nr. 43 | oktober 2023

Medisch-wetenschappelijk magazine
van MS-Liga Vlaanderen vzw

WOMS INFO

BIJLAGE MS-LINK
OKTOBER 2023

MS-Liga Vlaanderen

WOMS INFO

nr. 43 | oktober 2023

In dit nummer

PAG.

3. Voorwoord - Prof. Dr. Barbara Willekens

4. Voorspelt de samenstelling van de darmflora de neurologische achteruitgang bij MS?
Dr Ir Lindsay Devolder, Dr Ayla Pauwels, Prof Jeroen Raes, Prof Dr Marie D'hooghe

7. Verdunning van de zenuwcellagen van het netvlies in vroege fase van MS is geassocieerd met toename van invaliditeit op termijn
Dr. Cornelia Rogojan

10. Ouder worden met multiple sclerose
Dr. Melissa Cambron

13. Risico op nieuwe ziekteactiviteit na stoppen van immuunmodulerende behandeling bij oudere personen met MS: eerste resultaten uit gerandomiseerd onderzoek
Prof. Dr. Miguel D'haeseleer

16. Cannabis en cannabinoïden voor symptomatische behandeling bij personen met MS
Dr. Frederik Debruyne

18. Multiple sclerose en angst: een overzicht
Dr. Melissa Cambron

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

MS-Liga Vlaanderen

Editoriaal

Beste lezer,

Wederom ligt er voor u een nieuwe uitgave van WOMS-info, waarin we medisch-wetenschappelijke informatie samenvatten in begrijpelijke artikels.

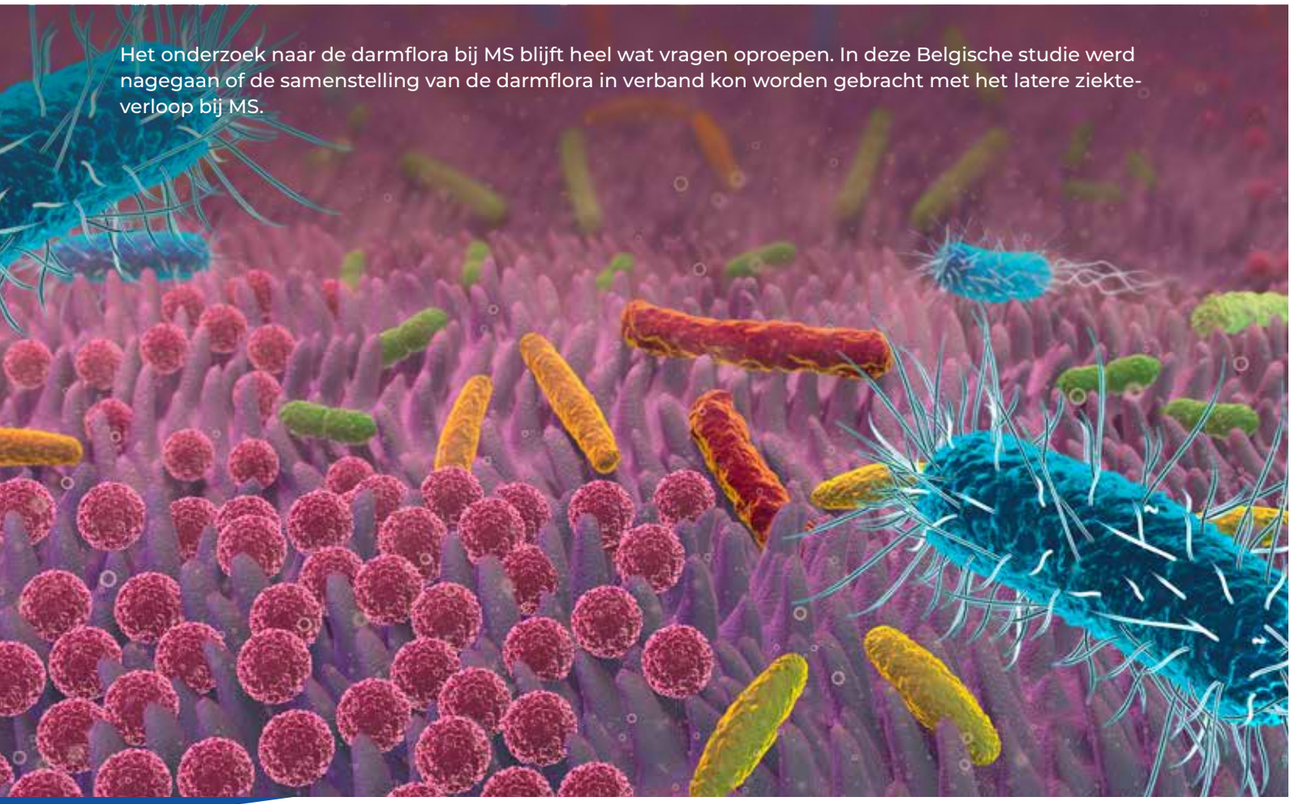
In dit nummer leest u over een aantal 'hot topics': wetenschappelijke vraagstukken en inzichten die onderzoekers sterk bezig houden op dit moment. Want de bevolking veroudert en ook mensen met MS worden ouder: daarom lichten we de effecten van ouder worden op MS toe en worden de eerste inzichten rond stoppen van immuunmodulerende behandelingen bij ouder wordende mensen met MS besproken.

Daarnaast zult u lezen over een onderzoek van eigen bodem naar de voorspellende waarde van de darmflora op het ziekteverloop bij MS en ook over de voorspellende waarde van de verdunning van de zenuwcellagen van het netvlies. We besteden ook aandacht aan symptomen van MS: de rol van cannabis en cannabinoiden als symptomatische behandeling bij MS wordt overzichtelijk weergegeven. Tot slot eindigen we met een omvattend artikel over angst en MS, een onderbelicht, maar niet onbelangrijk probleem voor velen.

We wensen u veel leesplezier met deze editie.

Prof. Dr. Barbara Willekens

Voorspelt de samenstelling van de darmflora neurologische achteruitgang bij MS?



Het onderzoek naar de darmflora bij MS blijft heel wat vragen oproepen. In deze Belgische studie werd nagegaan of de samenstelling van de darmflora in verband kon worden gebracht met het latere ziekteverloop bij MS.

Bij een 100-tal personen met MS (PmMS) en een controlegroep werden gegevens verzameld. Tijdens een opvolgperiode van bijna 4,5 jaar werd de klinische evolutie in kaart gebracht. Op basis van de evolutie van de klinische testen werd bepaald of het ziekteverloop als stabiel kon worden beschouwd of dat er aanwijzingen waren voor neurologische achteruitgang. Deze klinische uitkomst werd vervolgens in verband gebracht met de globale kenmerken van de darmflora bij aanvang van de studie, rekening houdend met tal van andere factoren die de samenstelling van de darmflora kunnen beïnvloeden. Er werd een associatie gevonden tussen het ontsteking-geassocieerde Bact2 enterotype en neurologische achteruitgang.

Inleiding

Het ziekteverloop bij PmMS blijft erg lastig om te voorspellen. Er is een gebrek aan betrouwbare klinische, radiologische en biochemische merkers om ons hierin bij te staan. Op basis van diermodellen voor MS zijn er aanwijzingen dat de darmflora in verband zouden kunnen staan met de ziekte. Studies bij PmMS lijken subtiele verschillen aan te tonen tussen de darmflora van personen met MS en deze van gezonde controles. Er zijn weinig studies die de relatie tussen darmflora van PmMS en de klinische evolutie op langere termijn onderzoeken.

Darmflora onderzoek

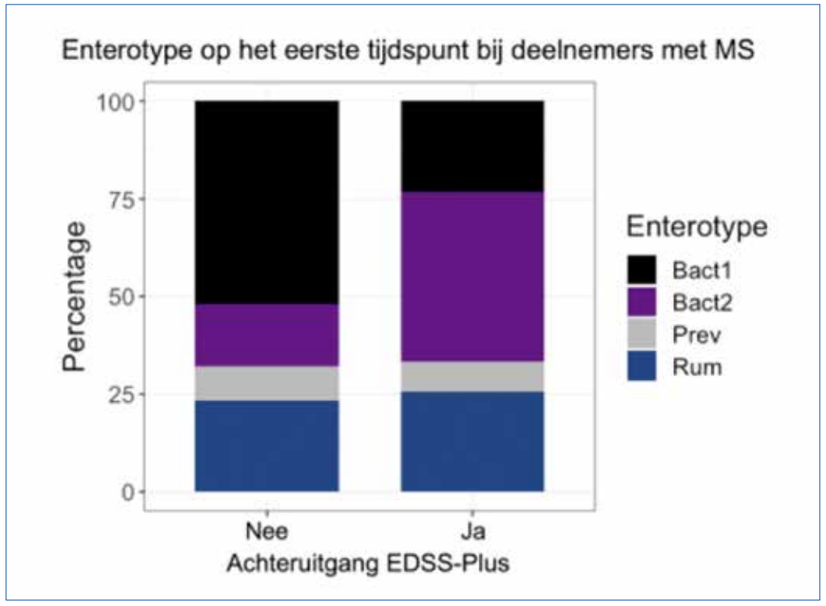
Onze darmflora bestaat uit allerlei bacteriën (100 biljoen!) die in onze darm leven. De darmflorasamenstelling kan bepaald worden op basis van analyse van microbieel DNA (genetisch materiaal van de microben of bacteriën) in een stoelgangstaal. Er zijn echter grote verschillen in de manier waarop dit gebeurt. De wijze van staalafname en het al dan niet onmiddellijk invriezen van het staal, spelen een bepalende rol. De resultaten worden ook sterk beïnvloed door de wijze van staalverwerking in het laboratorium en de daaropvolgende analyse van de gegevens. Verschillende factoren moeten in rekening worden gebracht, zoals o.a. de inname van medicatie, de darm transittijd (dit kan worden bepaald door de vochthoeveelheid in een staal te meten), en de hoeveelheid microbiële cellen die een staal bevat. Om een scheeftrekking van de finale bevindingen te vermijden, is het belangrijk om met al deze factoren rekening te houden.

De DNA-analyse van darmmicroben laat toe om verschillende parameters te onderzoeken. Op één staal kan de diversiteit (alfa-diversiteit) nagegaan worden. Het gaat hierbij over het aantal verschillende soorten darmmicroben in één staal, bij één persoon. Daarnaast kunnen ook verschillen in diversiteit tussen verschillende personen of groepen personen onderzocht worden (bèta-diversiteit), alsook welke factoren deze verschillende samenstelling verklaren.

Verder wordt vaak ingegaan op de vertegenwoordiging van specifieke microbiële soorten. Op basis van de aanwezigheid van specifieke bacteriële soorten kunnen bepaalde ‘clusters’ of darmtypes (enterotypes) onderscheiden worden. Er worden momenteel 4 clusters of ‘enterotypes’ onderscheiden: Prevotella, Ruminococcaceae, Bacteroides 1 en Bacteroides 2 (Bact2) enterotype. Het Bact2 enterotype blijkt meer voor te komen bij personen met ontstekingsziekten van de darm (bv. ziekte van Crohn), obesitas en depressie dan bij gezonde controlepersonen. Dit enterotype wordt gekenmerkt door een lager aantal microbiële cellen in het staal, een hoge relatieve proportie van Bacteroides en lage proportie Faecalibacterium. Over dit laatste bacterietype wordt gedacht dat het een ontstekingsremmend effect heeft.

Methode

In 2014-2015 werd gestart met het verzamelen van klinische informatie, bloed- en stoelgangstalen en andere gegevens bij een groep van 111 personen met MS. Stoelgangstalen werden verzameld op twee tijdspunten (bij de basismeting en na 3 maanden) en werden verwerkt op het laboratorium van Prof. Dr. Jeroen Raes (VIB-KU Leuven). Herhaalde neurologische onderzoeken en functionele testen volgden over een periode van 4 tot 5 jaar. Op basis van de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, bepaald bij het klinisch neuro-



logisch onderzoek, een korte looptest en een handigheidsproef voor de armfunctie, werd nagegaan of deelnemers de voorbije 4 tot 5 jaar een neurologische achteruitgang vertoonden of niet. Een bevestigde en betekenisvolle achteruitgang op één van de drie testen gold als een neurologische achteruitgang, zoals beschreven in de EDSS-Plus schaal.

Resultaten

Op basis van het verdere ziekteverloop kon de uitkomst met de EDSS plus bepaald worden bij 95 personen met MS. Bij 16 personen bleef de uitkomst onduidelijk. Bij 39/95 (41%) van de deelnemers waren er aanwijzingen voor een bevestigde neurologische achteruitgang: 29/73 (39.7%) van hen had RRMS en 10/22 (45.4%) had PPMS.

De alfa-diversiteit bleek niet te verschillen tussen de deelnemers die achteruitgingen en zij die stabiel bleven. Ook de bèta-diversiteit verschilde niet tussen beide. Evenmin waren er aanwijzingen voor verschillen in de vertegenwoordiging van specifieke microbiële soorten.

De verdeling van de enterotypes daarentegen was wel duidelijk anders (zie figuur). Bijna de helft van de personen met MS (43.6%) die de voorbije 4-5 jaar een neurologische achteruitgang vertoonden, bleek het Bact2 enterotype te hebben bij de basismeting, terwijl dit slechts het geval was voor 16.1% van de neurologisch stabiele personen met MS.

Anders geformuleerd, van de personen met MS bij wie het Bact2 enterotype werd aangetroffen, bleek 65.4% neurologische achteruitgang te vertonen terwijl dit het geval was bij 31.9% van de personen met één van de andere enterotypes. Deze associatie was onafhankelijk van mogelijk beïnvloedende factoren zoals de jaarlijkse aanvals ('relapse') frequentie en MS-behandeling. De associatie bleek bovendien stabiel bij de meting op maand 3. Ook na het toevoegen van een gekende bloed biomerker (neurofilament light) als voorspellende factor in het statistisch model, bleek het Bact2 enterotype het hoogste relatieve risico op achteruitgang te betekenen.

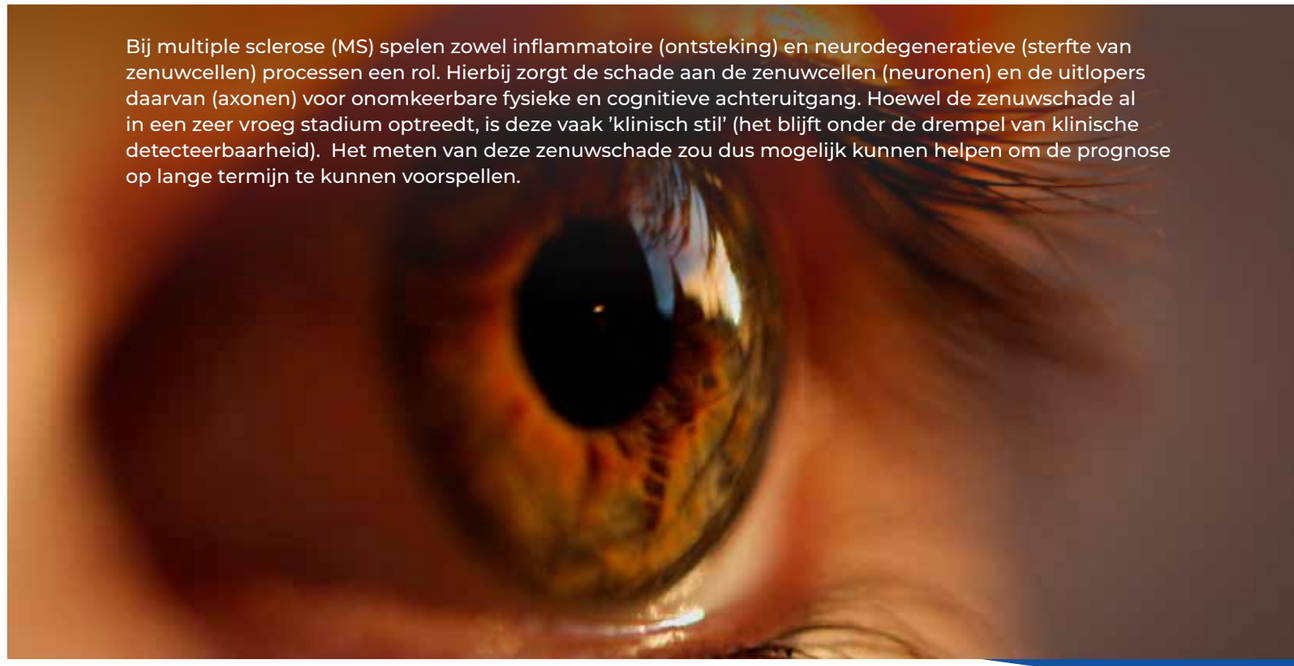
Besluit

Deze studie wijst op een associatie tussen het ontsteking-geassocieerde Bact2 enterotype en neurologische achteruitgang over 4 tot 5 jaar. Deze bevinding verwijst naar mogelijke mechanismen die betrokken zijn bij het ontstekingsproces in het centraal zenuwstelsel. Het roept de vraag op of het Bact2 enterotype kan dienen als een merker om het toekomstig ziekteverloop te voorspellen, of dat het zou kunnen dienen als een behandelingsdoelwit. Het is echter te vroeg om over een oorzakelijk verband te kunnen spreken. Uiteraard is het ook belangrijk om deze bevindingen herhaald te zien in een onafhankelijke patiëntenpopulatie.

Dr Ir Lindsay Devolder, Laboratory of Molecular Bacteriology, Rega Institute;
VIB-KU Leuven Center for Microbiology en Dr Ayla Pauwels, PhD, UZ Brussel
Prof Jeroen Raes, Laboratory of Molecular Bacteriology, Rega Institute;
VIB-KU Leuven Center for Microbiology
Prof Dr Marie D'hooghe, MS Centrum Melsbroek, Center for Neurosciences (VUB),
mede namens A Van Remoortel, G Falony, S Vieira-Silva, G Nagels en J De Keyser

Referentie: *Gut microbiome composition is associated with long-term disability worsening in multiple sclerosis.*
Devolder L, Pauwels A, Van Remoortel A, Falony G, Vieira-Silva S, Nagels G, De Keyser J, Raes J, D'Hooghe MB. Gut Microbes. 2023 Jan-Dec; 15(1): 2180316. doi: 10.1080/19490976.2023.2180316.

Verdunning van de zenuwcellagen van het netvlies in vroege fase van MS is geassocieerd met toename van invaliditeit op termijn



Bij multiple sclerose (MS) spelen zowel inflammatoire (ontsteking) en neurodegeneratieve (sterfte van zenuwcellen) processen een rol. Hierbij zorgt de schade aan de zenuwcellen (neuronen) en de uitlopers daarvan (axonen) voor onomkeerbare fysieke en cognitieve achteruitgang. Hoewel de zenuwschade al in een zeer vroeg stadium optreedt, is deze vaak 'klinisch stil' (het blijft onder de drempel van klinische detecteerbaarheid). Het meten van deze zenuwschade zou dus mogelijk kunnen helpen om de prognose op lange termijn te kunnen voorspellen.

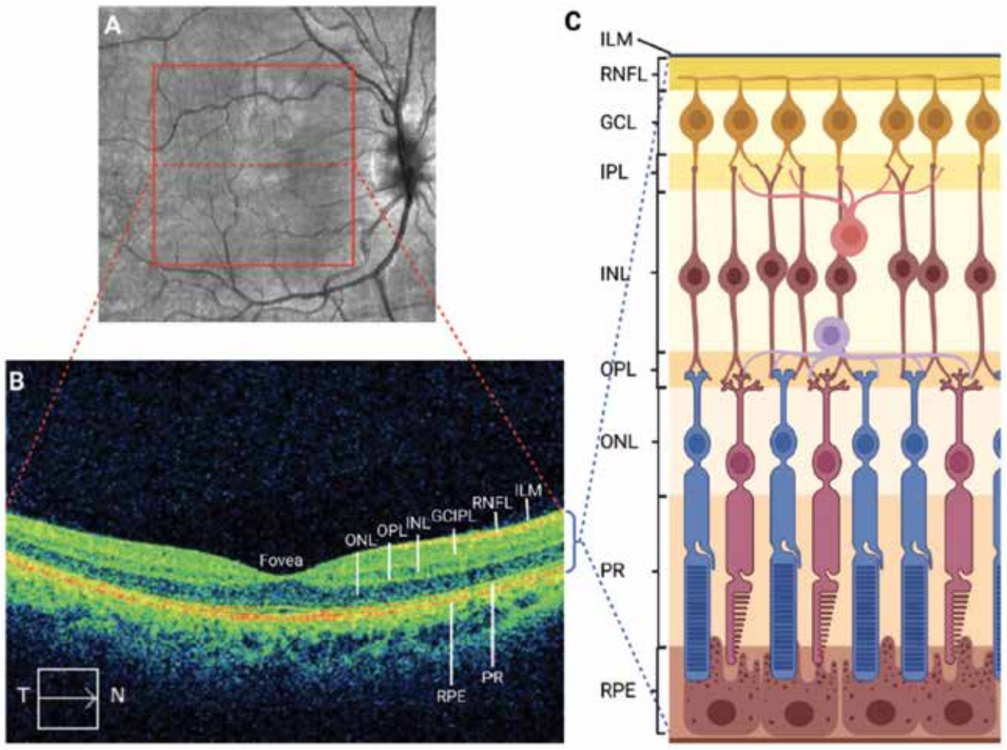
Een relatief nieuwe, snelle en goed verdraagbare techniek om schade aan de zenuwcellen van het netvlies te kunnen meten is optische coherentie tomografie (OCT). Met behulp van een OCT-apparaat kan een heel gedetailleerde foto van het netvlies van elk oog gemaakt worden. Op deze foto kan de dikte en de structuur van de verschillende zenuwlagen eenvoudig en accuraat worden gemeten. (Figuur 1)

Na een episode van neuritis optica vindt verdunning (atrofie) plaats van de zenuwvezellaag (RNFL) en de ganglioncellaag (GCL) van het netvlies. Zo ontstaat een verschil in de dikte van deze lagen tussen de beide ogen. Dat heeft een goede diagnostische accuraatheid om vast te stellen of men al dan niet een episode van neuritis optica heeft doorgemaakt.

Maar bij PmMS vindt ook een verdunning van deze retinale lagen plaats, onafhankelijk van het doormaken van een neuritis optica, die sneller gaat dan bij gezonde personen. Bovendien weerspiegelt de verdunning van het netvlies ook het verlies van zenuwcellen veroorzaakt door MS ter hoogte van de hersenen en het ruggenmerg. Hierdoor kan een abnormale verdunning van het netvlies de achteruitgang van fysieke en cognitieve beperkingen door MS voorspellen, zelfs al in een vroege ziektefase.

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of één enkele OCT-analyse het mogelijk maakt om eventuele toekomstige ziekteactiviteit of ziekteprogressie te voorspellen en of longitudinale OCT-beoordelingen (herhaling van metingen bij ieder individu op een aantal achtereenvolgende tijdstip-

Figuur 1. Schematische weergave van OCT-beeldvorming en retinale lagen.
(https://practicalneurology.com/ Retinal Optical Coherence Tomography in MS)



A. Beeld van het netvlies met de blinde vlek (vertrek van oogzenuw en bloedvaten) en gele vlek (macula).
B. OCT-reconstructie van de verschillende retinale lagen.
C. Het netvlies (retina) is opgebouwd uit 10 lagen. De dikte van de binnenste netvlieslagen: de RNFL (de retinale zenuwvezellaag), de GCL (de ganglioncellaag) en de IPL (de binnenste plexiforme laag) zijn dunner bij PmMS.

pen) de verslechtering van invaliditeit over tijd kan inschatten bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd klinisch geïsoleerd syndroom (CIS, een zeer vroeg stadium van MS) en relapsing-remitting MS (RRMS).

Methode

Deze studie omvatte 201 PmMS (28 met een recente diagnose van CIS en 173 met RRMS) uit twee Duitse universitaire ziekenhuizen.
Deze personen ondergingen een neurologisch onderzoek, inclusief EDSS-bepaling (een score voor de mate van beperkingen), MRI-scans van de hersenen en OCT bij de diagnose en bij jaarlijkse opvolging.

Via OCT werd de dikte van de binnenste lagen van het netvlies gemeten: de RNLF-laag en de GCIP-laag (combinatie van GCL en IPL). De mediane opvolgingsduur was 59 maanden (tussen 43 en 71 maanden). Men onderzocht of PmMS ziekteactiviteit vertoonden (klinische opflakkering of letsels op de MRI van de hersenen) of aanhoudende toename van beperkingen ontwikkelden (gemeten als toename van EDSS-score).

Resultaten

In totaal 165 (82%) PmMS hadden een vorm van ziekteactiviteit. Bij 39 (19%) PmMS was er verslechtering van de EDSS (toename van neurologische beperkingen) en bij 89 (44%) PmMS trad een tweede klinische opflakkering op. 147 (73%) PmMS vertoonden ziekteactiviteit op de MRI-scan van de hersenen.

Een hogere leeftijd en dunnere RNFL- en GCIP-lagen op het OCT-onderzoek, waren geassocieerd met een hoger risico op ziekteactiviteit. Zo maakte de dikte van de GCIP-lagen bij de start een significant onderscheid tussen PmMS met en zonder ziekteactiviteit over verloop van tijd. En bovendien toonde een dunnere GCIP-dikte een hoger risico op verergering van de handicap over de tijd van de studie.

PmMS met GCIP-diktes < 77 µm hadden een 1,7-voudig verhoogd risico op toekomstige ziekteactiviteit en patiënten met GCIP-metingen < 69 µm hadden een 2,2-voudig verhoogd risico op verslechtering van de invaliditeit tijdens de daaropvolgende 9 jaar, dit onafhankelijk van andere kenmerken bij het begin van de ziekte (zoals het aantal letsels op de MRI van de hersenen of de aanwezigheid van oligoclonale bandjes in het lumbaal vocht bij de diagnose).

Longitudinale GCIP-verdunning was geassocieerd met een toenemende EDSS-score. Bovendien bleek dat hoe hoger het percentage GIP-verdunning per jaar was, hoe hoger het risico op verslechtering van de handicap doorheen tijd is.

Discussie

De studie toont dat de GCIP-dikte gemeten door OCT, toekomstige ziekteactiviteit en toename van handicap kan voorspellen bij PmMS, en dit reeds in een vroeg stadium van ziekte.

Verdunning van GCIP is een frequente bevinding bij PmMS. In vergelijking met gezonde personen is de GCIP-dikte gemiddeld met 6,3 µm verminderd bij PmMS zonder een voorgeschiedenis van neuritis optica. Bovendien is deze GCIP-verdunning ook gecorreleerd met zowel hersen- als ruggenmergatrofie. Deze bevindingen kunnen mogelijk klinische en therapeutische gevolgen hebben.

OCT kan helpen om een afname van de retinale dikte in de loop van de tijd (en dus aanwezigheid van chronische zenuwschade) op te sporen. De prognostische waarde van de GCIP-dikte op de toekomstige ziekteactiviteit werd ook in andere studies bevestigd. Deze studies betroffen vaak PmMS met een reeds langere ziekteduur of met een progressieve verloopsvorm van MS. De huidige studie bevestigt deze bevinding ook in een vroeg stadium van de ziekte (bij de diagnose).

GCIP-verdunning doorheen de tijd was geassocieerd met toenemende beperkingen in deze studie. Dat is in overeenstemming met eerdere studies, waar longitudinaal GCIP-verlies ook samenhing met toename van beperkingen, onafhankelijk van aanwezigheid van opflakkeringen, het falen van immunotherapie of aanwezigheid van contrastaankleurende letsels op de MRI van de hersenen.

Verschillende risicofactoren voor toekomstige ziekteactiviteit zijn beschreven in de literatuur, zoals de lokalisatie en het aantal letsels op de MRI van hersenen en ruggenmerg. In overeenstemming hiermee, voorspelden de parameters in deze studie ook de aanhoudende ziekteactiviteit gedetecteerd door de MRI. Maar hier kon enkel de GCIP-verdunning de patiënten met een hoog risico op een verslechtering van de beperkingen in de toekomst identificeren.

Conclusie

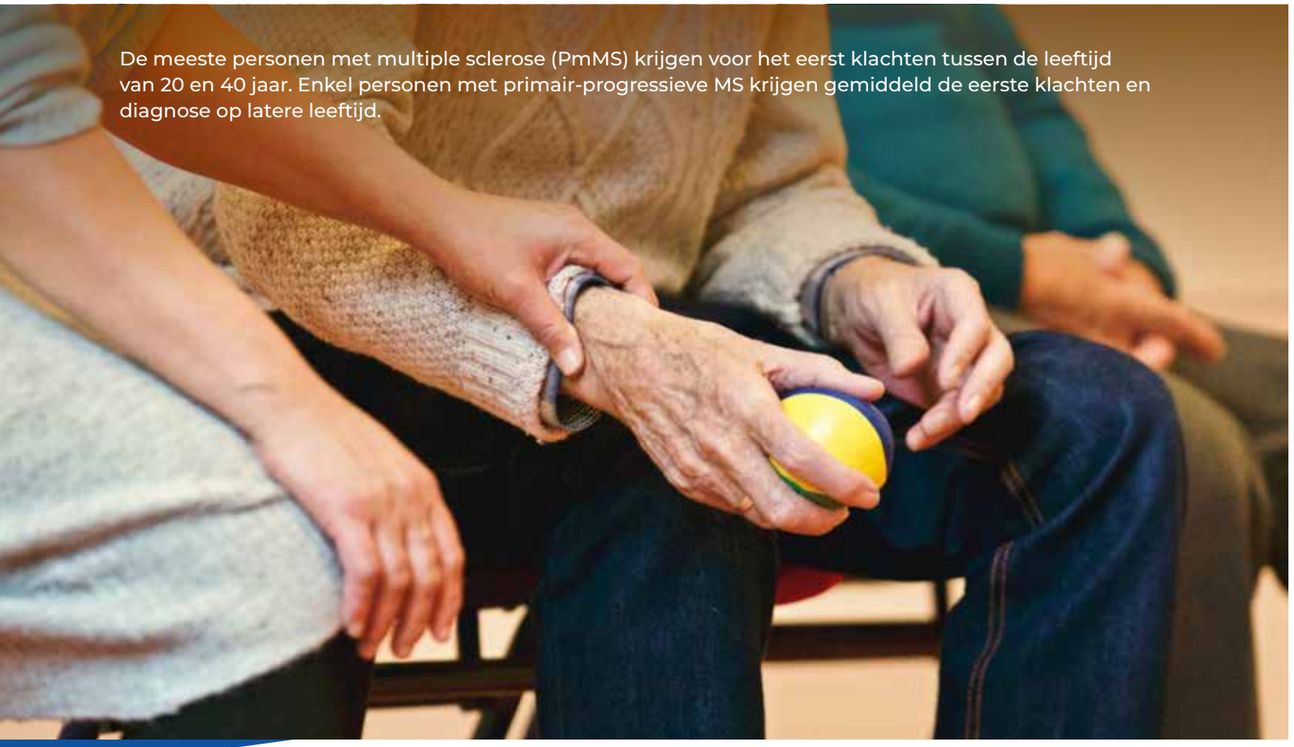
OCT is een veilige, snelle manier om de verschillende zenuwlagen van het netvlies te meten. Deze studie toont dat GCIP-dikte, gemeten door OCT, de toekomstige ziekteactiviteit en verslechtering van handicap kan voorspellen bij personen met MS, zelfs in een vroeg stadium van de ziekte. Het analyseren van de verschillende cellagen in het netvlies, door middel van OCT bij MS kan dus -bijkomende- nuttige informatie verschaffen over de prognose.

Een volgende stap is om deze OCT-metingen te onderzoeken in gerandomiseerde gecontroleerde studies, zodat de prognostische waarde en toepasbaarheid bij het nemen van behandelbeslissingen verder onderzocht en bewezen kan worden.

Dr. Cornelia Rogojan,
Universitair MS Centrum Pelt-Hasselt,
Noorderhart Revalidatie & MS, Pelt

Referentie: Wauschkuhn J, Solorza Buenrostro G, Aly L, et al. Retinal ganglion cell loss is associated with future disability worsening in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2023;30:982-990. doi:10.1111/ene.15681

Ouder worden met multiple sclerose



De meeste personen met multiple sclerose (PmMS) krijgen voor het eerst klachten tussen de leeftijd van 20 en 40 jaar. Enkel personen met primair-progressieve MS krijgen gemiddeld de eerste klachten en diagnose op latere leeftijd.

Bij kinderen komt MS veel minder vaak voor, maar op jongere of jongvolwassen leeftijd vertonen PmMS vaker veel meer actieve ontstekingsletsels en opflakkeringen dan in vergelijking met oudere volwassenen. Progressieve MS komt bijna nooit voor bij kinderen. Wanneer PmMS ouder worden, treden er minder vaak opflakkeringen op. Mensen die op een jongere leeftijd de diagnose MS krijgen, ontwikkelen (onbehandeld) ook pas later een significante beperking. De leeftijd waarop de ziekte begint, speelt dus duidelijk een rol in het verloop van MS.

Wanneer PmMS ouder worden, zijn er op MRI-scans van de hersenen meer chronisch actieve letsels te zien, die in volume traag lijken toe te nemen. Maar MS is niet alleen een ziekte die verspreide letsels veroorzaakt. Er kan ook hersenatrofie (krimpen van de hersenen) optreden. Het verlies van deze grijze stof begint al vrij vroeg tijdens het ziekteverloop, maar is meer uitgesproken wanneer PmMS ouder worden (deels is het dus leeftijdsgebonden) en in de progressieve fase komen (door MS wordt het krimpen van de hersenen versterkt). Hersenatrofie hangt samen met een slechtere uitkomst bij personen met MS, vooral wat betreft fysieke beperkingen. Het jaarlijks verlies van hersenvolume bij PmMS is ongeveer 0,3-1%. Ter vergelijking: bij gezonde personen is dit rond de 0,2% per jaar.

De ziekteveroorzakende mechanismen veranderen ook in functie van de leeftijd. Bij jongere PmMS met meer opflakkeringen zien we meer ontsteking van de witte stof die gestuurd wordt van buiten de hersenen (lymfeknopen). Hierdoor kunnen we met ziekteremmende behandelingen meer effect bekomen. Bij andere personen zit de ontsteking ook op andere plaatsen in de hersenen en wordt het ook vanuit en rond de hersenen zelf gestuurd. Hierdoor is het minder eenvoudig om met ziekteremmende behandelingen een effect te bekomen omdat deze vaak moeilijker in de hersenen zelf geraken.

Verschillende studies toonden ook aan dat PmMS vaker een hoge bloeddruk, hartlijden, beroertes, suikerziekte en een hoge cholesterol hebben waardoor er een hoger risico is dat ze overlijden aan hart- en vaatziekten. Ook PmMS die kampen met overgewicht hebben meer hersenatrofie, vertonen vaker opflakkeringen en een toename van beperkingen.

Hoe kunnen we dit opmeten?

De biologische leeftijd en chronologische leeftijd zijn twee verschillende leeftijdsbepalingen. De chronologische leeftijd wordt bepaald op basis van de geboortedatum; de biologische leeftijd kan bepaald worden op basis van bepaalde biomerkers die een idee geven van hoe oud ons lichaam, onze organen, onze weefsels nu eigenlijk zijn. En deze leeftijd is niet altijd hetzelfde!

Een vaak gebruikte merker is de lengte van de telomeren. Telomeren zijn stukjes aan het uiteinde van chromosomen in ons DNA die als beschermende dopjes fungeren en die naarmate cellen vaker delen en we ouder worden, telkens korter worden. Dus hoe korter de telomeren, hoe ouder onze biologische leeftijd. De lengte van de telomeren is geassocieerd met meer beperkingen en hersenatrofie bij MS. Specifiek de lengte van de telomeren in de witte bloedcellen is interessant om te bestuderen. Een kortere telomeerlengte in de witte bloedcellen is geassocieerd met meer cardiovasculaire aandoeningen en dementie. Ook bij MS lijkt deze telomeerlengte korter te zijn en meest uitgesproken bij progressieve vormen. Er lijkt vooral ook een relatie te zijn tussen een kortere telomeerlengte en hogere handicap scores en meer hersenatrofie, dit onafhankelijk van de chronologische leeftijd. De auteurs opperen dat door het sneller ouder worden van de cellen, dit mogelijk meer chronische ontsteking geeft. Dit remt de remyelinisatie af en kan de toenemende beperkingen verklaren.

Hormonen

Ook onze voortplantingsorganen en geslachtshormonen veranderen met de leeftijd. Hormonale veranderingen kunnen ook ontsteking en neurodegeneratie beïnvloeden. De sexhormonen nemen zowel bij mannen als vrouwen af met de leeftijd. Bij mannen verloopt dit meestal heel traag en geleidelijk aan, terwijl dit bij vrouwen klassiek rond 40-50 jaar een sterkere daling kent rond de menopauze. Hoewel mannen vaker in het begin van de ziekte sneller een beperking ontwikkelen, halen vrouwen dit na de menopauze helaas in.

Het anti-mulleriaanse hormoon (AMH) is een biomerker die kan gebruikt worden om het moment van de menopauze te bepalen en kan zo een idee geven van de ouderdom van het vrouwelijke voortplantingssysteem. De concentraties van dit AMH zijn geassocieerd met het volume van de grijze stof in de hersenen. Bij mannen lijken de spiegels van het testosteron, die afnemen met de leeftijd, ook geassocieerd te zijn met meer hersenatrofie. Ook mannen met een aandoening die lage testosteronspiegels geeft (hypogonadisme), hebben meer risico op het ontwikkelen van MS. Er is momenteel

een studie lopende waarbij men het effect van een behandeling met testosteron nagaat bij personen met relapsing-remitting MS en de invloed op de hersenatrofie.

Wat met behandeling?

Ook bij het gebruik van ziekteremmende behandelingen bij MS, speelt de leeftijd een rol. Wanneer PmMS ouder worden, zal ook het immuunsysteem zwakker worden. Hierdoor ontstaat er een hoger infectierisico bij ziekteremmende behandelingen omdat deze vaak het immuunsysteem nog eens extra afzwakken. Verder moet er ook rekening gehouden worden met het feit dat bepaalde ziekteremmende behandelingen de bloeddruk kunnen verhogen.

Het probleem is ook dat oudere mensen vaak uit studies worden geweerd waardoor de veiligheid en de invloed op andere aandoeningen naast MS en andere medicatie, moeilijk kan ingeschat worden. Verder zijn er ook nieuwe studies die aantonen dat men waarschijnlijk veilig kan stoppen met ziekteremmende behandelingen bij MS na de leeftijd van 60 jaar. Dit omdat, als er in de 2 jaar voorafgaand geen opflakkeringen of nieuwe letsels waren, er zelden nieuwe ziekteactiviteit te zien is na het stoppen van de behandeling, maar dat er door het stoppen wel minder infectierisico is. Bijkomend onderzoek is lopende om dit verder uit te klaren.

Besluit

Er is duidelijk evidentie dat leeftijd een invloed heeft op hoe de ziekte verloopt en wordt ervaren door PmMS. Bij toekomstig onderzoek lijkt het aangeraden om rekening te houden met de impact van het ouder worden op het verloop van MS en ook het risico op bijwerkingen. Verschillende biomerkers van de biologische leeftijd gebruiken, lijkt belangrijk te zijn om studieresultaten te interpreteren. Hierdoor kunnen ook oudere mensen meedoen aan klinische studies want nu worden mensen vaak op basis van de leeftijd geweerd uit studies. Het onderzoek naar medicatie die verouderingsverschijnselen kan afremmen is volop bezig.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge,
Universiteit Gent

Referentie: Ageing and multiple sclerosis. Jennifer S Graves, Kristen M Krysko, Le H Hua, Martina Absinta, Robin J M Franklin, Benjamin M Segal. Lancet Neurology 2023 Jan;22(1):66-77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?size=200&term=Segal+BM&cauthor_id=36216015

Bron: https://www.lifespan.io/news/is-aging-natural-or-a-disease/

Risico op nieuwe ziekteactiviteit na stoppen van immuunmodulerende behandeling bij oudere personen met MS: eerste resultaten uit gerandomiseerd onderzoek

Immuunmodulerende basisbehandelingen bieden een onmiskenbaar voordeel voor personen met MS (PmMS) maar het is niet goed geweten of dit ook nog steeds geldt op oudere leeftijd. Gecontroleerd, gerandomiseerd en rechtstreeks vergelijkend onderzoek biedt de hoogste wetenschappelijke standaard bij de evaluatie van de effecten van één behandelstrategie ten opzichte van een andere aanpak. De DISCOMS (afkorting van 'discontinuing MS drugs' ofwel 'stoppen van behandelingen voor MS') studie is het eerste voorbeeld uit deze categorie waarin het actief stopzetten van immuunmodulerende behandeling bij PmMS onderzocht werd in vergelijking met verderzetten ervan. Hieronder lichten we desbetreffende publicatie toe.

Inleiding

De afgelopen jaren zagen we een forse uitbreiding en verbetering van het immuunmodulerend behandelarsenaal voor multiple sclerose (MS), met gunstige gevolgen voor de prognose en levensverwachting van de getroffen PmMS. Hoewel ongeveer de helft van de totale populatie van PmMS ouder is dan 55 jaar, onderzochten de meeste pivotale fase III studies (dit zijn de cruciale studies waarop de werkzaamheid van de diverse immuunmodulerende behandelingen gebaseerd is) geen personen uit die leeftijdscategorie. Dit roept dan ook terecht vragen op over de relevantie van dergelijke behandelingen op latere leeftijd.

Parallel met het natuurlijke verouderingsproces, wordt bij oudere PmMS meestal een afname van de inflammatoire ziekteactiviteit gezien. Dit wordt gekenmerkt door het minder vaak voorkomen van opflakkeringen en nieuwe letsels op beeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI). Daarnaast

lijkt immuunmodulerende medicatie op latere leeftijd minder impact te hebben op het ziekteproces en groeit de bezorgdheid over de veiligheid ervan, meer bepaald voor wat betreft het risico op infecties en maligniteiten. Eerder observationeel onderzoek naar de gevolgen van de stopzetting van immuunmodulerende medicatie leverde tot nu toe slechts wisselende en inconclusieve resultaten op.

Doel en aanpak

De DISCOMS studie was een multicentrische gerandomiseerde studie waaraan 19 academische centra uit de Verenigde Staten (VS) deelnamen. Uitsluitend PmMS (zowel relapsing als progressieve vormen van MS) van 55 jaar en ouder, die de afgelopen 5 jaar geen opflakkeringen meer doormaakten en bij wie er de afgelopen 3 jaar geen nieuwe en/of groter geworden letsels op de MRI meer waren gezien, konden deelnemen; ze moesten ook allemaal minstens 5 jaar onafgebroken een van de in de VS goedgekeurde immuunmodulerende behandelingen volgen. Alle deelnemers werden willekeurig maar gelijkmatig verdeeld over twee groepen: de ene groep bleef doorgaan met hun huidige behandeling voor MS, terwijl de andere groep ermee stopte.

De PmMS werden iedere 6 maanden klinisch opgevolgd, en dit gedurende 24 maanden. Evaluaties bestonden o.a. uit het navragen van nieuwe symptomen en/of evolutie van de ziekte, een klinisch neurologisch onderzoek, verschillende vragenlijsten gericht op levenskwaliteit en tevredenheid, en het opmeten van hun informatieverwerkingssnelheid. Een MRI van de hersenen werd uitgevoerd na 6, 12 en 24 maanden. De primaire uitkomstmaat (de belangrijkste meting in de studie waarmee de vergelijking tussen de groepen gebeurt) van de studie was het optreden van een nieuwe opflakkering en/of een nieuw of groter geworden letsel op de MRI. Degenen die de resultaten van het onderzoek beoordeelden, wisten niet welke deelnemers in welke groep zaten. Op statistisch vlak was het de bedoeling om aan te tonen dat de behandeling stoppen niet slechter was dan ermee door te gaan; men noemt dergelijke aanpak ook wel non-inferioriteitsonderzoek.

Voornaamste resultaten

Tussen mei 2017 en februari 2020 namen in totaal 259 PmMS deel aan deze studie. Van hen werden 128 (49%) toegewezen aan de groep die doorging met de immuunmodulerende behandeling en 131 (51%) aan de groep die stopte. De mediane leeftijd was 63 jaar en gemiddeld was het 14 jaar geleden dat de deelnemers nog een opflakkering ervaarden. De meerderheid (73%) kreeg bij aanvang van de studie een behandeling met interferon of glatirameer acetaat.

Tijdens de opvolgperiode van 24 maanden vertoonden 6 deelnemers (4.7%) in de groep die doorging met de medicatie, en 16 deelnemers (12.2%) in de groep die stopte, een opflakkering en/of een nieuw of groter geworden letsel op de MRI. Evolutie op de MRI bleek hierbij het meest bij te dragen. Het verschil tussen beide groepen bedroeg dus 7.5%, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0.6 tot 15.0%. Aangezien het maximaal toegelaten verschil voor non-inferioriteit vooraf was ingesteld op 8.0% en dit afkappunt nog steeds binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval lag, kon in deze studie niet op een statistisch significante manier worden aangetoond dat stoppen met een immuunmodulerende behandeling niet slechter (ofwel 'non-inferior') was voor de ziekteactiviteit dan ermee door te gaan. Er werden geen opvallende verschillen vastgesteld tussen beide groepen voor wat betreft de overige onderzochte parameters (secundaire uitkomsten, zie supra en infra).

Bespreking

De DISCOMS studie is de allereerste gerandomiseerde studie ter evaluatie van het effect van een stopzetting van immuunmodulerende behandeling bij PmMS. Er kon op basis van de primaire uitkomstmaat niet worden aangetoond dat stopzetting non-inferior was ten opzichte van verderzetting van de therapie. De auteurs wijzen er echter op dat eerstgenoemde aanpak wellicht toch te verdedigen valt bij PmMS ouder dan 55 jaar met een stabiele ziekte. Aangezien binnen de primaire uitkomstmaat radiologische activiteit een veel groter aandeel had dan opflakkeringen, en omdat alle secundaire uitkomsten (algemene invaliditeit, levenskwaliteit, tevredenheid, etc) een vergelijkbaar en geruststellend patroon vertoonden.

Bij de interpretatie van deze studie moet rekening worden gehouden met verschillende mogelijke beperkingen: (a) de grote meerderheid van de PmMS kreeg een behandeling met interferon of glatirameer acetaat. Hierdoor is het moeilijk om uitspraken te doen over de stopzetting van producten met een hogere efficiëntie of andere manier van werking; (b) de studie liep over slechts 24 maanden en biedt dus geen inzichten op het effect van stopzetten van de immuunmodulerende behandeling over langere termijn (resultaten van een opvolgstudie worden wel nog verwacht in de toekomst); (c) er waren relatief weinig deelnemers van niet-Kaukasische etniciteit; (d) nieuwere biomarkers van eindorgaanschade, zoals hersenvolumeverlies en vrijstelling van neurofilamenten, werden niet onderzocht; en (e) het aantal deelnemers met nieuwe opflakkeringen en/of MRI-activiteit tijdens de opvolgperiode was vrij beperkt waardoor het niet mogelijk was om meer gedetailleerde subanalyses uit te voeren, bijvoorbeeld per leeftijdscategorie (wegens te weinig statistische kracht). Gelijkaardig onderzoek is momenteel aan de gang in Frankrijk en Nederland, en zal mogelijk in de nabije toekomst de conclusies uit deze DISCOMS studie aanvullen.

Conclusie

Non-inferioriteit van stopzetting van een immuunmodulerende behandeling, versus verderzetting ervan, kon in deze studie niet worden aangetoond bij PmMS ouder dan 55 jaar en met een stabiel ziekteverloop.

Prof. Dr. Miguel D'haeseleer,
Nationaal MS Centrum Melsbroek,
Universitair Ziekenhuis Brussel,
Vrije Universiteit Brussel

Referentie: Corboy JR et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.Lancet Neurol 2023 Jul; 22(7): 568-577. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00154-0.

Cannabis en cannabinoïden voor symptomatische behandeling bij personen met MS

Achtergrond

Spasticiteit en chronische neuropathische pijn zijn vaak voorkomende symptomen bij personen met MS (PmMS). Deze symptomen verergeren met de ziekteprogressie en leiden tot meer beperkingen en minder levenskwaliteit. Anti-spasticiteitsmedicatie en pijnstillers hebben een beperkt effect of worden vaak slecht verdragen. Cannabinoïden kunnen spasticiteit en pijn bij PmMS verminderen. Uit internationale bevragingen blijkt dat er een hoge vraag naar behandeling met cannabinoïden is, waarbij minstens 1 op 5 PmMS dit al eens probeerde.

Cannabis is een plant (Cannabis Sativa) die 120 verschillende cannabinoïden bevat. De meest bekende zijn delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). THC zorgt voor verandering van cognitieve en motorische functies naast psychotrope effecten. CBD heeft die psychotrope effecten niet.

Cannabis kan worden geïnhaleerd via roken en vapen, wat voor een snel maar kortdurend effect zorgt. Voor medisch gebruik is roken niet van toepassing aangezien hierbij schadelijke stoffen vrijkomen. Wanneer je cannabis via de mond of het mondslijmvlies toedient, is er een trager optredend maar langer durend effect. De enige goedgekeurde vorm van medicinale cannabis in België, ter behandeling van MS gerelateerde spasticiteit, is Sativex.

Cannabinoïden geven hun effecten door de interactie met cannabinoïd receptoren (CB1 en CB2). De CB1 receptoren bevinden zich vooral in het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg). De CB2 receptoren bevinden zich voornamelijk in immuuncellen. Via CB2 activatie kunnen cannabinoïden ontsteking onderdrukken en beschermend zijn voor het zenuwstelsel via CB1 activatie.

Zoals gezegd is de vraag naar cannabinoïden bij PmMS hoog, maar is de regelgeving rond het gebruik ervan zeer variabel in verschillende landen, hangt de wetgeving errond samen met de soort cannabinoiden (roesverwekkend of niet, illegaal of niet), is het niet altijd opgenomen in behandelrichtlijnen en is de wetenschappelijke bewijsvoering vaak tegenstrijdig. Het is dan ook zinvol om eens naar de bewezen voor- en nadelen van deze middelen te kijken.

Dit artikel is gebaseerd op een systematische review, waarbij verschillende wetenschappelijke publicaties rond dit thema samengebracht, geanalyseerd en kritisch geëvalueerd worden.

Doel

Beoordeling van de voor- en nadelen van cannabinoïden, zoals synthetische en plantaardige cannabinoïden, om symptomen te verminderen bij volwassen PmMS.

Methoden

Wetenschappelijke studies en relevante reviews werden in verschillende databanken opgezocht zoals onder andere MEDLINE, de Cochrane bibliotheek, de klinische trial registers van de Verenigde Staten en die van de Europese Unie.

Vijfentwintig gerandomiseerde studies, waarbij cannabinoïden werden geëvalueerd bij volwassenen met MS ten opzichte van placebo of een actieve stof, werden beoordeeld. Het gaat hierbij om de plantaardige cannabis (marihuana), cannabis bloemen (Bedrocan®, Bediol®, Bedrolite®, Bedica®) en cannabis extracten zoals Sativex®. Voornamelijk effecten op spasticiteit en chronische neuropathische pijn werden geanalyseerd. Ook gerapporteerde nevenwerkingen en in mindere mate het effect op vermoeidheid, blaassymptomen, spasmen, angst en depressie en slaapmoeilijkheden werden onderzocht.

Resultaten en besluit

Sativex® vermindert waarschijnlijk spasticiteit, zonder schadelijke nevenwerkingen op korte of lange termijn.

Ten opzichte van placebo verbeteren cannabinoïden het algemeen welbevinden en zijn er weinig of geen ernstige nevenwerkingen. Er zijn wel meer nevenwerkingen op psychiatrisch vlak en gerelateerd aan het zenuwstelsel.

Omwille van gebrekkig bewijs, is het effect op chronische neuropathische pijn onduidelijk.
Ook lijkt er geen effect op spierkrampen noch op blaassymptomen te zijn. Evenmin is er een effect op angst, depressie, tremor, vermoeidheid of slaapkwaliteit. Globaal was de kwaliteit van verschillende studies moeilijk om te beoordelen. Er was ook veel variatie in ernst van de spasticiteit en pijn bij de onderzochte patiënten. Veel patiënten gebruikten al cannabinoïden voor de start van studies, wat de beoordeling van voor- en nadelen kan beïnvloeden. Er was ook veel variatie in het gebruik van bijkomende medicaties en de duur van de meeste studies was heel kort.

Om stevige conclusies te kunnen trekken rond het effect van cannabinoïden in de behandeling van neuropathische pijn en spasticiteit, zijn studies van een betere methodologische kwaliteit nodig, met grotere patiëntenaantallen en opvolging op een langere termijn.

Dr. Frederik Debruyne,
Ziekenhuizen GasthuisZusters Antwerpen

Referentie: *Cochrane database of systematic reviews* 2022, Issue 5. Art. No : CD013444. Filipinni G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K.

Multiple sclerose en angst: een overzicht

Multiple Sclerose (MS) kan gepaard gaan met beperkingen die heel onvoorspelbaar zijn. Tot op de dag van vandaag kan de aandoening niet genezen worden. Dit uit zich bij personen met MS (PmMS) vaak in gevoelens van onzekerheid, stress, angst en kan ertoe leiden dat mensen minder vaak deelnemen aan sociale en andere activiteiten. Angst wordt gedefinieerd als een onaangenaam gevoel waarbij men zich gespannen, zenuwachtig, en bezorgd voelt. Dit zorgt voor fysieke klachten zoals zweterige handpalmen, maagproblemen en verhoogde spierspanning. Angst is een normale emotie en is niet noodzakelijk schadelijk.

Een angststoornis ontstaat als angst chronisch (meer dan 6 maand), intens en invaliderend wordt waardoor mensen vermijdings- en vluchtgedrag vertonen en angst- of paniekaanvallen krijgen. Verder kunnen klachten zoals rusteloosheid, vermoeidheid, concentratieproblemen, irritatie en slaapproblemen ook voorkomen. De graad van angst kan opgemeten worden aan de hand van vragenlijsten zoals de Hospital Anxiety and Depression Scale. Deze schalen kunnen een idee geven van de ernst van symptomen, maar meestal stelt de huisarts of een psychiater de diagnose van een angststoornis. De neuroloog kan een angststoornis vermoeden en is goed geplaatst om symptomen van angst en neurologische symptomen ten gevolge van MS te onderscheiden.

Voorspellende factoren voor angst bij personen met MS

Angst en een angststoornis zijn niet zeldzaam in de algemene populatie maar komen vaker voor bij PmMS. In een studie bleek dat 35,7% van de personen met MS tijdens zijn of haar leven te maken krijgt met een angststoornis. Dat is significant hoger dan in de algemene bevolking, waar het bij 25% van de mensen voorkomt. Een aantal factoren helpt het ontstaan of de kans op een angststoornis of angst te voorspellen bij PmMS:

- Socio-demografische factoren: Jonge personen en personen van middelbare leeftijd met MS hebben meer risico op angstproblemen dan mensen van oudere leeftijd. Ook vrouwen lopen een hoger risico op angst. Een laag opleidingsniveau of werkloosheid verhoogt ook het voorkomen van angst.
- MS-specifieke factoren: Personen die lijden aan relapsing-remitting MS hebben een groter risico om angst te ontwikkelen in vergelijking met personen met progressieve vormen van MS. Ook een langere ziekteduur en symptomen van pijn en vermoeidheid voorspelden een hogere kans op angst.
- Psychosociaal: Personen die depressieve klachten ervaren, hebben meer kans op angst. Een goed sociaal netwerk is dan weer eerder beschermend naar angst. Mensen met angstsymptomen hebben ook vaker een alcoholprobleem, zelfmoordgedachten of hoge sociale stress.

Gevolgen van angst

Angst op zich is heel onaangenaam, maar het kan het ook nog veel andere gevolgen hebben:

- Personen met een hoger angstniveau zullen minder therapietrouw zijn bij het innemen van hun MS-medicatie en laten zich ook minder goed opvolgen door hun arts. Ook zien we een hogere ziekteactiviteit bij personen met angstklachten in plaats van bij personen zonder deze klachten.
- Meer symptomen van angst is geassocieerd met een hogere EDSS (handicapschaal voor MS), meer lichamelijke klachten en ook een slechtere ademhalingsfunctie.
- Angstklachten gaan zoals gezegd vaker gepaard met depressie of vermoeidheid maar zijn ook gecorreleerd met cognitieve problemen zoals verminderde aandacht, verwerkingssnelheid en geheugen.
- Door de angst hebben personen met MS vaker zelfmoordgedachten, overmatig alcoholgebruik, drugsgebruik en slaapproblemen. De sociale interacties en band met de familie kunnen er ook onder lijden.
- Een verhoogd angstniveau is geassocieerd met werkloosheid en sociale isolatie waardoor de levenskwaliteit daalt.

De behandeling van angst en een angststoornis bij personen met MS blijft daardoor echt heel belangrijk. Verschillende geneesmiddelen kunnen hulp bieden en dit moet met de behandelend arts besproken worden. Verder is psychotherapie ook zeer zinvol, waarbij technieken zoals cognitieve gedragstherapie (CBT) kunnen worden toegepast. Het effect van psychotherapeutische begeleiding laat wel langer op zich wachten. Gemiddeld zijn er 11 sessies nodig voor een bevredigend effect.

Beweging als behandeling van angst

Ook beweging kan een zinvolle en efficiënte behandeling zijn voor angst en angststoornissen. In de algemene bevolking kan er zelfs na één sportsessie al een vermindering van het angstniveau zijn. Maar uiteraard is het beter om regelmatig te sporten en kan het een gunstige invloed hebben op het angstniveau. Daarbij maakt het type sportinspanning niet zoveel uit en is dit liefst op maat van de persoon met de angststoornis.

Niet alleen voor angst lijkt beweging bij personen met MS een duidelijk effect te hebben. Ook op spierkracht, cognitie, mobiliteit, slaap en de algemene gemoedstoestand heeft dit een gunstige invloed. Hoewel er wat commentaar is op de manier waarop sommige studies uitgevoerd en geanalyseerd werden, lijkt ook bij personen met MS matige inspanning, een gunstig effect te hebben op het angstniveau zonder dat dit de vermoeidheid doet toenemen.

Besluit

De behandeling van angstproblemen bij MS is complex. Medicatie en psychotherapie kunnen een belangrijke rol spelen, maar bijwerkingen en financiële repercussies kunnen het soms moeilijk maken om deze behandelingen te starten of vol te houden. Sport en beweging kunnen een toegankelijke behandeling vormen die naast angstreductie nog een aantal andere gunstige invloeden kan hebben. Bijkomend onderzoek is nodig om duidelijke instructies te kunnen geven over hoe vaak en hoe intens PmMS moeten bewegen. Maar ook de combinatie met psychotherapie en medicatie is interessant om te onderzoeken.

Dr. Melissa Cambron,
AZ Sint-Jan Brugge, UGent

Referentie: Multiple sclerosis and anxiety: Is there an untapped opportunity for exercise? Petra Silic, Robert W. Motl, Jennifer Duffecy. Multiple Sclerosis and Related Disorders 73 (2023) 104698,
https://neurosciencenews.com

Maak kennis met Cleo, de app op maat gemaakt voor mensen die leven met Multiple Sclerose.

Persoonlijk dagboek

Volg de evolutie van uw gezondheid met gepersonaliseerde trackers.

Op maat gemaakte inhoud

Relevante tips en inspirerende getuigenissen van patiënten.

Wellness-programma's

Voeding, mindfulness, fysieke activiteiten en nog veel meer!

Herinneringen

Stel 'reminders' in voor uw te nemen medicatie en uw afspraken.

Gratis download

cleo-app.be

Cleo™

Aangeboden door: Biogen Digital Health

Biogen-198829 version 02/2023