



CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN
DOOR ONDERZOEK**

Nummer 45
Mei 2019

NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting
Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming
van Hare Majesteit de Koningin

Huart Hamoiriaan 48
1030 Brussel
Tel.: +32 (0)2 426 49 30
Fax: +32 (0)2 426 00 70
info@charcot-stichting.org
NN 468 831 484

www.charcot-stichting.org
BE34 6760 9000 9090

Foto: iStock & Shutterstock
V. U.: I. Bloem
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel
© Charcot Stichting 2019



De toekomst krijgt vorm

In zo'n twintig jaar tijd is het aantal beschikbare medicaties voor de behandeling van MS fors toegenomen. In dit nummer beschrijft Dokter Dany Decoo de drie meest recente medicaties die aangewezen zijn voor de ernstige en evolutieve vormen, met hernieuwde aanvallen, van de ziekte. Lemtrada® werd in 2015 in België geïntroduceerd en is een monokonaal antilichaam dat verschillende types van lymfocyten vernietigt. Mavenclad® werd gelanceerd op 1 augustus 2018 en remt de verspreiding van de geactiveerde lymfocyten. Ocrevus® ten slotte werd geïntroduceerd op 1 maart 2019. Dit monoklonale antilichaam vernietigt een specifieke populatie lymfocyten, de zogenaamde B-lymfocyten.

Deze drie producten hebben een gemeenschappelijk kenmerk: alle drie dienden ze aanvankelijk voor de behandeling van leukemie of bloedkanker, lymfomen genaamd. Bij MS worden ze op meer chronische wijze en/of in lagere doses aangewend, met de bedoeling de werking van het immuunsysteem te wijzigen of bij te sturen. De resultaten ervan zijn bijzonder bemoedigend, ook al is er een groter risico op bijwerkingen.

Het verhoopde herstel van het immuunsysteem gebeurt spontaan en wij hebben geen controle op het ontstaan van deze nieuwe immuniteit, waarvan we hopen dat ze niet langer auto-immuun is. Dit noopt ons tot enige bescheidenheid. Een andere vraag is wanneer zulke behandelingen toegepast moeten worden, en bij welke patiënten. Het is duidelijk dat niet alle vormen van MS zulke ingrijpende behandelingen vergen. In dat verband zouden nieuwe biomarkers van de activiteit van de ziekte bijzonder interessant kunnen worden. De biomarker waarin onderzoekers en neurologen vandaag vooral hun hoop stellen, is de dosering in het bloed van de lichte keten van het neurofilament (NfL), een specifieke structuur van de zenuwvezels van de neuronen. Een hoge concentratie van dit eiwit wijst op degeneratie en verlies van axonen, ofwel acuut bij een opstoot, ofwel chronisch bij stille celdood binnen het zenuwstelsel. De ziekte heeft immers nog steeds een andere, verborgen kant, waarop we vooralsnog weinig vat hebben, en die aan de basis ligt van de langzame aantasting van de zenuwnetwerken in de hersenen en het ruggenmerg, en dus van de langzame verergering van de symptomen van de aandoening. De medicaties van de toekomst zullen ook dat aspect van de ziekte, dat betrekking heeft op de neurobescherming en de remyelinisatie, moeten aanpakken. De reeds behaalde resultaten stemmen ons optimistisch, maar het zal nog even duren vooraleer we alle pathologische mechanismen van de ziekte kunnen corrigeren.

Prof. Dr. **Christian Sindic**
Voorzitter



< < **Bezoek onze website: www.charcot-stichting.org**

FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

Laureaten van het Charcot Fonds 2019

Twee grote onderzoekspistes die het leven van MS-patiënten kunnen veranderen, worden bevestigd. In de toekomst wordt multiple sclerose een behandelbare en controleerbare ziekte. 11 onderzoeksteams van verschillende universiteiten uit van heel België ontvangen dit jaar van de Charcot Stichting samen meer dan 500 000 euro dit jaar voor dit noodzakelijke onderzoek.

Jury van het Charcot Fonds 2019

Prof. Dr. Christian Sindic, voorzitter van de Charcot Stichting.

Dr. Pierrette Seeldrayers, voorzitter van Belgische Studiegroep voor MS.

Prof. Dr. Alex Michotte, professor in de neuroanatomie aan de faculteit geneeskunde van de VUB. Hoofd van het klinische departement neurologie en anatomie/pathologie van het UZ Brussel.

Prof. Dr. Alain Maertens de Noordhout, professor in de neurologie, Hoofd van het departement neurologie van de CHR Citadelle Liège.

Prof. Dr. Gilles Edan, professor in de neurologie, Hoofd van het departement neurologie van de Neurosciences Cluster van de Pontchaillou Universiteit en het Ziekenhuis van Rennes (Frankrijk).

De geselecteerde projecten



Neuroimmunologie
en Immunologie

**Prof. Jerome Hendriks,
Prof. Johan Swinnen
en Dr. Jeroen Bogie**
UHasselt - BIOMED
53 000 € / 2 jaar

"Onze recente studies geven aan dat lipiden een sleutelrol spelen in de functionele eigenschappen van macrofagen in MS-laesies. In deze studie zullen we bepalen of gerichte enzymen die essentieel zijn voor lipidemetabolisme, de gunstige eigenschappen van macrofagen bij MS-patiënten stimuleren."



Neuroimmunologie

**Prof. Tom Vanden Berghe
en Prof. Peter Vandenaabeele**
UGent
54 550 €

"Ons doel: therapeutische exploratie van nieuwe inhibitoren van biologische roest in multiple sclerose."



Neuroimmunologie

Prof. Anne des Rieux
UCLouvain
40 000 € / 2 jaar

"Ons doel is het ontwikkelen van een behandeling die de neurologische schade bij multiple sclerose herstelt via de niet-invasieve toediening van een therapeutische molecule, ingesloten in nano-deeltjes."



Neuroimmunologie

**Dr. Debbie Le Blon
en Prof. Peter Ponsaerts**
UAntwerpen
43 000 € / 2 jaar

"In voorgaande studies van onze onderzoeksgroep werd aangetoond dat het moduleren van de eerstelijns immuunrespons, bestaande uit microglia en macrofagen, door toediening van interleukine-13, zorgt voor bescherming van myeline in een muismodel voor MS. De volgende stap in ons onderzoek is om dit effect te bestuderen binnen een humane context."

“ Dankzij de vrijgevigheid van donateurs zal dit de volgende vijf jaar een enorme boost in de strijd tegen MS en voor betere MS-behandelingen betekenen

– Prof. Dr. Christian Sindic



Immunologie

**Prof. Muriel Moser
en Dr. Isabel Vogel**
Université Libre de Bruxelles
45 530 €

"Wij onderzoeken het effect van de T-cel costimulatiemolecule CD27 op verschillende subsets van immuuncellen, om na te gaan of het mogelijk is de auto-immuniteit te verminderen en tegelijk de sturende mechanismen te herstellen."



Immunotherapie

**Dr. Judith Fraussen
en Prof. Veerle Somers**
UHasselt - BIOMED
45 000 € / 2 jaar

"Immuunverouderde B-cellen zijn verhoogd aanwezig in het bloed van 1/5 van de personen met MS en vertonen ontstekingsbevorderende eigenschappen, waardoor ze een doelwit kunnen zijn voor een specifieke en efficiënte nieuwe therapie."



Immunotherapie
en Immunologie

**Prof. Dr. Guy Laureys,
Prof. Veerle Somers
en Dr. Judith Fraussen**
UZ Gent en UHasselt - BIOMED
42 000 € / 2 jaar

"Autologe stamceltransplantatie biedt ons de unieke kans om in deze studie te onderzoeken hoe B-cellen kunnen helpen bij het herstel van een verstoord immuunsysteem."



Immunotherapie
en Immunologie

**Prof. An Goris
en Prof. Patrick Mathys**
KU Leuven
40 000 € / 2 jaar

"In dit project voegden twee KU Leuven-onderzoeksgroepen hun expertise samen om de rol van immuunregulerende B-celsubsets bij multiple sclerose te begrijpen en deze kennis in de kliniek te gebruiken."



Neuroimmunologie,
Immunotherapie en Immunologie

**Dr. Inna Afonina
et Prof. Rudi Beyaert**
VIB-UGent
Center for Inflammation Research
47 424 € / 2 jaar

"Er is een grote onvervulde medische behoefte aan nieuwe therapeutische strategieën om de myelinisatie bij MS-patiënten te verbeteren. Het project zal de pathologische rol van interleukine-33 in MS bestuderen en het therapeutische effect van een nieuwe IL-33 remmer analyseren in preklinische muismodellen van MS."



Neuroimmunologie,
Immunotherapie en Immunologie

Prof. Anje Cauwels
VIB-UGent
Center for Inflammation Research
50 000 € / 2 jaar

"Cytokinen zijn krachtige immuunmodulatoren, maar veroorzaken ook toxische bijwerkingen. Daarom ontwikkelen we AcTakines, gedempte cytokines gericht op specifieke cellen, en onderzoeken we hun potentieel voor de behandeling van kanker en auto-immuunziekten."



Neuroimmunologie
en Neurobiologie

**Prof. Tim Vanmierlo,
Prof. Daniel Van de Hove
en Mme. Assia Tiane**
UHasselt
40 000 € / 2 jaar

"In ons project onderzoeken we of het DNA van progressieve MS-patiënten een ander methylatiepatroon vertoont en of dit kan gebruikt worden als merker voor remyelinisatie."

De laureaten ontvingen deze subsidies tijdens een academische zitting op 19 januari in de Universitaire Stichting in Brussel. Meer informatie over deze onderzoeken en over hoe u dit baanbrekende onderzoek kan steunen op:

www.charcot-stichting.org

DIAGNOSTIEK

Een bloedafname als indicator

Op zoek naar een bloedmarker voor de progressieve vorm van MS: het voorbeeld van de lichte keten van de neurofilamenten (NfL).

Bij een inflammatoire opflakking van de ziekte zijn bij cerebrale of medullaire magnetische resonantie goed afgebakende laesies zichtbaar die de intraveneus ingespoten contraststof vasthouden. De ontsteking veroorzaakt een doorbreking van de bloed-hersenbarrière en deze actieve laesies houden de contraststof vast. Ze kunnen gepaard gaan met nieuwe klinische tekenen en dus aanleiding geven tot een klinische opflakking van de ziekte, of in alle stilte opduiken in zones die geen gemakkelijk herkenbare externe symptomen veroorzaken.

De ontsteking veroorzaakt eerst en vooral een afbraak van de membranen en dus van het supermembraan. In vele gevallen kan de ontsteking echter vrij hevig zijn en doorbreekt ze ook de zenuwvezel (axon) binnen in de schede. Deze zenuwvezel wordt dus "doorgesneden" en de eiwitinhoud ervan kan opnieuw worden vrijgegeven in het extracellulaire vocht, vervolgens worden afgevoerd door de cerebrospinale vloeistof om uiteindelijk in de bloedsomloop terecht te komen. Dit is met name het geval voor de lichte keten van de molecule van de neurofilamenten (NfL), die specifiek is voor axonen.

- Met heel recente technieken, die 1000 keer gevoeliger zijn dan die uit de jaren '80, is het nu mogelijk om rechtstreeks in de bloedsomloop de eiwitten van de neurofilamenten te doseren en in het bijzonder de lichte keten die afgekort NfL wordt genoemd. Verscheidene studies hebben aangetoond dat de NfL-concentratie in het bloed recht evenredig is met die in de cerebrospinale vloeistof: er is dus geen lumbale punctie meer nodig voor de dosering!
- Een recente studie (maart 2019) verschaft ons opheldering over het heel interessante potentieel van de systematische dosering van dit NfL-eiwit bij MS-patiënten. Ze werd uitgevoerd op basis van bloedafnames verkregen tijdens 2 klinische proeven met een placebogroep of met een groep die werd behandeld met interferon, vergeleken met een groep behandeld met fingolimod (Gilenya®). Ook werden gelijktijdig controlepersonen geanalyseerd.

Hieruit kunnen 5 belangrijke lessen worden getrokken:

1. de NfL-concentratie in het bloed was vóór de aanvang van de klinische proef nagenoeg 2 keer hoger bij de MS-patiënten dan bij de controlepersonen.
2. de NfL-concentratie in het bloed vóór het begin van de behandeling correleerde met het totale aantal bij de magnetische resonantie vastgestelde laesies en met het aantal actieve laesies die de contraststof vasthielden.

3. de NfL-concentratie vóór de aanvang van de klinische proef voorspelde de concentratie op het einde van de studie, 1 of 2 jaar later.
4. een hoge NfL-concentratie bij het begin van de studie voorspelde een frequenter voorkomen van nieuwe laesies en nieuwe opflakkingen, een meer uitgesproken hersenatrofie en een grotere toename van de handicap.
5. na 6 maanden behandeling en tijdens het verdere verloop ervan verlaagde fingolimod de NfL-concentratie in het bloed.

Deze marker is uiteraard niet specifiek voor MS, want bij elke ziekte met degeneratie van de zenuwvezels, zoals amyotrofische laterale sclerose, hersentromboses, de ziekte van Alzheimer,... kan een toename van NfL worden waargenomen. Het is evenwel zo dat in het strikte kader van MS deze dosering, die hopelijk zal worden veralgemeend in de komende 2 of 3 jaar, het mogelijk maakt om personen met het risico op een evolutieve en handicaperende aandoening te identificeren, en de personen met een goede respons op een specifiek behandelingstype te herkennen. Want bij de "personen met een goede respons" zou de NfL-concentratie in het bloed normaal moeten worden en vergelijkbaar met die van personen zonder neurologische aandoening. Voordat zo'n test echter beschikbaar wordt, zal het nodig zijn de techniek bij te stellen, de robuustheid en reproduceerbaarheid ervan te controleren en referentiewaarden vast te leggen. We komen evenwel steeds korter bij het moment waarop een betere individuele prognose van MS mogelijk zal worden op basis van een bloedafname!

Prof. Dr. **Christian Sindic**

**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR =
1 DAG BAANBREKEND
ONDERZOEK**

Door een doorlopende opdracht aan uw bank van 7 euro per maand / 1 jaar maakt u een aanwijsbaar verschil voor het onderzoek naar MS.

BE34 6760 9000 9090

Iedere gift vanaf 40 euro per jaar geeft u recht op een fiscaal attest.



BEHANDELING

Uitbreiding van het therapeutische arsenaal jegens MS

De voorgaande 4 jaar zijn meerdere ziekte-modulerende behandelingen beschikbaar gekomen in de lijn voor personen met relapsing remitting MS.

Lemtrada® (alemtuzumab)

Lemtrada® (alemtuzumab) is een monoklonaal antilichaam jegens CD-52, een antigeen dat in hoge mate aanwezig is op het oppervlak van T- en B-lymfocyten. Het veroorzaakt een vernietiging en herbevolking van de lymfocyten met een wijziging in het aantal en de eigenschappen.

Lemtrada® wordt intraveneus toegediend gedurende vijf dagen in het eerste jaar en drie dagen tijdens het tweede jaar. Aansluitend dient een kuur slechts herhaald te worden in geval van een hernieuwde ziekteactiviteit.

In twee grote studies werd de effectiviteit beoordeeld ten opzichte van een actieve comparator (IFN β -1a, Rebif® 44 μ g 3 per week, subcutaan toegediend).

- De CARE-MS I studie richtte zich op patiënten die nog nooit therapie hadden gevolgd. Deze studie noteerde 55% afname in de jaarlijkse opstootfrequentie (Annualised Relapse Rate, ARR) binnen een periode van twee jaar onder behandeling met Lemtrada. Het verschil in aanhoudende accumulatie van de beperking (Sustained Accumulation of Disability, SAD) toonde geen statistische significantie.
- De CARE-MS II studie richtte zich op patiënten met opstoten ondanks een voorafgaande behandeling met interferon bèta of glatirameer acetaat. Ten opzichte van een behandeling met IFN β -1a werd een afname genoteerd van 49% in ARR op twee jaar en een afname qua SAD van 42% op twee jaar. Opvallend was eveneens een beduidende toename van het aantal patiënten met een aanhoudende afname van de beperking (Sustained Reduction in Disability, SRD), namelijk 29% onder Lemtrada® versus 13% onder Rebif®.

De zeven jaar opvolgingsgegevens in beide studies bevestigen een behoud qua effectiviteit. De EDSS bleef stabiel of verbeterde in 78% van de gevallen bij MS-CARE I en 73% van de gevallen bij MS-CARE II ten opzichte van de beginscore.

De bijwerkingen situeren zich tijdens de intraveneuze toediening en laattijdige bijwerkingen op auto-immune basis. 90% van de patiënten vertoont een infusie-geassocieerde reactie,

veelal mild tot matig en ondervangen door gelijktijdige toediening van paracetamol, methylprednisolone en anti-histaminicum. Het betreft hier vooral hoofdpijn, lichte misselijkheid, huiduitslag en jeuk, koortsgevoel.... Tijdens het herstel van de lymfocyten kunnen zich auto-immune aandoeningen manifesteren, vaak tussen het tweede en vierde jaar na toediening. Frequent voorkomend zijn schildklierlijden (36%), een daling van de bloedplaatjes met bloedingsrisico (1%) en auto-immuun nierlijden (0,3%). Een maandelijks bloed- en urinecontrole is noodzakelijk om dit op te sporen. Ten slotte is er ook een toename van het infectierisico, zoals onder andere gordelroos gedurende een maand na de toediening. Een behandeling met Acyclovir is hiertoe aangewezen.

Mavenclad® (cladribine)

Mavenclad® (cladribine) leidt tot een afname van het aantal lymfocyten en die langere tijd aanhoudt. De celvernietiging is selectief voor B- en T-lymfocyten door een hogere aanwezigheid van het activerend enzym in deze cellen.

Mavenclad® wordt oraal ingenomen, waarbij de dosis afhankelijk is van het gewicht. De medicatie wordt gedurende vier of vijf dagen ingenomen gedurende de eerste en tweede maand en vervolgens herhaald na één jaar. In het derde en vierde jaar dienen geen tabletten ingenomen te worden.

- De effectiviteit werd aangetoond via de CLARITY-studie waarbij Mavenclad® werd vergeleken met een placebo over een periode van twee jaar. Initieel werden twee doses geëvalueerd, namelijk 3.5mg/kg en 5.25m/kg. Alle resultaten weerspiegelen de ge-commercialiseerde dosis van 3.5mg/kg.
- De ARR werd gereduceerd bij een cladribine-behandeling gereduceerd met 57.6%. Onder cladribine was 79.7% vrij van opstoten na twee jaar, ten opzichte van 60.9% onder placebo. Bij evaluatie van de 6-maand persisterende EDSS/beperking van progressie was er een toename met 47% in de proportie progressievrije patiënten. Het aantal patiënten die over twee jaar geen opstoten vertoonden, bedroeg 80%. Geen-ziekteprogressie 6-maand persisterend (CDP) bedroeg 91% en volledige afwezigheid van ziekteactiviteit (*NEDA) 47%.

De belangrijkste bijwerking van cladribine is lymfopenie. Het aan-



tal lymfocyten wordt dan ook gecontroleerd voor het begin van de behandeling en tijdens de tweede en zesde maand na elke cyclus. Zona komt eveneens vaker voor. Men dient aandachtig te zijn voor infecties, maar binnen de huidige trials werd geen toename van zeldzame infecties genoteerd.

Ocrevus® (ocrelizumab)

Ocrevus® (ocrelizumab) is een monokonaal antilichaam specifiek gericht jegens CD20+ B-cellen. Er ontstaat dan ook een depletie van B-lymfocyten met echter behoud van cellen die instaan voor lange termijn immuun geheugen.

Ocrevus® wordt intraveneus toegediend om de 6 maanden.

- Twee fase III studies (OPERA I en II) evalueerden de effectiviteit ten opzichte van een actieve behandeling met IFN β -1a (Rebif® 44 μ g 3/week, subcutaan toegediend). Beide studies tonen volkomen analoge resultaten, namelijk een afname in ARR (46%/47%), 40% reductie in het aantal patiënten met progressie qua beperking bevestigd over 6 maanden (OPERA I en II samen). Volledige afwezigheid van ziekteactiviteit (*NEDA) werd bereikt in respectievelijk 47.9 en 47.5% van de gevallen.
- Ten slotte dient de ORACLE studie vermeld waarbij ocrelizumab als eerste therapie een significante afname (25%) bereikte in van het aantal patiënten met persistente beperkingsprogressie bevestigd na 6 maanden (CDP).

Bij toediening kunnen infuusgerelateerde reacties optreden, waartoe eveneens preventieve medicatietoediening toediening aangegeven is (analoog aan Lemtrada®). Deze bijwerking manifesteert zich vooral tijdens de eerste toediening. Er moet verhoogde aandacht zijn voor infecties en onder andere hepatitis B dient voorafgaande uitgesloten te worden. Binnen de uitgevoerde studies blijkt echter het voorkomen van ernstige bijwerkingen en vooral ernstige infecties analoog aan interferon bèta-1a of placebo.

Dr. Danny Decoo
Neuroloog

**NEDA: No Evidence of Disease Activity
Concreet: geen enkel bewijs van een activiteit van de ziekte.
Het handelt hier om een nieuwe doelstelling in het kader van de behandeling van MS. Personen die lijden aan relapsing remitting*

MS worden behandeld met ziekte-wijzigende medicatie (disease modifying drugs – DMD) om te komen tot een toestand waarbij:

- *De patiënt geen opstoten meer krijgt*
- *De handicap niet meer toeneemt (gemeten op een EDSS-schaal)*
- *Er geen nieuwe laesies of actieve laesies bijkomen (aangevoeld door contrastvloeistof) op de MRI.*

► *De referenties van alle vermelde studies in deze nieuwsbrief zijn op aanvraag verkrijgbaar bij de Charcot Stichting.*

Steun ons tijdens de 20 km door Brussel 2019



Sponsor onze lopers van de 20 km door Brussel op 19 mei 2019: www.charcot-stichting.org

Met de steun van



► *De Charcot Stichting respecteert de wetgeving met betrekking tot de bescherming van uw privacy. U vindt alle informatie over hoe wij uw persoonsgegevens beheren op: www.charcot-stichting.org*