegeven en dus niet standaard om de 24 weken. Met vragenlijsten werd er gepeild naar de MS gerelateerde symptomen en hun invloed op het psychische en fysische functioneren. Er werd uiteraard ook gepeild naar het wearing-off fenomeen aan de hand van een zelf ontworpen vragenlijst. De vragenlijsten werden afgenomen zowel voor het infuus als 2 weken na het infuus om te kijken of de klachten opklaarden. Verder werden ook de EDSS score, een MRI van de hersenen en bloedanalyses uitgevoerd.

Resultaten

In totaal 117 patiënten werden in de studie geïncludeerd die gemiddeld gezien om de 36 weken hun infuus met ocrelizumab (het moment van het infuus werd bepaald op basis van de bloedanalyse en dus niet standaard om de 24 weken, dit omwille van de covid19 pandemie). Van die 117 patiënten rapporteerden 71 (61%) last te hebben van het wearing-off fenomeen. Daarvan ervaarde 73% het maar af en toe, 17% regelmatig en 10% altijd. De meest gerapporteerde klachten waren vermoeidheid (62%), concentratie- en geheugenproblemen (42%), gevoelsklachten (39%), evenwichtsproblemen (38%) en daarnaast nog heel wat andere klachten. Bij 11% in de week voor het infuus, bij 49% 1-4 weken ervoor en bij 37% meer dan 4 weken voor het volgende ocrelizumab infuus. De BMI bij patiënten met een wearing-off fenomeen was hoger ivm patiënten zonder wearing-off fenomeen. Er leek geen duidelijke invloed te zijn van de duur/lengte van het interval tussen de twee ocrelizumab infusen op het ontwikkelen van het wearing-off fenomeen. Ook de resultaten van de EDSS, van de MRI van de hersenen of van de opflakkeringen leken dit fenomeen niet in de hand te werken. Ook de B lymfocyten in het bloed - het werkingsmechanisme van ocrelizumab - leek geen invloed te hebben op een evt. wearing-off fenomeen.

Na het ocrelizumab infuus verdween het wearing-off fenomeen direct (12,5%), in de eerste week (31,3%), na 1-2 weken (12,5%) of later (25%). Het wearing-off fenomeen leek ook negatief geassocieerd wel zowel de psychische als fysische score die verbeterde na het infuus.

Discussie

Deze studie kon geen immunologische verklaring vinden voor het optreden van het wearing-off fenomeen. De auteurs denken dat het fenomeen bij ocrelizumab niet komt door een onvoldoende controle van de ziekte. Echter leek het fenomeen wel geassocieerd met een hogere BMI. De auteurs denken dat dit kan verklaard worden door het feit dat mensen met overgewicht, globaal meer ontsteking hebben in hun lichaam en meer geïnvalideerd zijn door MS. Omdat het fenomeen verdwijnt na het infuus is een andere hypothese ook dat het om een placebo effect gaat.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan, Brugge

De huidige status van neuroprotectieve en neuroregeneratieve strategieën in MS: een systematische review.

MS journal 2022, vol 28(1) 29-48

Inleiding

MS is een immuungemedieerde neurodegeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel. De neurodegeneratie wordt gekenmerkt door axonale schade (axon= de kern van zenuwen), demyelinisatie (verlies van myeline = de schil rond zenuwen) en verlies van oligodendrocyten (cellen die zorgen voor het myeliniseren van axonen). Demyelinisatie verstoort de geleiding van signalen over zenuwen. In chronische MS letsels zorgt langdurige demyelinisatie voor progressief axonaal verlies. Daarom is remyelinisatie (het herstellen van de myelineschil rond axonen) essentieel om de neurologische functies te herstellen bij MS.

De huidige behandelingen voor MS werken vooral immuunmodulerend en verminderen ontsteking en voorkomen opflakkeringen, maar hebben minder effect op de neurodegeneratie.

Deze systematische review geeft een overzicht van de recente ontwikkelingen van regeneratieve of hersteltherapieën, gericht op remyelinisatie en het stimuleren van oligodendrocyten.

Methode

Engelstalige studies, gepubliceerd tussen 1 januari 2014 en 16 januari 2020, werden in 3 databanken opgezocht en onafhankelijk beoordeeld door 2 onderzoekers. Het gaat om klinische studies (bij MS patiënten) maar vooral ook om preklinische studies (bij proefdieren).

Resultaten en discussie

221 studies werden uiteindelijk bestudeerd waarbij de verschillende soorten interventies en behandelingen in 8 klassen konden worden onderverdeeld.

Het gaat om :

1. Kleine moleculen zoals fingolimod (Gilenya®), dimethyl fumaraat (Tecfidera®), hormonen, vitaminen en plant- en kruidenextracten. De meeste studies onderzochten deze kleine moleculen en dan vooral fingolimod (Gilenya®), wat in preklinische modellen gunstige effecten toonde op het herstel en de integriteit van myeline, maar dit moet nog nauwkeuriger onderzocht worden. In diermodellen toonden dimethyl fumaraat (Tecfidera®) en laquinimod (nog niet op de markt) ook neuroprotectieve effecten.

2. Eiwitten zoals vb. antistoffen, peptiden, groeifactoren, … Wat betreft de antistoffen werd tot nu toe vooral opicinumab onderzocht (anti LINGO-1). Deze antistof gaf vooral bij neuritis optica (ontsteking van de oogzenuw) een verbetering.

3. Celtherapieën zoals stamceltransplantatie. Deze therapieën zijn veelbelovend om het herstel te stimuleren, zeker wat betreft neuronale of gliale precursorcellen. Maar deze cellen zijn het meest effectief als die in de hersenen in de buurt van MS lesies worden aangebracht, wat enkel kan via chirurgie. Daarom wordt er vooral gekeken naar transplantaties met mesenchymale stamcellen (dit zijn jonge cellen die normaal gezien in het lichaam uitrijpen tot cellen die deel uitmaken van ondersteunende weefsels, zoals kraakbeen, botten en vetweefsel), omdat deze cellen via een infuus of lumbaalpunctie kunnen worden toegediend. Globaal echter zijn celtherapieën technisch moeilijker met ook een groter risico op nevenwerkingen.

4. RNA (gen) therapieën. Hierbij is het de bedoeling om de oligodendrocyten genetisch te beïnvloeden.

5. Lipiden/vetten. Bij de lipiden zijn verschillende kandidaten onderzocht: sobetiroom, T3 hormoon, ellageenzuur en andere met gunstige effecten in diermodellen.

6. Lithiumcarbonaat, maar dit had geen significant effect op hersenatrofie of ziektestabilisatie.

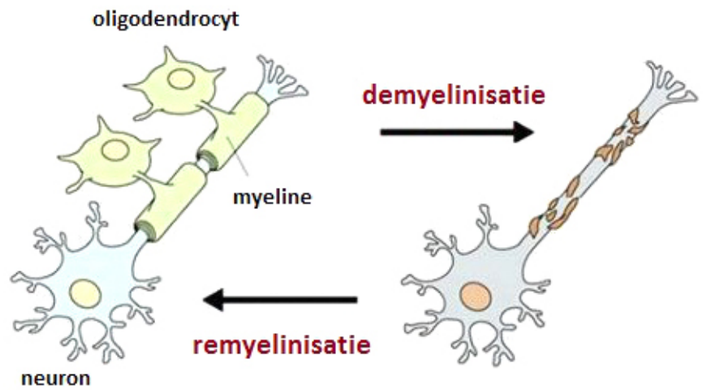
7. Dieetfactoren zoals een cholesterol- en omega-3 rijk dieet, hadden een gunstig effect in diermodellen.

8. Beweging en elektro-acupunctuur hebben neuroprotectieve en herstellende effecten in diermodellen.

Conclusie

Het groot aantal studies over neuroregeneratie toont aan dat er een grote behoefte is aan een efficiënte behandeling van gevorderde en progressieve MS. Jammer genoeg zijn de meeste resultaten afkomstig van onderzoek op diermodellen. Er is dus nog veel onderzoek nodig vooraleer bepaalde behandelingen effectief bij patiënten kunnen toegepast worden.

Dr. Frederik Debruyne,
GasthuisZusters Antwerpen (GZA) Ziekenhuizen



De neurodegeneratie wordt gekenmerkt door axonale schade (axon= de kern van zenuwen), demyelinisatie en verlies van oligodendrocyten. Demyelinisatie verstoort de geleiding van signalen over zenuwen. In chronische MS letsels zorgt langdurige demyelinisatie voor progressief axonaal verlies. Daarom is remyelinisatie essentieel om de neurologische functies te herstellen bij MS.

De ontrafeling van het spectrum van cognitieve problemen bij multiple sclerose.

De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2021 Apr 1;78(4):414-425.

Inleiding

Cognitieve klachten komen veel voor bij multiple sclerose (MS)-patiënten en zijn vaak reeds bij het begin van de ziekte op te merken. Onder cognitie vallen verschillende denktaken, waaronder geheugen, aandacht, planning, informatieverwerking, woordvlotheid en probleemoplossende vaardigheden. Er is een verband aangetoond tussen de totale hoeveelheid aan wittestofletsels op MRI-beeldvorming en de aanwezigheid van cognitieve klachten bij MS-patiënten, maar de studies die hiernaar gevoerd zijn, hebben een belangrijke beperking: cognitieve klachten werden hierin weinig genuanceerd gemeten, namelijk louter de aan- of afwezigheid van deze klachten. Indien MS-gerelateerde cognitieve klachten zouden kunnen opgedeeld worden in meer gedetailleerde profielen, biedt dat de mogelijkheid (1) tot gerichter MRI-onderzoek naar onderliggende oorzaken voor deze klachten en (2) tot de ontwikkeling van meer gepersonaliseerde behandel- en revalidatietechnieken.

Methoden

Voor deze studie werden 1212 MS-patiënten geselecteerd in acht Italiaanse centra. Zij mochten geen opflakkering gehad hebben in de vier weken voorafgaand aan de cognitieve testing, om vertekening van het resultaat te voorkomen. Daarnaast namen 196 vrijwilligers deel, zonder voorgeschiedenis van neurologische ziekte, alcohol- of druggebruik, leerstoornissen of inname van psychofarmaca.

Beide groepen werden onderzocht met twee cognitieve testbatterijen, namelijk de Rao Brief Repeatable Battery en de Stroop Color and Word Test (SCWT). Hiermee konden verschillende domeinen getest worden die frequent verstoord zijn bij MS, waaronder verbaal geheugen, visueel geheugen, woordvlotheid, complexe aandacht en snelheid van informatieverwerking. Er werd daarnaast ook getest op de aanwezigheid van vermoeidheid of depressieve klachten. De scores, die MS-patiënten behaalden op bovenstaande testbatterijen, werden vergeleken met de scores van de vrijwilligers, en werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.

Cognitieve profielen werden vervolgens opgespoord met behulp van een latent profile analysis (LPA). Dit is een statistische techniek waarbij getracht wordt om groepen in een dataset te onderscheiden op basis van bepaalde variabelen, in dit geval de scores op de verschillende onderdelen van bovenstaande cognitieve testbatterijen.

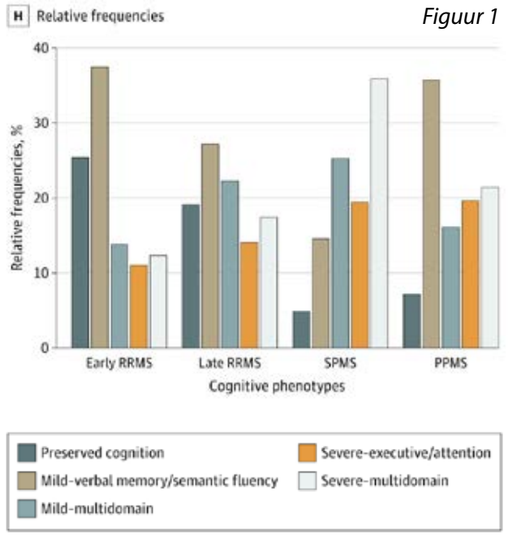
In twee van de acht deelnemende centra werd eveneens MRI-onderzoek van de hersenen uitgevoerd bij 172 MS-patiënten en 50 vrijwilligers. Deze MRI-beelden werden vervolgens, met behulp van geautomatiseerde software, geanalyseerd. De hoeveelheid aan letsels in de witte stof werd gemeten, alsook het totale hersenvolume en volume van witte stof en hersenschors. Daarnaast werd het volume gemeten van specifieke hersengebieden, waarvan geweten is dat ze mogelijk verband houden met cognitieve klachten, waaronder de thalamus, de hippocampus en de amygdala.

Resultaten

Er namen zowel patiënten met relapsing-remitting MS (1048 patiënten), secundair progressieve MS (108 patiënten) als primair progressieve MS (56 patiënten) deel aan het onderzoek.
Met behulp van de latent profile analysis konden vijf verschillende cognitieve groepen worden onderscheiden:

(1) Normaal cognitief profiel (235 patiënten, 19.4%)
(2) Milde afwijkingen, voornamelijk op verbaal geheugen of semantische woordvlotheid (i.e. zo veel mogelijk woorden kunnen opsommen binnen een bepaalde categorie, bv. fruit of vervoersmiddelen) (362 patiënten, 29.9%)
(3) Milde afwijkingen, in verschillende domeinen (236 patiënten, 19.5%)
(4) Ernstige afwijkingen, voornamelijk op testen van aandacht of uitvoerende functies (167 patiënten, 13.8%)
(5) Ernstige afwijkingen, in verschillende domeinen (212 patiënten, 17.5%)

Patiënten in de eerste twee groepen waren jonger en hadden een kortere ziekteduur dan de patiënten in de drie laatste groepen. Anderzijds hadden patiënten uit de laatste groep, met ernstige afwijkingen op verschillende domeinen, een grotere fysieke handicap dan de andere groepen, wat zich uitte in een hogere EDSS-score (Expanded Disability Status Scale).
Wanneer werd gekeken naar de verdeling van de cognitieve profielen over de verschillende ziekteprofielen, was een afname te bemerken van het aandeel van de eerste twee groepen (en hiermee samenhangend een toename van de laatste drie groepen), bij de evolutie van vroege fase relapsing-remitting MS (RRMS), over late fase RRMS, naar secundair progressieve MS (SPMS). Dit wordt grafisch weergegeven in figuur 1.



Figuur 1

In het tweede luik van de studie werd voor ieder van deze cognitieve profielen gezocht naar specifieke MRI-afwijkingen. Dit wordt visueel voorgesteld in Figuur 2. Zo vertoonden patiënten uit de eerste groep, met vrijwel bewaarde cognitieve functie, toch een kleiner thalamusvolume in vergelijking met de controlegroep van vrijwilligers. In de tweede groep bemerkte men voornamelijk een kleiner volume van de hippocampus, terwijl de derde groep een hogere graad van corticale atrofie (i.e. krimping van de hersenschors) vertoonde. De meer ernstig aangedane cognitieve profielen vertoonden, tot slot, een hoger totaal volume aan wittestofletsels en een meer uitgesproken globale hersenkrimping of –atrofie, voor de vierde en vijfde groep respectievelijk.

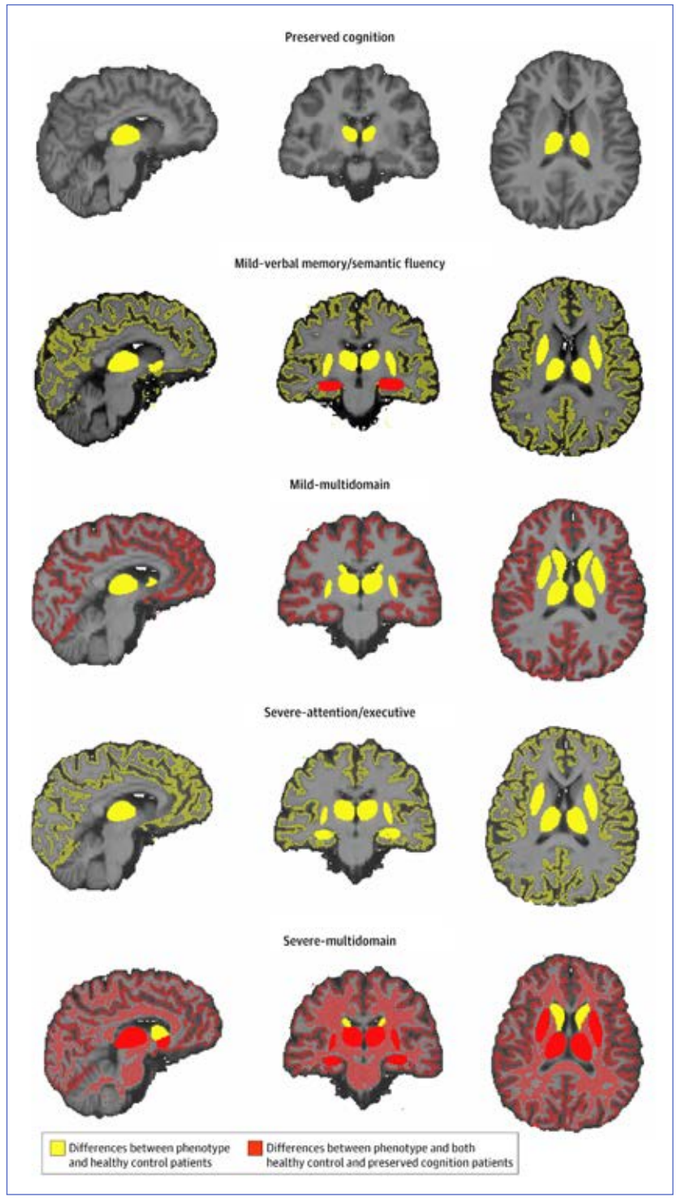
Discussie

In deze studie werd aangetoond dat cognitieve problemen bij MS-patiënten niet louter aan- of afwezig zijn, maar dat er sprake is van een continuüm gaande van milde afwijkingen tot ernstige klachten op verschillende cognitieve domeinen. Deze meer genuanceerde profilering kan gebruikt worden als basis voor toekomstige studies rond cognitie bij MS, omdat dit toelaat om meer gericht patiënten te selecteren voor studies rond cognitieve revalidatietechnieken.

Daarnaast werd geprobeerd om, met behulp van MRI-beeldvorming, bepaalde cognitieve afwijkingen te linken aan een anatomische lokalisatie. Deze bevindingen kunnen helpen om het ontstaansmechanisme van cognitieve problemen beter te begrijpen.

Er zijn een aantal bemerkingen te plaatsen bij deze studie. Vooreerst werden patiënten niet opgevolgd in de tijd, waardoor de evolutie van hun cognitief profiel en MRI-beeldvorming niet kon worden onderzocht. Daarnaast werden vermoedelijk niet alle cognitieve domeinen even goed gemeten met de gebruikte testbatterijen en werden daarom sommige subtiele cognitieve afwijkingen mogelijk gemist. Tot slot onderging slechts een kleine subgroep van MS-patiënten MRI-beeldvorming.

Ondanks deze beperkingen is deze studie zeker waardevol, in die zin dat ze een evaluatie van de cognitieve functie bij MS-patiënten voorstelt, die meer genuanceerd is dan in de gangbare praktijk. Dit kan naar de toekomst toe bijdragen tot meer gepersonaliseerde cognitieve revalidatie.



Dr. Judith Derdelinckx
Universitair Ziekenhuis
Antwerpen en ZNA Middelheim

Teva, your partner in MS

NPS-BE-00044/TevaPharmaBelgium/03.2022