INFO WoMS

Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 41 | november 2022

40 JAAR MS-Liga Vlaanderen vzw

Bijlage MS-Link november 2022

INFO WoMS
Medisch-wetenschappelijk magazine van MS-Liga Vlaanderen

nr. 41 | november 2022

in dit nummer

Voorwoord – Dr. Melissa Cambron

4. Trajecten van fysieke en mentale gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven bij personen met multiple sclerose
Prof. dr. Marie D'hooghe

6. Lichamelijke activiteit en de hersenen bij MS
Dr. Frederik Debruyne

8. 'Overall disability response score' ofwel 'Globale invaliditeitssccore': een nieuwe score om verbetering of toename van invaliditeit in studies voor multiple sclerose te meten
Dr. Maarten Dewil

10. Het gebruik van individuele prognose in de behandeling van Relapsing MS: een praktische gids
Prof. Dr Bart Van Wijmeersch, Sofie Aerts

13. Neurofilament light chain, een merker in het bloed die kan helpen bij het diagnosticeren en het voorspellen van de prognose bij multiple sclerose: een overzicht
Dr. Melissa Cambron

15. Neurofilamenten in het serum als bijkomende monitoring bij RRMS-patiënten behandeld met Natalizumab met langere toedieningsinterval
Dr. Thomas Claeys

17 Omschakelen naar Natalizumab om de 6 weken in vergelijking met verderzetten van Natalizumab om de 4 weken bij patiënten met relapsing-remitting MS
Dr. Nele Glibert

19. Kan Ocrelizumab met langere tijdsintervallen worden toegediend bij de opstootvorm van MS? Lessen uit een Italiaanse dossierstudie van behandelingen tijdens de COVID-19 pandemie
Dr. Tatjana Reynders

21. Anti-CD20 therapie voor MS tijdens zwangerschap en borstvoeding: aanbevelingen van de vereniging voor Britse Neurologen
Dr. Cornelia Rogojan

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,

De doelstelling van WOMS-info is om actuele wetenschappelijke literatuur op een begrijpelijke manier te brengen voor personen met multiple sclerose (PmMS) en hun omgeving. Ook deze editie, waarvan ik met veel trots de eindredactie mag verzorgen, staat boordevol artikels over onderwerpen waar zowel PmMS als hun behandelende neurologen tegenwoordig over lopen te tobben.

We hebben het in deze editie over kenmerken bij het begin van de ziekte en merkers in het bloed die ons kunnen helpen om beter in te schatten wat voor ziekteactiviteit en prognose een patiënt heeft. Deze merkers worden ook toegepast bij een aantal studies rond de behandeling van MS. We gebruiken meer en meer hoog actieve behandelingen, zo vroeg mogelijk in het verloop van de ziekte, maar daarbij horen natuurlijk ook vragen rond zwangerschap en borstvoeding. Verder vragen we ons ook vaak af of de toedieningsfrequentie van sommige infuusbehandelingen kan verminderd worden door de tijd tussen de infusen te verlengen.

We weten allemaal dat MS geen 'doetje' is en dat het een snelle, vroege en doeltreffende behandeling vraagt. Maar aan de andere kant denk ik (en ik hoor het ook heel vaak van PmMS): hoe minder medicatie hoe beter? We buigen ons over de vraag: is minder medicatie even doeltreffend, maar misschien ook veiliger? Verder spreken we ook over het belang van een goede opvolging bij de neuroloog en dat is meer is dan enkel een scan bekijken. Er zijn veel verschillende manieren om de ziekteactiviteit bij MS op te meten waarbij naast scans en een neurologisch onderzoek ook de fijne motoriek van de handen, wandelsnelheid en denkvermogen best mee opgevolgd worden. Want allemaal samen zijn ze een stuk waardevoller. Verder spreken we ook over factoren die de levenskwaliteit van PmMS kunnen beïnvloeden. Veel leesplezier!

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

Trajecten van fysieke en mentale gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven bij personen met multiple sclerose.

De gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven bij personen met multiple sclerose (PmMS) is een aandachtspunt tijdens de opvolging van PmMS. Tot nu toe onderzocht een beperkt aantal studies hoe deze levenskwaliteit bij MS evolueert in functie van de tijd. Onderstaande studie onderzocht de evolutie bij een grote groep PmMS, identificeerde specifieke trajecten over verloop van tijd en maakte daarbij een onderscheid tussen de fysieke en de mentale component van de levenskwaliteit. Op basis van informatie bij de basismeting konden risicofactoren voor het doorlopen van trajecten met de laagste levenskwaliteit in kaart worden gebracht.

Inleiding

Deze studie had als doel het (h)erkennen van specifieke trajecten van de levenskwaliteit bij PmMS in de loop van de tijd. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de fysieke (lichamelijke) en de mentale (geestelijke) component van de levenskwaliteit. Door na te gaan of een lage inschatting van de levenskwaliteit op termijn kan gerelateerd worden aan de aan- of afwezigheid van risicofactoren bij het begin zou men daar gericht iets kunnen aan doen.

Methoden

Tussen 2004 en 2020 werd aan deelnemers van het NARCOMS register (=Noord-Amerikaans register voor PmMS) herhaaldelijk gevraagd hoe zij hun levenskwaliteit inschatten met behulp van een vragenlijst (de RAND-12). Daarnaast werden demografische gegevens (leeftijd, geslacht) verzameld, maar ook de mate van vermoeidheid en fysieke beperkingen (met behulp van 'Patient Determined Disease Steps'). Voorwaarden voor deelname aan de studie waren: de deelnemers moesten zich binnen de drie jaar na de MS-diagnose hebben ingeschreven in het register, in de Verenigde Staten wonen, een door een arts bevestigde MS hebben, en minstens 3 keer hun levenskwaliteit aangegeven hebben.
Er werd onderzocht of er clusters van individuen met vergelijkbare trajecten van levenskwaliteit konden geïdentificeerd worden. Vervolgens werden associaties onderzocht tussen bepaalde kenmerken bij de basismeting en de waarschijnlijkheid om tot een bepaalde trajectgroep te behoren.

Resultaten

In totaal hadden 4888 deelnemers 57 564 vragenlijsten over hun levenskwaliteit ingevuld, tussen 1 en 27 jaar na de diagnose van MS. De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 41,7 (+/- 9,5 jaar) jaar bij de diagnose, en 3978 deelnemers (81%) waren vrouwen. Er werden 5 verschillende trajecten geïdentificeerd voor de fysieke component en 4 verschillende trajecten voor de mentale component. Hogere leeftijd bij diagnose, meer fysieke beperkingen en meer vermoeidheid bij de basismeting werden geassocieerd met een verhoogde kans om in de groep met de laagste fysieke levenskwaliteit te vallen in vergelijking met de vier andere groepen. Een lager inkomen (≤ $ 50 000 per jaar) en het niet volgen van een

hogere opleiding na het secundair onderwijs werden geassocieerd met een verhoogde kans om tot de groep met de laagste mentale levenskwaliteit te behoren in vergelijking met de andere drie groepen. Een hogere leeftijd op het ogenblik van de diagnose werd in verband gebracht met een geringere fysieke (lichamelijke) levenskwaliteit en een (relatief) betere mentale levenskwaliteit.

Discussie

Sterke punten van deze studie zijn de grootte van de steekproef, de langdurige opvolging, het gebruik van toegankelijke informatie en een gevalideerde maatstaf voor de levenskwaliteit. Er zijn uiteraard ook beperkingen. Zo zijn deelnemers aan het NARCOMS-register vrijwillige deelnemers met MS, allen woonachtig in de VS. De bevindingen kunnen niet noodzakelijk veralgemeend worden naar alle PmMS.
Het was ook niet mogelijk om na te gaan of er een verband was tussen het aantal andere chronische aandoeningen en het volgen van bepaalde trajecten. Eerdere studies suggereren immers dat een toenemend aantal andere chronische aandoeningen samenhangt met een lagere, fysieke levenskwaliteit. Er werd ook geen onderscheid gemaakt tussen de ernst en het relatieve belang van andere chronische aandoeningen op de levenskwaliteit.

Besluit

Op basis van dit onderzoek werden groepen afgelijnd van PmMS met vergelijkbare trajecten van fysieke en mentale levenskwaliteit over een periode van 20 jaar of meer. PmMS met geringe fysieke levenskwaliteit rapporteerden niet noodzakelijk een geringe mentale levenskwaliteit, net zoals PmMS met een normale fysieke levenskwaliteit ook niet noodzakelijk een normale mentale levenskwaliteit aangaven. De aanwezigheid van herkenbare risicofactoren in een vroege fase van de ziekte, die makkelijk te identificeren zijn door artsen en zorgverleners biedt de mogelijkheid om meer gerichte aandacht te besteden aan risicogroepen en vroegtijdige interventies te overwegen voor hen.

Marie B D'hooghe,
NMSC Melsbroek en VU Brussel

Jan De Meue

Referentie: 'Physical and Mental Health-Related Quality of Life Trajectories Among People With Multiple Sclerosis' O'Mahony J et al, Neurology Aug 10, 2022, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948450/

Lichamelijke activiteit en de hersenen bij MS.

Inleiding

Voor personen met MS (PmMS) die regelmatig lichaamsoefeningen willen uitvoeren, zijn er verschillende uitdagingen onder de vorm van warmtegevoeligheid (met hierdoor toename van neurologische klachten), vermoeidheid en verminderde mobiliteit. Onder andere hierdoor voeren PmMS minder lichamelijke oefeningen uit ten opzichte van de gemiddelde bevolking. Nochtans heeft fysieke inspanning zeker voordelen. Het zorgt voor verbetering van vermoeidheid, levenskwaliteit, denkvermogen, depressie, mobiliteit en evenwicht. Er is een groeiend inzicht dat fysieke oefeningen de functies van het centraal zenuwstelsel (CZS) bij PmMS verbeteren.
In deze review overlopen we de gegevens van studies over de vorming van zenuwen (neurogenese), het beschermen van zenuwen (neuroprotectie) en het herstel in het CZS (regeneratie). Hierbij gebruiken we de termen fysieke oefeningen en fysieke activiteit door elkaar.

Voordelen van fysieke activiteit op het CZS: wat diermodellen ons leren

Autoimmune encefalomyelitis (AEM) is een veel gebruikt diermodel voor MS. Ratten met deze aandoening die vanaf dag 1 de mogelijkheid kregen om rond te lopen (= fysieke activiteit), kregen pas na langere tijd een opflakkering en ze waren ook korter in duur. In andere studies, verliep de AEM minder ernstig bij dieren die voor het ontstaan van de ziekte fysiek heel actief waren.
Hetzelfde zien we bij andere diermodellen van MS (het cuprizone en het lysolecithine model): bij muizen die veel konden bewegen omdat ze in hun kooi een loopwiel hadden, was er veel minder zenuwbeschadiging. Fysieke activiteit verbetert de functie van het CZS doordat neurotrofe factoren (factoren die zenuwen stimuleren) in concentratie verhogen. Ook zien we dat de regeneratie van het CZS bevorderd wordt. Oefeningen zorgen ook voor een gunstiger functioneren van het immuunsysteem.
Samenvattend, zorgt fysieke activiteit in diermodellen voor een aangepaste immuunreactie met minder ontstekingsactiviteit, voor minder zenuwschade en voor meer zenuwherstel.

Oefening en de hersenen bij PmMS

Het is al langer gekend dat actieve taken zoals jongleren en piano spelen de organisatie en integriteit van de witte stof in de hersenen verbetert. Studies aan de hand van een functionele MRI bij PmMS tonen bij fysieke activiteit, een betere verbinding tussen verschillende regio's in de hersenen.
Studies met een MRI tonen dat fysieke oefeningen zorgen voor minder verlies van hersenvolume bij PmMS. Bij PmMS waarbij de ziekte op jongvolwassen leeftijd ontstond en die fysiek heel actief zijn, zijn er ook minder ontstekingsletsels op de MRI van de hersenen.

Conclusie en toekomstperspectieven

Veel studies met diermodellen, en ook een beperkt maar toenemend aantal studies bij PmMS, ondersteunen de bewering dat fysieke activiteit het welzijn van het CZS bevordert, en dit op het vlak van neurogenese, neuroprotectie en neuroregeneratie.

Er is echter nog meer onderzoek nodig. Het is bijvoorbeeld nog onduidelijk of fysieke oefeningen bij de meerderheid van PmMS een voordeel geven, en of leeftijd en graad van de beperking een rol spelen. Het is ook nog niet geweten welke soort oefeningen en welke duur van therapie de hersenfunctie beïnvloeden. Het voordeel van fysieke activiteit kan ook tijdelijk zijn als de training wordt gestopt. Ook moet een maximaal voordeel uit oefeningen worden gehaald, zonder warmtegevoeligheid of pijn te verergeren.
In diermodellen lijkt fysieke activiteit ook de werking te verbeteren van medicatie die zorgt voor remyelinisatie (herstel van de schil rond zenuwen). Vandaar het concept van MedXercise: de combinatie van medicatie en exercise-oefeningen. Maar er is nog veel bijkomend onderzoek nodig om dit concept verder te exploreren en uit te werken.

Algemeen biedt lichaamsbeweging veel voordelen en proberen wij als arts PmMS hiervoor te motiveren. Hierbij is er geen specifieke lichaamsbeweging te adviseren. Het is belangrijk om activiteiten te kiezen die haalbaar zijn en die je ook leuk vindt.
Zwemmen is een goede oefening en houdt het lichaam ook koel. Aerobe oefeningen zoals wandelen, joggen of dansen kunnen houding en evenwicht verbeteren. Yoga of pilates kunnen de kracht, coördinatie, flexibiliteit en evenwicht vergroten. Luister hierbij altijd naar je lichaam.

Dr. Frederik Debruyne,
GZA ziekenhuizen Antwerpen

Referenties: Sporten en bewegen met MS - MS-Liga Vlaanderen, Topical review MS journal 2022, vol 28(8) 1167-1172

‘Overall disability response score’ ofwel ‘Globale invaliditeitssccore’: een nieuwe score om verbetering of toename van invaliditeit in studies voor multiple sclerose te meten.

Kom je aan bij je neuroloog voor een controle. Na een gesprek over hoe het momenteel met je gaat, haalt hij of zij plots niet alleen de reflexhamer boven, maar ook een reeks extra gereedschappen: een chronometer, iets wat eruit ziet als een houten spelbord met stokjes en soms ook nog een blad met cijfers en symbolen.

Een van de doelen tijdens de raadpleging bij de neuroloog is de evolutie van de ziekte in te schatten. We gebruiken hiervoor bij multiple sclerose steevast de Expanded Disability Status Scale of EDSS.

Deze schaal scoort de neurologische uitval met een getal tussen 0 en 10. Het is een vertaling van het neurologisch onderzoek, waarbij we verschillende functionele systemen nakijken en een score geven (zicht, hersenstamfunctie, kracht, gevoel, evenwicht en coördinatie, blaas- en darmfunctie en denkvermogen en vermoeidheid). Uit deze verschillende scores kan een EDSS-score afgeleid worden. Een probleem van deze score is dat deze zeer sterk de nadruk legt op de wandelafstand.

Afbeelding 1:
a) 9 hole peg test
b) Timed 25 foot walking test

Hoewel de EDSS-score in de dagelijkse praktijk en in studies de meest gebruikte schaal is, is ze niet geschikt om wandelsnelheid, fijne motoriek van de handen of denkvermogen te meten. Vooral tussen 4.5 tot 7.5 wordt de score vooral bepaald door de wandelafstand, zonder informatie te geven over de snelheid van wandelen. Zo heb je reeds een EDSS-score van 6.0 als je een wandelstok nodig hebt om 100 meter te kunnen stappen.

Om de handfunctie beter te kunnen inschatten werd de 9 Hole Peg test (9HPT) ontwikkeld. Bij deze test wordt gevraagd om respectievelijk met de dominante en de niet-dominante hand 9 staafjes in 9 gaatjes te steken en deze nadien er weer (zo snel mogelijk) uit te halen (zie afbeelding 1).

Een tweede test heeft als doel om een betere inschatting te maken van de wandelsnelheid. Hiervoor meten we de tijd die iemand nodig heeft om een afgemeten afstand van 25 voet (of 7.6 m) af te leggen. Dit is de timed 25 foot walking test of T25FWT (zie afbeelding 1).

Een laatste regelmatig gebruikte test is de symbol digit modalities test of SDMT. Bij deze test krijg je een blad met symbolen. Een sleutel ter ontcijfering koppelt elk getal met een bepaald symbool. Een soort van ‘kraak-de-code-test’, dus. Tijdens de test krijg je 90 seconden de tijd om zoveel mogelijk symbolen correct te ontcijferen. Deze test cor-

releert goed met de informatieverwerkingssnelheid van de hersenen en geeft zo een inschatting van het denkvermogen van een persoon met multiple sclerose.

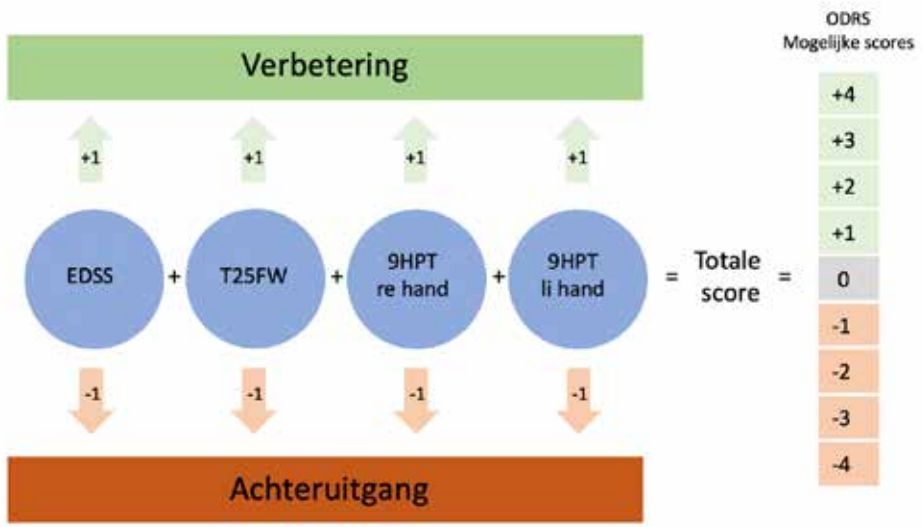
In een recent artikel bekeek men of het combineren van deze bovenstaande testen een gevoeligere methode is om de neurologische achteruitgang of verbetering te meten in klinische studies. De combinatie van de EDSS, de T25FWT en de 9-HPT in beide handen resulteert in de Overall Disability Response Score of ODRS. Voor elk van de onderdelen werd er op voorhand bepaald welke verandering als betekenisvol werd beschouwd. Voor de EDSS betekende dat een verandering van 0.5 of 1 punt afhankelijk van de EDSS-score bij het begin van de studie. Voor de T25FWT en de 9-HPT hanteerde men een verandering van ±15% (zie figuur 2). Bij een betekenisvolle verandering werd er een positief of negatief punt toegekend.

In het artikel onderzocht men hiervoor de resultaten van eerder uitgevoerde klinische studies opnieuw. In deze studies maakte men gebruik van de verschillende testen afzonderlijk om de ziekteprogressie te meten. Het gebruik van de Overall Disability Response score (ODRS) liet de onderzoekers toe om op een gevoeligere manier toch verschillen te detecteren in de achteruitgang van de invaliditeit in de onderzochte groepen. Het gebruik van de ODRS-schaal stemde ook erg goed overeen met hoe de patiënt de eigen klinische toestand inschatte, zoals gemeten werd aan de hand van vragenlijsten.

Hoewel de ODRS als gecombineerde schaal gevoeliger blijkt dan de individuele schalen afzonderlijk, blijft het natuurlijk een schaal met de nodige beperkingen. De belangrijkste is zeker dat de SDMT, die een aanwijzing geeft voor het denkvermogen, er niet in is opgenomen. Toch lijkt deze schaal door zijn verhoogde gevoeligheid een toekomst te hebben in studies waarbij men het effect wil meten van medicatie die de remyelinisatie kan bevorderen.

Tot slot gebeurt het inschatten en opvolgen van de neurologische evolutie van een patiënt in de dagelijkse praktijk best aan de hand van meerdere schalen zodat zowel veranderingen op het vlak van cognitie, fijne motoriek en wandelsnelheid opgemerkt en gemeten kunnen worden.

Dr. Maarten Dewil,
Imelda Ziekenhuis



Figuur 2: De overall disability response score of ODRS combineert vier verschillende testen tot een gemeenschappelijke score (Figuur naar Ih Chan et al.)

Referentie: Ih Chan, et al Multiple Sclerosis Journal 2022 epub ahead of print

Het gebruik van individuele prognose in de behandeling van Relapsing MS: een praktische gids.

Inleiding

Ondanks dat personen met MS dezelfde symptomen kunnen vertonen bij het begin van de ziekte, kan hun uiteindelijke ziekteverloop sterk verschillen. Daarnaast is er een toenemend aantal behandelingen voor relapsing MS. MS behandelen heeft dus een gepersonaliseerde aanpak nodig. De actie die de neuroloog bij de start onderneemt is doorslaggevend voor de langetermijnuitkomsten. Hoe sneller MS gestopt kan worden, hoe meer schade men voorkomt. Het blijft echter moeilijk de juiste behandelingsstrategie te bepalen en alle therapienoden van een patiënt op te merken vanaf het begin.

Huidige richtlijnen focussen op zichtbare ziekteactiviteit (zoals letsels op een MRI-scan of een opflakkering), maar dit artikel pleit voor een behandeling volgens de verwachte prognose van de MS-patiënt. Want een persoon met een ongunstig ziekteverloop vertoont niet noodzakelijk een hoge ziekteactiviteit bij aanvang van MS. Deze persoon kan toch onderliggende factoren bezitten die geassocieerd zijn met het ontwikkelen van beperkingen op termijn.

De auteurs geloven erin dat het belangrijk is om kenmerken die het verloop van MS kunnen voorspellen (prognostische parameters) zo vroeg mogelijk te herkennen. Deze prognostische kenmerken werden in eerder onderzoek geassocieerd met gunstige of minder gunstige uitkomsten op termijn. Op basis van de literatuur maakten de auteurs een 'prognosetool' in de vorm van een checklist om neurologen te ondersteunen in hun beslissingen. Deze lijst houdt rekening met kenmerken die makkelijk te meten zijn in het ziekenhuis.

Structuur van de prognosetool

Gelijke doelen stellen – Het is belangrijk dat de verwachtingen van de neuroloog en patiënt op elkaar worden afgestemd wanneer de behandelingsstrategie wordt gekozen. Denk hierbij aan levenskwaliteit, symptoomverlichting, nevenwerkingen, enz. Een objectief doel voor de neuroloog is ziekteactiviteit voorkomen (dus geen opflakkeringen, geen nieuwe MRI-letsels en geen verergering van beperking). Om dit doel te bereiken, moet de kracht van de behandeling worden gebaseerd op de verwachte prognose van de patiënt.

Parameters die de prognose beïnvloeden – De prognosetool bestaat uit 5 categorieën die we hieronder uitleggen.

1. Demografische factoren:
Ten eerste werd in voorgaand onderzoek een hogere leeftijd bij diagnose geassocieerd met een snellere achteruitgang van functionaliteit, een groter risico op progressieve MS, en een trager herstel van opflakkeringen. De capaciteit om schade aan de hersenen te herstellen reduceert met de leeftijd. Vervolgens is het mannelijk

geslacht een risicofactor voor een minder gunstige prognose. In studies vertoonden mannen een ernstiger MS-verloop in termen van functionele en cognitieve achteruitgang en MRI-letsels.

Daarnaast werd aangetoond dat Vitamine D-concentratie in het bloed een indicatie kan geven van de ziekteactiviteit. Een drempelwaarde van 50 nanomol per liter of hoger wordt gerelateerd aan een betere prognose. Verder wordt roken sinds lange tijd geassocieerd met een groter risico om MS te krijgen en op ziekteprogressie, omdat roken ontstekingsmechanismen veroorzaakt. Daarbij hebben andere bijkomende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, overgewicht en mentale problemen mogelijk een associatie met een minder goede prognose.

2. Klinische parameters:
Progressieve subtypes van MS zijn gerelateerd aan een minder gunstig ziekteverloop in tegenstelling tot relapsing MS-vormen. Bovendien zijn het aantal opflakkeringen in de eerste 2 jaar sinds de diagnose, het tijdsinterval tussen de opflakkeringen en de mate van herstel hiervan, belangrijke indicatoren voor prognose. Verder wordt ook de EDSS-score bij de diagnose geïncorporeerd in de tool, omdat een hogere EDSS bij de aanzet van MS geassocieerd is met een grotere kans op ziekteprogressie. Daarnaast kunnen de eerste MS-symptomen die voortkomen uit de hersenstam (bv. dubbelzicht, slikproblemen), de kleine hersenen (bv. coördinatieproblemen) of het ruggenmerg (bv. verlamming) op ongunstige ziekte-uitkomsten wijzen.

Wanneer de MS-patiënt bij het begin van de aandoening meer dan één symptoom vertoont (dit noemt men *'poly-symptomatisch')* kan dit eveneens duiden op een minder gunstige prognose. Ook het hebben van cognitieve klachten (bv. problemen met het verwerken van informatie en verbaal geheugen) bij de start van MS werd door onderzoek verbonden met hogere mate van beperking enkele jaren later.

3. MRI-observaties:
Verschillende studies toonden aan dat het aantal en het volume van letsels op een MRI-scan bij de diagnose correleren met functiebeperkingen op langere termijn. Het hebben van meer dan 10 letsels op een MRI-scan wordt geassocieerd met een ongunstige prognose. Ook de aanwezigheid van contrastvloeistof-aangekleurde letsels, letsels ter hoogte van het ruggenmerg en letsels die weefselschade nalaten (zgn. 'black holes'), alsook letsels in de hersenstam of in de kleine hersenen bij de start van MS kunnen wijzen op een minder goede prognose.

4. Biomarkers:
Biomarkers zijn stoffen die gemeten worden in lichaamsvochten en voorspellend kunnen zijn voor het ziekteverloop. Zo wordt de aanwezigheid van oligoclonale banden, meer specifiek *immunoglobuline M* banden (een antilichaam), in ruggenmergvocht geassocieerd met een ongunstige prognose. Daarnaast is er toenemend bewijs dat een hoge concentratie *'neurofilament light'* in het bloed (wat wijst op afbraak van zenuwcellen) voorspellend kan zijn voor een beperking op termijn.

5. Optische coherentie tomografie (OCT) en geëvoceerde potentialen:
De dikte van de zenuwvezels van het netvlies (retina) in het oog, gemeten met een OCT-scan, brengt de ernst van de onderliggende schade aan het zenuwstelsel in beeld. Indien deze laag zenuwvezels bij de diagnose van MS dunner is, kan dit op een ongunstige prognose wijzen. Daarnaast worden geëvoceerde potentialen (dit zijn metingen van de geleiding en werking van zenuwbanen) ook geïncorporeerd in de tool, omdat deze de werking van verschillende zenuwbanen in het zenuwstelsel in kaart brengen. Wanneer twee of meer zenuwbanen abnormaal blijken bij de diagnose wordt dit gerelateerd aan een minder goede prognose.

Discussie

De prognosetool kan het specifieke profiel van elke nieuw gediagnosticeerde persoon met MS overzichtelijk weergeven. Bijgevolg kunnen neurologen belangrijke, minder gunstige factoren bij de diagnose van MS makkelijk herkennen en worden zij waakzamer voor onderliggende ongunstige factoren. Zo kan een minder goede prognose, die werd beoordeeld op basis van de kenmerken uit deze lijst, sneller leiden tot een

'zeer krachtige' behandeling. Het snel starten van de optimale behandeling is cruciaal om beperking op termijn te voorkomen. Ten slotte kan deze tool discussies van de neuroloog met de patiënt begeleiden.

De tool biedt een leidraad, maar werd nog niet gevalideerd. Het tijdig herkennen van een ongunstige prognose zorgt voor het kiezen van de meest geschikte behandeling, die het ziekteverloop van de patiënt enorm kan verbeteren. De elementen die aangehaald zijn in dit artikel worden best met de behandelend neuroloog besproken.

De QR-code leidt naar de website:
https://paradigms.foundation/prognosis/
waarop je de prognosetool kan downloaden
in het Engels.

Prof. Dr Bart Van Wijmeersch,
Universitair MS Centrum, Hasselt-Pelt;
Noorderhart ziekenhuizen, Revalidatie en MS, Pelt BIOMED en REVAL,
Universiteit Hasselt, Diepenbeek

Sofie Aerts,
Universitair MS Centrum, Hasselt-Pelt;
Universiteit Hasselt, Diepenbeek

Referentie: Van Wijmeersch B, Hartung H-P, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, Linker R and Oreja-Guevara C (2022). Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. Front. Immunol. 13:991291. doi: 10.3389/fimmu.2022.991291

Neurofilament light chain, een merker in het bloed die kan helpen bij het diagnosticeren en het voorspellen van de prognose bij multiple sclerose: een overzicht.

Inleiding

Hoewel er voor multiple sclerose (MS) de laatste jaren veel nieuwe en hoog-efficiënte behandelingen zijn bijgekomen, blijft het soms moeilijk om in te schatten wanneer en bij wie, welke behandeling moet gestart worden. Goede merkers die de ziekteactiviteit en stadium detecteren en de prognose betrouwbaar voorspellen, zouden heel erg nuttig kunnen zijn om de behandelingsstrategie te verbeteren.

'Neurofilament light chain (NfL)' in het hersenvocht is een heel goede merker die stijgt in het vocht wanneer er meer zenuwschade is (zoals bijvoorbeeld bij ontstekingsaandoeningen type MS, hersenschudding, beroerte of ziekte van Alzheimer). Maar omdat men hiervoor telkens een ruggenprik moet ondergaan, is het onpraktisch en onaangenaam om dit op regelmatige basis te doen.

Gelukkig wordt dit NfL niet alleen in grote hoeveelheden in het hersenvocht gevonden bij neurologische schade maar het komt uiteindelijk in kleinere hoeveelheden ook in het bloed terecht. Dankzij de ontwikkeling van heel gevoelige testen kan dit nu ook in het bloed gemeten worden waardoor het gemakkelijker is om het op te volgen. De auteurs van dit artikel keken de literatuur na en probeerden de bevindingen over het opmeten van NfL in het bloed samen te vatten.

In totaal vonden ze 31 studies die voldeden aan een uitgebreide lijst van voorwaarden om de kwaliteit van deze samenvatting te vrijwaren. Achtentwintig studies, met 6545 personen met MS (PmMS) en 4444 controlepersonen, konden gebruikt worden om de waarde van NfL bij de diagnose te beschrijven. Vijf studies met in totaal 4444 PmMS, konden ons iets meer vertellen over de voorspellende waarde van NfL in het bloed naar de prognose toe.

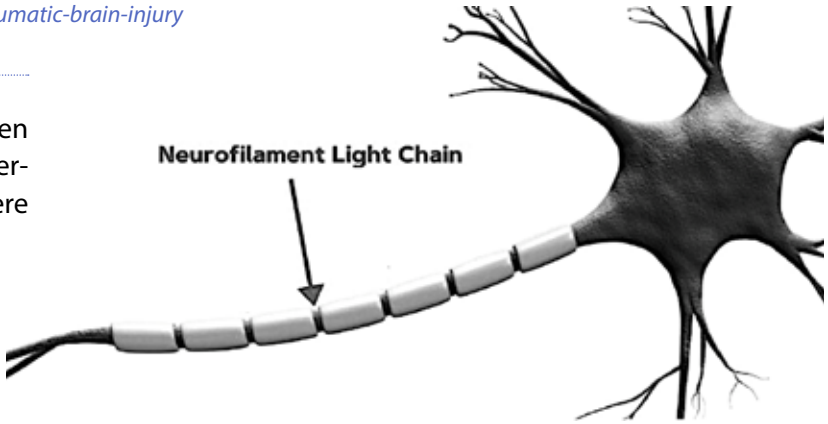
Onderscheid MS *versus* controle

De PmMS blijken een significant hogere waarde van NfL (en dus meer zenuwschade) te hebben in vergelijking met controlepersonen van dezelfde leeftijd. Het verschil is groter bij PmMS die nog geen MS-behandeling kregen in vergelijking met pmMS die wel een behandeling kregen maar het effect bleef wel significant in vergelijking met de controlepersonen. Verder zag men ook dat het verschil tussen personen met progressieve vormen van MS (PMS) en controlepersonen groter was dan het verschil tussen relapsing-remitting vormen van MS (RRMS) en controlepersonen.

MS *versus* CIS

Het klinisch geïsoleerd syndroom (CIS) is het stadium voor de diagnose van MS waarbij er wel al symptomen zijn maar een patiënt nog niet voldoet aan de diagnostische criteria van MS. In 3 studies werd er gekeken of er een verschil was in NfL in het bloed. En wat bleek? Ook in vergelijking met CIS bleken personen met een effectieve diagnose van MS een hogere hoeveelheid NfL in het bloed te hebben.

Naar: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/blood-based-biomarker-can-detect-predict-severity-traumatic-brain-injury



PMS *versus* RRMS

Ook als men PMS patiënten en RRMS patiënten onderling vergeleek, zag men een significant verschil. De personen met PMS hadden een hogere NfL in hun bloed in vergelijking met RRMS.

MS tijdens opflakkering *versus* MS tijdens herstelfase

Het lijkt misschien logisch dat er tijdens een opflakkering ook meer zenuwschade is, maar uiteraard willen we dit eerst bewezen zien. Zes studies vergeleken het NfL-gehalte in het bloed tijdens de opflakkeringsfase of in de herstelfase en men zag inderdaad een significant hogere NfL tijdens de relapse.

Voorspellende waarde van een hoog NfL in het bloed

De onderzoekers waren ook benieuwd of een hogere NfL-waarde bij het begin, het risico om een EDSS-score 4.0 of meer te bereiken kon voorspellen. De EDSS-score is een graad voor beperkingen bij MS waarbij 4.0 ongeveer het moment is waarop de wandelafstand wordt ingeperkt (en dus niet meer onbeperkt is), wat natuurlijk wel een relevante beperking is in het functioneren. En een hogere NfL-waarde leek effectief gerelateerd aan een hoger risico om EDSS 4.0 of meer te bereiken. Er was wel geen relatie tussen de NfL-waarde en de tijd tot een volgende opflakkering.

Discussie

Deze samenvattende studie (ook wel 'meta-analyse' genoemd in het vakjargon) was de eerste die dit onderwerp zo uitgebreid uitlichtte. Ondanks het feit dat NfL in het bloed een stuk moeilijker te meten is, lijken de niveaus van NfL in het hersenvocht en in het bloed wel goed met elkaar in relatie te staan. Hierdoor kan het helpen om het verschil te maken tussen MS en controlepersonen.

Een aantal factoren zoals leeftijd en BMI (Body Mass Index) maken de interpretatie van deze merker moeilijker. Naarmate de leeftijd stijgt, zal ook bij controlepersonen het NfL in het bloed stijgen. En hoe hoger de BMI, hoe lager het NfL in het bloed. Dit maakt het wel complexer om de spiegels van NfL in het bloed te gebruiken in de dagdagelijkse praktijk. Verder is het gebruik van specifieke MS-medicatie ook iets dat NfL in het bloed kan beïnvloeden. Ook stijgt het NfL in het bloed (net zoals in het CSF) bij andere ontstekingsaandoeningen waardoor het natuurlijk geen goede merker is om het verschil te maken tussen MS en andere ontstekingsaandoeningen.

Het kan wel helpen om het verschil te maken tussen MS en CIS en eventueel tussen de verschillende subtypes. Verder leek het NfL-niveau ook te kunnen helpen inschatten wat het risico is om van RRMS naar PMS te gaan of om sneller een hogere EDSS te bereiken. Ook tijdens een opflakkering lijkt er meer zenuwschade te zijn waardoor er hogere NfL-spiegels zijn.

De beperkingen van deze samenvattende studie waren dat het soms moeilijk is om definitieve uitspraken te doen omdat er veel elementen zijn die een invloed kunnen hebben op de NfL-niveau's in het bloed zoals leeftijd, geslacht, behandeling, …

Het NfL in het bloed lijkt een interessante en ondersteunende merker te zijn bij de diagnose en opvolging van MS maar gezien er een belangrijke invloed is van andere factoren, zien we het vooral als een extra parameter naast hersenscans, klinisch onderzoek, bloedafnames, ruggenprik, … Deze parameter is actueel nog niet algemeen beschikbaar en terugbetaald in Belgische ziekenhuizen.

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

Referentie: Ning L, Wang B (2022) Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 17(9): e0274565. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0274565

Neurofilamenten in het bloed als bijkomende monitoring bij RRMS-patiënten behandeld met Natalizumab met langer toedieningsinterval.

Inleiding

Natalizumab (Tysabri) is een zeer effectieve therapie voor relapsing-remitting multiple sclerose. De therapie wordt standaard vierwekelijks toegediend (intraveneus of meer recent ook subcutaan). Bij vierwekelijkse toediening spreekt men van Standard Interval Dosing (afgekort SID). Behandeling met Natalizumab kan echter verwikkeld worden door progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die ooit in contact kwamen met het JC-virus (JCV). Er zijn verschillende gekende risicofactoren voor het ontwikkelen van PML: o.a. de JCV-antilichaamtiter in het bloed, hoe lang de behandeling reeds werd toegediend, welke voorgaande therapieën genomen werden, …

Tijdens de behandeling met Natalizumab wordt, zoals ook bij andere behandelingen, de effectiviteit van de therapie gemonitord door een MRI van de hersenen en het klinisch neurologisch onderzoek. De MRI van de hersenen wordt bij Natalizumab ook gebruikt om PML vroegtijdig op te sporen. Bij JCV positieve patiënten gebeurt dit typisch vaker.

Recent werd, om het risico op PML te verlagen bij (voornamelijk JCV positieve) patiënten onder Natalizumab, een toedieningsinterval van 6 weken i.p.v. 4 weken voorgesteld. Verschillende eerdere studies suggereren immers een gelijkaardige werkzaamheid van dit langer toedieningsinterval, ook Extended Interval Dosing genoemd (EID) genoemd. Daarnaast werd een sterke reductie in het optreden van PML aangetoond bij EID.

Om na te gaan of de behandeling met EID even efficiënt is als SID wordt nu standaard een MRI van de hersenen en klinisch onderzoek gebruikt. Er is in de MS-zorg echter nood aan een goede en makkelijk beschikbare biomerker die ziekteactiviteit, progressie en prognose kan voorspellen. De meest belovende biomerker is Neurofilament light chain (NfL) in het hersenvocht. NfL is immers een merker voor zenuwschade (axonale schade).

Recente technieken laten toe om NfL ook in het serum (bloed) te meten waardoor het ook makkelijk te meten kan zijn in de dagelijkse praktijk. Vroeger kon men dit immers enkel bepalen op het hersenvocht.

Langdurige studies tonen aan dat NfL in het bloed sterk verhoogd is bij PML onset, samenhangt met het volume van letsels op de MRI en NfL verhoogd is nog voor diagnose van PML normaal gesteld wordt. De moeilijkheid blijft echter dat de normaalwaarden voor NfL in het bloed moeilijk te bepalen zijn, o.a. omdat ze variëren met de leeftijd en er ook een verhoging kan zijn bij een andere problematiek (bv. hersenschudding, beroerte).

Onderzoekers van deze studie willen nagaan of NfL in het bloed nuttig is als bijkomende monitoring van ziekteactiviteit voor patiënten die Natalizumab in EID krijgen.

Materialen en methoden

De studie werd uitgevoerd in een regionaal MS-Centrum in Turijn. Bij 69 patiënten, die allemaal een stabiele ziekte hadden, werd het standaard toedieningsinterval (SID) van vier weken veranderd naar een verlengd toedieningsinterval (EID) om de zes weken. Drieënzestig van de 69 patiënten werden in de studie onderzocht. Van deze patiënten waren bloedstalen beschikbaar waarop de waarden van NfL werden bepaald alsook verschillende MRI-scans van de hersenen.

Resultaten

Effect op NEDA-3
Geen enkele patiënt toonde ziekteactiviteit op de MRI van de hersenen of veranderingen bij klinisch neurologisch onderzoek. NEDA-3 werd dus bij alle patiënten met verlengd toedieningsinterval (EID) van zes weken behouden.

Bloedwaarden van NfL tijdens SID en EID
Er werd geen verschil aangetoond in de mediane waarden voor het NfL tijdens SID of EID. Ook op individueel niveau werd geen verschil gezien.

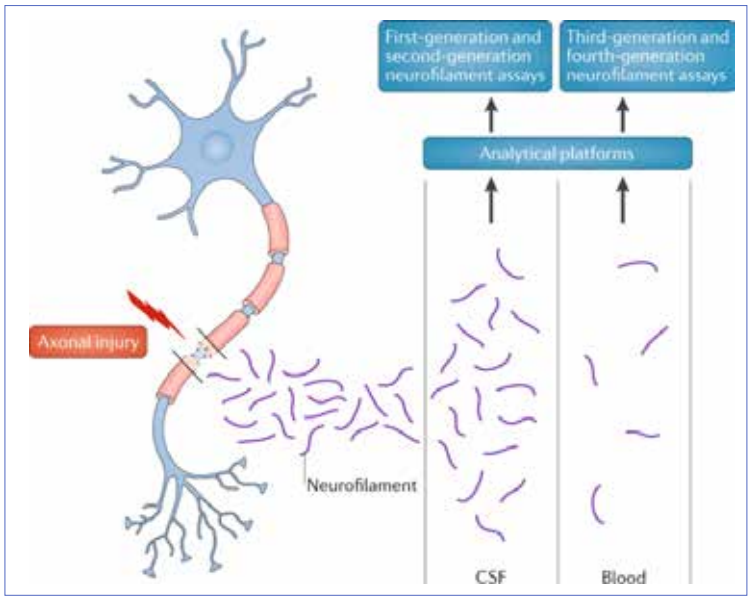
Bespreking en besluit

In dit onderzoek behielden alle patiënten NEDA-3 (m.a.w. er waren geen nieuwe symptomen noch waren er veranderingen op de MRI van de hersenen te zien) nadat ze overgeschakeld werden naar een verlengd toedieningsinterval van 6 weken, wat dus een ondersteunend geruststellende bevinding is voor dit toedieningsprotocol (EID). Er is wel een kanttekening bij deze studie: patiënten werden niet langdurig gevolgd.
De waarden van NfL in het bloed veranderden ook niet na overschakelen van de behandeling naar EID. Aangezien er geen patiënten gezien werden met veranderingen op de MRI van de hersenen kon niet nagegaan worden of de waarden van NfL samen hingen met de ziekteactiviteit of hiervoor voorspellend waren. Dit is ook de zwakte van deze studie.
Eerdere studies bewezen echter het verband tussen enerzijds het ontstaan van nieuwe symptomen en/of nieuwe letsels op de MRI van de hersenen en anderzijds NfL. Verder werd ook eerder aangetoond dat de NfL in het bloed verhoogd is bij het begin van PML maar ook reeds net voor het begin van PML.

Finale conclusie

Deze studie biedt ondersteunende gegevens om in de toekomst NfL in het bloed te gebruiken als bijkomende parameter om het effect van de behandeling in EID te gebruiken. Het toont ook de praktische haalbaarheid aan.
Een grotere studie zou nuttig zijn om te zien of het optreden van een nieuwe opstoot of nieuwe MRI-letsels voorspeld werd door NfL-waarden in het bloed. In tegenstelling tot een MRI van de hersenen zal bepaling van NfL in het bloed in de toekomst mogelijk verschillende voordelen bieden: minder duur, makkelijker uit te voeren, detecteren van nieuwe ruggenmergletsels en mogelijk nog vroeger PML detecteren.
Verder onderzoek zal nodig zijn om de wijze van opvolging aan te passen en bijvoorbeeld de optimale timing en frequentie voor het bepalen van de NfL vast te stellen.

Dr. T. Claeys,
AZ Sint Lucas Brugge



Figuur: Neurofilamenten die vrijkomen bij zenuwschade kunnen nu ook in het bloed bepaald worden. Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M. et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nat Rev Neurol 14, 577–589 (2018). https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z

Referentie: SNFL applicability as additional monitoring tool in natalizumab extended interval dosing regimen for RRMS patient. Multiple Sclerosis and Related Disorders. Volume 67, November 2022, 104176

Omschakelen naar Natalizumab om de 6 weken in vergelijking met het verderzetten van Natalizumab om de 4 weken bij patiënten met relapsing-remitting MS.

Achtergrond

Natalizumab (Tysabri) 300 mg, toegediend om de 4 weken, is een goedgekeurde efficiënte behandeling voor relapsing-remitting MS. Maar er is een risico op progressieve multifocale encefalopathie (PML), een zeldzame maar ernstige infectie van het centraal zenuwstelsel. Risicofactoren voor PML zijn de aanwezigheid van anti-JCV antistoffen in het bloed, vroegere behandelingen met immunosuppressiva (geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken) alsook een langere behandelduur met Natalizumab. Er werd aangetoond dat toediening van Natalizumab via een verlengd interval (gemiddeld 6 weken) geassocieerd is met een verlaagd risico op PML.
Deze studie onderzoekt de veiligheid en werkzaamheid van Natalizumab om de 6 weken, in vergelijking met Natalizumab om de 4 weken.

Methoden

Er namen 89 MS-centra deel aan de studie in 11 landen in Amerika, Europa en het westelijke deel van de Stille Oceaan. De deelnemers waren personen met relapsing-remitting multiple sclerose, tussen 18 en 60 jaar oud, met een EDSS van 5.5 of lager, die behandeld werden met Natalizumab 300 mg om de 4 weken. In de 12 maanden voor deelname aan de studie mocht er geen opflakkering zijn opgetreden en in de 3 maanden voor deelname mocht er geen dosis Natalizumab gemist zijn.

De deelnemers werden willekeurig ingedeeld in 2 groepen: omschakelen naar Natalizumab om de 6 weken, of verderzetten van Natalizumab om de 4 weken. Er gebeurde een MRI-scan op week 24, 48 en 72, alsook bij optreden van neurologische verslechtering of opflakkering.
De belangrijkste uitkomstmaat van de studie was het aantal nieuwe of nieuw vergrote T2 letsels op de MRI op week 72. Ook andere radiologische en klinische parameters werden onderzocht. Veiligheid werd bij alle deelnemers nagegaan.

Resultaten

Tussen 26 december 2018 en 30 augustus 2019 werden 499 patiënten verdeeld in 2 groepen: Natalizumab om de 6 weken (251 personen), en Natalizumab om de 4 weken (248 personen).

De studieresultaten werden op 2 verschillende manieren geanalyseerd: de gegevens die ontbraken (bijvoorbeeld door vroegtijdige stop of omschakeling van de behandeling of door een onvoorziene stop van de studie) werden op 2 verschillende manieren verwerkt.
Er werd een numeriek verschil vastgesteld in het aantal nieuwe of vergrote T2 hyperintense letsels op week 72 tussen de groep die Natalizumab om de 6 weken kreeg en de groep die Natalizumab om de 4 weken kreeg.
Bij de 1e manier van analyseren was het gemiddeld aantal nieuwe of vergrote T2 hyperintense letsels op de MRI op de 72e week 0.20 in de groep die behandeld werd om de 6 weken, en 0.05 in de groep die behandeld werd om de 4 weken.
Bij de 2e manier van analyseren bedroeg het aantal nieuwe of vergrote T2 letsels 0.31 bij de behandelgroep om de 6 weken, en 0.06 bij de behandelgroep om de 4 weken.

De belangrijkste reden voor de overmaat aan letsels in de groep om de 6 weken, is dat er bij 2 deelnemers extreem veel nieuwe of vergrote T2 letsels zijn opgetreden. De eerste persoon had geen ziekteactiviteit tijdens de behandeling met Natalizumab om de 6 weken. Hij stopte de behandeling op week 55 omdat hij JCV seropositief werd en hij startte geen nieuwe behandeling. Op week 67 kreeg hij een opflakkering en op de MRI werden 30 nieuwe of vergrote T2 letsels vastgesteld. De tweede persoon met extreem veel letsels ontwikkelde een asymptomatische PML met 25 nieuwe letsels in totaal (5 nieuwe of vergrote T2 letsels op week 24, 10 extra op week 48 en nog eens 10 extra op week 72).
In de groep om de 4 weken had geen enkele deelnemer meer dan 2 dergelijke letsels. Er was een gelijkaardig aantal deelnemers met geen enkel, 1 of 2 nieuwe of nieuw vergrote T2 letsels op week 72 tussen de beide groepen. Andere radiologische uitkomsten die in de studie werden nagegaan (gadolinium-aankleurende letsels, nieuwe T1 hypointense letsels) waren gelijk tussen de 2 groepen. Ook de klinische parameters (tijd tot 1e opstoot, jaarlijkse opstoot-frequentie en tijd tot de bevestigde verslechtering van de handicap op 24 weken) waren gelijkaardig.
Een gelijkaardig aantal deelnemers in beide groepen had tijdens de studie geen bewijs van ziekteactiviteit (NEDA: no evidence of disease activity), wat wijst op een goede ziektecontrole in beide groepen.
Er is een gelijkaardig veiligheidsprofiel voor Natalizumab eens om de 6 en om de 4 weken. Bijwerkingen traden op in 78% in de groep om de 6 weken en in 77% in de groep om de 4 weken. Ernstige bijwerkingen traden op in 7% van elke groep. Er waren geen overlijdens.
In de studie was er 1 patiënt met asymptomatische PML, zonder klinische symptomen, in de groep om de 6 weken. Er trad geen PML op in de groep om de 4 weken.

Interpretatie

Ondanks het numeriek verschil in het aantal nieuwe of vergrote T2 letsels, was er een gelijkaardig aantal deelnemers met nieuwe of vergrote T2 letsels op de MRI op week 72 in beide groepen. Er was geen belangrijk verschil in klinische en radiologische parameters tussen de groep Natalizumab om de 6 en om de 4 weken. Deze studie suggereert dat de meeste patiënten die stabiel zijn op Natalizumab om de 4 weken, kunnen overschakelen naar Natalizumab om de 6 weken zonder klinisch verlies van werkzaamheid.
Het optreden van een asymptomatische PML benadrukt het belang van monitoring en risicoinschatting bij alle patiënten behandeld met Natalizumab.

Dr Nele Glibert,
AZ Groeninge Kortrijk – Sint-Jozefskliniek Izegem

Referentie: Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial, John F Foley et al. Lancet Neurol. 2022 Jul.

Kan Ocrelizumab met langere tijdsintervallen worden toegediend bij relapsing multiple sclerose?

Zesmaandelijkse toedieningen van Ocrelizumab worden gebruikt als tweedelijnsbehandeling voor relapsing MS. Tijdens de COVID-19 pandemie werden veel afspraken uitgesteld omwille van angst voor besmetting tijdens een ziekenhuiscontact. Er werd later ook opgemerkt dat het COVID-19 vaccin, net zoals andere vaccins, tijdens een behandeling met Ocrelizumab minder bescherming gaf, vooral in de periode rond de toediening. Daarom werd op termijn het advies gegeven het volgende infuus uit te stellen tot vier weken na de vaccinatie. Maar wat doet dit uitstel met de MS-ziektecontrole?

Inleiding

Tijdens de piek van de COVID-19 pandemie werden contacten met het ziekenhuis vaker gemeden wegens angst voor besmetting. Personen met MS (PmMS) die behandeld worden met immuunonderdrukkende medicatie hebben ook een hoger infectierisico en een hoger complicatierisico bij het oplopen van een COVID-19 infectie (ziekenhuisopname, opname op afdeling intensieve zorgen). Hierdoor werden afspraken vaak uitgesteld, waardoor het standaard behandelinterval van zes maanden al eens overschreden werd. Het effect en de veiligheid van een langer behandelinterval zijn echter nooit wetenschappelijk onderzocht bij Ocrelizumab.
Een Italiaanse onderzoeksgroep verzamelde daarom dossiergegevens van PmMS die tijdens de COVID-19 pandemie werden behandeld met Ocrelizumab en verdeelde deze onder in twee groepen ('zes maanden interval' ten opzichte van 'vanaf vier weken uitstel') om te vergelijken of beide groepen het even goed deden op het vlak van hun MS-ziektecontrole.

Studieopstelling

Er werd teruggekeken in de medische dossiers van personen met relapsing MS die tussen januari 2020 en juni 2021 twee volledige toedieningen van Ocrelizumab kregen (na reeds de twee halve opstartdosissen te hebben gehad in de periode voor januari 2020) in één van de negen deelnemende in MS gespecialiseerde centra in Italië. Hiervoor werd een bestaande databank gebruikt. Hoewel personen met primair progressieve MS ook behandeld kunnen worden met Ocrelizumab, werden hun dossiers niet meegenomen in deze studie.

In deze groep PmMS werden vervolgens de lichamelijke ziektekenmerken (EDSS-score) en resultaten van de MRI van de hersenen (met en zonder contrast, op meerdere tijdstippen) verzameld. Gegevens van het laatste contact vóór januari 2020 werden gebruikt als referentie (een basismeting) en deze van het contact binnen de zes maanden na juni 2021 werden gebruikt als opvolging. De hoeveelheid nog aanwezige B cellen (afweercel die door Ocrelizumab onderdrukt wordt) in het bloed vóór ieder infuus werd eveneens genoteerd, alsook de reden voor eventueel uitstel van het infuus en of de persoon in kwestie een COVID-19 vaccin ontving. In Italië startte het vaccinatieprogramma in januari 2021. De COVID-19 vaccinatie werd actief aangeraden aan iedereen met chronische ziekten vanaf april 2021.

Ziekteactiviteit werd gedefinieerd als een nieuwe opflakkering en/of nieuwe, in omvang gegroeide of contrast opnemende witte stofletsels op de MRI van de hersenen. Ziekteprogressie werd gedefinieerd als een toename in de EDSS-score bij opeen-

volgende controles. PmMS die geen van de drie kenmerken vertonen, worden beschouwd als stabiel (NEDA-3).

Resultaten

In het totaal werden de dossiers van 278 PmMS opgenomen in de analyse, waarvan 174 PmMS Ocrelizumab kregen volgens het standaardinterval van zes maanden en 104 PmMS minstens eenmaal Ocrelizumab kregen met een interval van zes maanden + minstens vier weken.

PmMS in de tweede groep hadden op groepsniveau een langere ziekteduur en meer COVID-19 vaccins gekregen dan PmMS in de eerste groep. Er was geen verschil in de mate van onderdrukking van de B cellen in de voorbereidende bloedafname voor iedere toediening. De meest voorkomende redenen voor uitstel van het infuus waren angst voor het oplopen van COVID-19 tijdens contact met het ziekenhuis en onduidelijkheid over de gevolgen van COVID-19 infecties bij mensen behandeld met Ocrelizumab.

Tijdens de opvolgingsperiode werden 24 opflakkeringen gezien bij 18 PmMS (drie personen met 2 opflakkeringen en één persoon met 4 opflakkeringen), waarvan twee personen met een verlengd interval werden behandeld. Bij twee van deze PmMS werd ook ziekteactiviteit gezien op de MRI van de hersenen. In het totaal hadden 21 PmMS MRI tekenen van ziekteactiviteit, waarvan er zes een verlengd behandelinterval hadden.

PmMS die opflakkeringen hadden werden iets minder lang behandeld met Ocrelizumab (mediaan 24 maanden ten opzichte van 29 maanden) en hadden voordien ook meer andere MS-behandelingen gekregen voor de opstart van Ocrelizumab. PmMS met verlengde behandelintervallen hadden geen slechtere ziektescore (EDSS). PmMS die op de MRI ziekteactiviteit toonden, hadden gemiddeld een kortere ziekteduur (5 jaar ten opzichte van 9 jaar).

De statische analyse toont dat het hebben van een langer behandelinterval gepaard gaat met een hoger risico op het ontwikkelen van tekenen van ziekteactiviteit op de MRI van de hersenen (niet op het ontwikkelen van opflakkeringen) tijdens de in kaart gebrachte behandelperiode. Het al dan niet behouden van ziektestabiliteit (NEDA-3) zes maanden na het laatste infuus Ocrevus in deze behandelperiode werd daarentegen niet beïnvloed door het interval tussen de toedieningen.

Besluit

Een verlengd interval tussen twee toedieningen van Ocrevus (minstens 4 weken langer dan de klassieke 6 maanden) bij personen met relapsing MS, verhoogt de kans op tekenen van ziekteactiviteit op de MRI van de hersenen. Er werd geen verhoogd aantal opflakkeringen gezien in deze groep.

Kritische aanvulling

Gezien de korte duur van de opvolging is het niet uitgesloten dat frequente verlenging van de behandelintervallen over langere termijn meer MS-ziekteactiviteit kan uitlokken, zowel op het vlak van MRI-letsels als voelbare opflakkeringen. Dit risico lijkt op het eerste zicht minder groot te zijn bij PmMS die reeds een langere ziekte- en behandelduur hebben.

Uitstel van een behandeling met Ocrevus moet daarom steeds op individuele basis met de behandelend neuroloog besproken worden.

Dr. Tatjana Reynders,
Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Referentie: Zanghì A, Avolio C, Signoriello E, Abbadessa G, Cellerino M, Ferraro D, Messina C, Barone S, Callari G, Tsantes E, Sola P, Valentino P, Granella F, Patti F, Lus G, Bonavita S, Inglese M, D'Amico E. Is It Time for Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Relapsing Remitting MS? Evidence from An Italian Multicenter Experience During the COVID-19 Pandemic. Neurotherapeutics. 2022 Aug 29:1–11. doi: 10.1007/s13311-022-01289-6. Epub ahead of print. PMID: 36036858; PMCID: PMC9422942.

Anti-CD20 therapieën voor MS tijdens zwangerschap en borstvoeding: aanbevelingen van de vereniging voor Britse Neurologen.

Inleiding

Anti-CD20 therapieën (Ocrelizumab, Ofatumumab en Rituximab), die de B-cellen (een specifieke groep immuuncellen) verwijderen uit het bloed, worden steeds vaker gebruikt voor de behandeling van actieve relapsing-remitting MS (RRMS).

Veel van de personen met MS (PmMS) die in aanmerking komen voor deze behandelingen zijn vrouwen van vruchtbare leeftijd. Het is dan ook belangrijk om naast een goede ziektecontrole rond de zwangerschap ook rekening te houden met mogelijke schade aan de baby door directe blootstelling aan het geneesmiddel, of door een zwangerschap bij een moeder met een verzwakt immuunsysteem (infectiegevaar).

Op basis van de op dit moment beschikbare data lijkt de Europese veiligheidsaanbeveling (ook in België geldend) te conservatief. Ze adviseert anticonceptie minimum 12 maanden na de laatste infusie van Ocrelizumab/Rituximab, en minimum 6 maanden na de laatste injectie van Ofatumumab.

De 'Vereniging voor Britse Neurologen' bracht hierover nieuwe aanbevelingen uit. Het is essentieel om de behandelingsmogelijkheden te bespreken met vrouwen van vruchtbare leeftijd om zo voor de meest geschikte behandeling te kiezen.

Methodologie

Resultaten uit de publicaties rond het gebruik van anti-CD20 therapieën in en rond zwangerschap werden geanalyseerd met aandacht voor de uitkomst van de zwangerschap (levendgeborenen, zwangerschapsafbrekingen, spontane miskramen, doodgeboorten) en de evolutie van MS tijdens de zwangerschap.

De data bestaan uit uitkomsten van zwangeren met RRMS of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) met blootstelling aan Ocrelizumab/Rituximab tijdens de zwangerschap en zwangeren behandeld met Rituximab voor andere ziektes.

Er werd ook gekeken naar de veiligheid van de borstvoeding en de impact van het stoppen of het uitstellen van anti-CD20 therapieën op het ziekteverloop.

Eigenschappen van Anti-CD20 therapieën

Ocrelizumab/Rituximab worden meestal elke 6 maanden intraveneus toegediend, (of soms op basis van het aantal B-cellen in het bloed), terwijl Ofatumumab maandelijks wordt toegediend via een subcutane injectie.

De werkingsduur van Ocrelizumab/Rituximab in RRMS is langer dan 6 maanden. Als de behandeling werd uitgesteld, blijft de ziekte meestal wel goed onder controle. Deze gegevens ondersteunen een meer gepersonaliseerde doseringsstrategie.

Bij PmMS die langer dan 4 jaar Ocrelizumab kregen, duurt het gemiddeld langer dan 6 maanden totdat de B-cellen terug in het bloed verschijnen. Het is dan ook logisch om het interval tussen de infusen aan te passen, op basis van hoe snel de B-cellen herstellen.

Anti-CD20 therapieën en het foetale immuunsysteem

Enkele gegevens:

- De Anti-CD20 therapieën worden beschouwd als volledig verwijderd uit het lichaam na ongeveer 18,5 weken voor Ocrelizumab/Rituximab, en ongeveer 11,5 weken voor Ofatumumab.
- De Anti-CD20 therapieën kunnen worden overgedragen aan de baby doorheen de moederkoek. Deze overdracht is gering in het eerste trimester maar stijgt gedurende het tweede en derde trimester, dus voornamelijk na de 17-22e week van de zwangerschap.
- Zelfs met blootstelling aan anti-CD20 therapie rond de tijd van bevruchting, zullen deze medicijnen verdwenen zijn uit het bloed van de moeder tegen de tijd dat een overdracht naar de baby mogelijk is, na 17-20 weken zwangerschap.

Conclusies en aanbevelingen voor de klinische praktijk vanuit de vereniging voor Britse Neurologen

Advies voor bevruchting

- Anti-CD20 therapieën kunnen worden gebruikt bij vrouwen met een zwangerschapswens.
- Na een behandeling met anti-CD20 kunnen vrouwen veilig proberen zwanger te worden.
- Vrouwen met RRMS die regelmatig worden behandeld met Ocrelizumab/Rituximab, kunnen 3 maanden wachten na de laatste behandelingen voordat ze proberen zwanger te worden.
- Bij een negatieve zwangerschapstest, 6 maanden na het laatste infuus, is een langer interval tussen infusen mogelijk (9 tot 12 maanden).
- Bij het uitblijven van een zwangerschap, 9-12 maanden na het laatste infuus, moet het herstarten van de behandeling worden overwogen.
- Momenteel is er geen bewijs van ongunstige zwangerschapsuitkomst.
- Aan alle vrouwen met een zwangerschapswens worden een volledig vaccinatieschema en foliumzuursupplementen geadviseerd.
- Iedereen die anti-CD20 therapieën krijgt, moet worden geïnformeerd over het risico op verminderde werkzaamheid van een vaccin onder deze behandelingen.

Advies tijdens de zwangerschap

- Bij PmMS moeten de infusen worden uitgesteld tot na de zwangerschap (tenzij er klinisch bewijs is van ziekteactiviteit, in dat geval moet de mogelijkheid van verdere behandeling worden aangeboden).
- Ofatumumab wordt voortgezet tijdens de zwangerschap om de werkzaamheid te behouden.
- Er is momenteel onvoldoende bewijs om het interval tussen de Ofatumumab injectie tijdens de zwangerschap te verhogen.
- Moeders moeten worden aangemoedigd om COVID19-, griep- en kinkhoestvaccinaties tijdens de zwangerschap te krijgen, het liefst voordat ze met anti-CD20 therapieën beginnen.
- Bij terugkerende infecties tijdens of na de zwangerschap moet gedacht worden aan een tekort

aan antistoffen in het bloed, veroorzaakt door anti-CD20 therapieën.

Advies voor na de bevalling

- Gebruik van anti-CD20 tijdens de zwangerschap kan leiden tot B-cellentekort in de pasgeborene. Hoewel dit voorbijgaand lijkt te zijn, moet hiermee rekening worden gehouden.
- Levend verzwakte vaccins moeten worden uitgesteld zolang een invloed op de immuunstatus van het kind mogelijk blijft. (Rotavirus-vaccin en BMR-vaccinaties: bof, mazelen, rubella). Andere vaccinaties kunnen volgens schema worden gegeven.
- De groei en ontwikkeling van de kinderen waren normaal en er waren geen significante infecties.
- Omwille van risico op ziekteactiviteit in de periode na de bevalling, wordt geadviseerd om snel de behandeling te herstarten.

Advies tijdens borstvoeding
(er zijn weinig beschikbare studies)

- Vrouwen die borstvoeding willen geven, moeten worden aangemoedigd om dit te doen.
- Vermijd de herstart van behandeling tijdens de eerste week na de bevalling, als borstvoeding wordt gegeven. Een kleine hoeveelheid medicatie kan in de moedermelk worden overgebracht, maar dit wordt, ten minste gedeeltelijk, vernietigd in het maag-darmkanaal van de baby. In deze eerste week is de concentratie van anti-CD20 therapieën in de moedermelk hoger en de zuurgraad in het maag-darmkanaal van de baby is laag, waardoor de medicijnen niet kunnen worden afgebroken.

Conclusie

Anti-CD20 behandelingen kunnen relatief veilig worden gebruikt rondom de zwangerschap. Een 'medicatievrije' zwangerschap en een effectieve ziektecontrole is mogelijk met een individuele aanpassing van dosisintervallen alsook een veilige hervatting van de behandeling na de bevalling.

De voordelen en mogelijke risico's van anti-CD20 therapieën voor, tijdens en na de zwangerschap moeten worden besproken met de PmMS als deel van een gezamenlijke besluitvorming. Het is dus essentieel dat patiënten de diverse aspecten rondom de zwangerschap goed met hun eigen neuroloog bespreken.

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

Referentie: "Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN (Association of British Neurologists) guidelines", Dobson R, et al. Pract Neurol 2022;0:1–10. doi:10.1136/pn-2022-003426

Teva, your partner in MS

NPS-BE-00044/TevaPharmaBelgium/03.2022