



CHARCOT STICHTING

MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN

Nummer 54
2^{de} semester 2023

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
info@charcot-stichting.org
NN 468 831 484

Foto: iStock & Shutterstock
V. U.: I. Bloem
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel
© Charcot Stichting 2023

ONLINE
GIFT



www.charcot-stichting.org
BE43 0001 6000 1601



Volg ons op Facebook

MS en zwangerschap: het kan!

Deze nieuwsbrief gaat voornamelijk over het omgaan met zwangerschap, borstvoeding en het post partum bij vrouwen met MS. De aandoening komt immers 3 keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en begint over het algemeen tussen 25 en 35 jaar, m.a.w. tijdens de vruchtbare levensfase. De diagnose heeft dan ook zeer vaak gevolgen voor de gezinsplanning en stelt de betrokkenen voor heel wat vragen.

Een belangrijke vraag is of de basisbehandeling al dan niet moet worden stopgezet tijdens de zwangerschap en het post partum. Dit hangt sterk af van de gebruikte medicatie, die in sommige gevallen verder kan worden genomen tijdens de zwangerschap en borstvoeding, en in andere gevallen nog voor de conceptie of bij een positieve zwangerschapstest al moet worden stopgezet. Het gebeurt ook dat de medicatie tijdens de zwangerschap wordt onderbroken en na de bevalling opnieuw moet worden opgestart om opstoten tijdens het post partum te voorkomen. Deze complexe problematiek wordt beschreven door prof. Brigitte Capron, samen met de voor- en nadelen van alle geneesmiddelen die momenteel bij MS worden gebruikt.

Geruststellend is dat een zwangerschap de evolutie van MS op lange termijn niet negatief beïnvloedt, zoals blijkt uit het artikel van dr. Barbara Willekens. Er is geen aanzienlijke verergering of snellere progressie van MS bij vrouwen die vóór of na het begin van de ziekte zwanger zijn geweest.

In de overgrote meerderheid van de gevallen is er dus geen neurologische contra-indicatie voor zwangerschap bij MS. Een opmerkelijke Amerikaanse studie heeft de verhouding zwangere vrouwen met en zonder MS geanalyseerd tussen 2006 en 2015. Het is bemoedigend om te zien dat deze verhouding steeg van 7,91% naar 9,47% bij vrouwen met MS, en daalde van 8,83% naar 7,75% bij vrouwen die de ziekte niet hadden. Dankzij hun wilskracht om een normaal leven te leiden en een gezin te stichten, en de opmerkelijke veerkracht die zij aan de dag leggen, slaagden de MS-patiënten er vaker in om een zwangerschap te volbrengen ten opzichte van de controlegroep. Dit wijst er ook op dat onze geneesmiddelen doeltreffender zijn geworden op het vlak van handicap en autonomie.

Prof. Dr. Christian Sindic

Voorzitter



Een zwangerschapswens: hoe de behandelingen aanpakken?

Nadat decennialang verkeerde meningen circuleerden over het risico van een zwangerschap bij MS-patiëntes, hebben de resultaten van grootschalige prospectieve onderzoeken, zoals PRIMS in 1998, nieuwe inzichten opgeleverd, waardoor patiëntes nu stevig wetenschappelijk onderbouwd advies kunnen krijgen.

“ *Vandaag staat duidelijk vast dat zwangerschap aan MS-patiëntes niet wordt afgeraden.* ”

Het post partum blijft wel een kritieke periode omdat de ziekte weer kan opleven op het niveau van de preconceptie, dat dus vrij hoog kan zijn bij de vormen die voor de zwangerschap zeer actief waren. Daarom is het belangrijk om deze periode te overbruggen met een efficiënte therapeutiek en een goede levenshygiëne, zoals voldoende rusten.

Zo wordt voorgesteld om het met MS-patiëntes al vroeg te hebben over gezinsplanning, vooral in het licht van de keuze van de basisbehandeling. **Sommige basisbehandelingen zijn namelijk niet aan te raden tijdens de zwangerschap en moeten onderbroken worden. Daarom is het belangrijk om het met de patiëntes over hun zwangerschapswens te hebben zodra de eerste behandeling wordt opgestart, en dat onderwerp geregeld opnieuw aan te kaarten (zeker bij elke verandering van medicatie).** Deze gesprekken tijdens de preconceptie zijn van kapitaal belang om de patiëntes te helpen doordachte keuzes te maken.

Als een behandeling bij zwangerschap moet worden stopgezet, is het uiterst belangrijk om daarvoor het juiste moment te kiezen. De patiënte loopt namelijk het risico gedurende bijna een jaar of zelfs langer niet behandeld te worden. De keuze om de zwangerschap te overbruggen met een geschikte basisbehandeling hangt hoofdzakelijk af van het risico op opstoten tijdens de zwangerschap, vooral bij de heel actieve vormen, maar ook van dat verhoogde risico in het post partum. Weinig behandelingen zijn echter onmiddellijk doeltreffend in deze cruciale periode zodra ze hervat worden.

In het algemeen wordt een zwangerschap het best gepland wanneer de ziekte volkomen stabiel is, idealiter al 2 jaar en minimaal 12 maanden. Als een onderbreking van de basisbehandeling in dat geval overwogen moet worden, gebeurt dat tenminste in een periode van stabiliteit. Een beoordeling van de MRI van de hersenen in het jaar dat aan de zwangerschap voorafgaat, geeft dan, buiten de kliniek, een bijkomende indicatie over de afwezigheid van nieuwe letsels of actieve plaques, en bevestigt zodoende dat de ziekte niet actief is.

Toch gebeurt het vrij vaak dat een zwangerschap niet gepland is. In dat geval is het natuurlijk lastig om de verder in dit artikel genoemde aanbevelingen te volgen. Geen paniek als dat gebeurt! In zo'n situatie is het raadzaam om de lopende behandeling meteen stop te zetten (tenzij is bevestigd dat ze compatibel is met een zwangerschap) en contact op te nemen met de neuroloog, maar ook met de gynaecoloog-verloskundige, om te starten met een nauwgezette obstetrische opvolging (onder meer via herhaalde morfologische scans). Ten slotte moet deze beginnende zwangerschap onder medicatie absoluut worden meegedeeld aan de dienst geneesmiddelenbewaking, om de opvolging en de afloop ervan in de gaten te houden, of moet ze desgevallend worden opgenomen in het zwangerschapsregister dat specifiek voor de behandeling in kwestie geopend is.

Bij het in stand houden van een basisbehandeling tijdens de zwangerschap moet het risico voor de foetus worden afgewogen tegen het risico voor de moeder op een verergering van MS.

In dit artikel gaat het voor elk van de basisbehandelingen over de vraag of die mag worden voortgezet of eventueel moet stoppen, vooral bij de vrouw, wanneer zij een zwangerschapswens heeft (we blijven in de planning!): het juiste moment om te stoppen met anticonceptie, de medicatie stopzetten of blijven nemen, de behandeling hervatten na de bevalling, of die eventueel samengaat met borstvoeding...

De onderstaande aanbevelingen komen van groepen van experts – zogeheten 'internationale guidelines', die zich daarvoor baseren op de bijsluiters van de behandelingen, de classificatie ervan volgens het systeem van de FDA ('Food and Drug Administration'), de moleculaire kenmerken van de geneesmiddelen, real world data...

Eerstelijnsbehandelingen

Interferonen bèta en glatirameeracetaat

Voor deze twee types van geneesmiddelen hoeft de behandeling voor de conceptie niet te worden onderbroken, en ze kunnen tijdens de zwangerschap en borstvoeding verder worden ingenomen.

Dimethylfumaraat

De behandeling met dimethylfumaraat mag worden voortgezet tot de zwangerschapstest positief is. Daarna wordt aangeraden om ze te onderbreken. Het is niet raadzaam om deze medicatie te gebruiken tijdens het geven van de borst, dit moet worden uitgesteld tot er geen borstvoeding meer wordt gegeven.



Teriflunomide

Deze behandeling is niet aan te raden tijdens de zwangerschap, maar het volstaat niet om ze gewoon stop te zetten, omdat het geneesmiddel nog verschillende weken (of zelfs maanden) in het bloed blijft. Daarom is het aanbevolen om verder te gaan met doeltreffende anticonceptie na de onderbreking van teriflunomide en tijdens de versnelde uitscheiding van het product door toediening van cholestyramine 3x4g/d gedurende 11 dagen. Hierdoor zakt het restgehalte in het bloed naar minder dan 0,02 mg/l en kan vervolgens worden gestopt met anticonceptie. Deze behandeling is niet aan te raden tijdens het geven van de borst.

Ponesimod, siponimod en ozanimod

Deze geneesmiddelen, verwant met fingolimod, zijn niet aan te raden tijdens de zwangerschap en niet compatibel met het geven van borstvoeding. Er moet nog 7 dagen verder worden gegaan met anticonceptie na de laatste inname van ponesimod, 10 dagen na de laatste inname van siponimod en 3 maanden na de stopzetting van ozanimod - afhankelijk van de verschillende levensduur van elk van deze producten. Het risico op nieuwe opflakkingen is niet formeel vastgesteld zoals bij fingolimod. Daarom moet de vervanging door een andere behandeling met het oog op een zwangerschap individueel worden besproken met de behandelende neuroloog, afhankelijk van onder meer de activiteit van de ziekte tijdens de laatste 24 maanden.

Tweedelijnsbehandelingen

Fingolimod

Fingolimod is niet aan te raden tijdens de zwangerschap. Bovendien is het raadzaam om na het stopzetten van de behandeling nog 2 maanden verder te gaan met doeltreffende anticonceptie. Ten slotte bestaat het risico dat de ontstekingsactiviteit van de ziekte 'terugkeert' (in de vorm van zware opflakkingen of toenemende letsels). Daarom wordt sterk aangeraden om over te schakelen op een andere basisbehandeling die compatibel is met de zwangerschap (te bespreken met de behandelende neuroloog). Ook het geven van de borst is niet aan te raden bij het nemen van deze medicatie.

Natalizumab

De behandeling met natalizumab mag worden voortgezet tot de zwangerschapstest positief is. Gezien het risico op nieuwe

opflakkingen bij het stopzetten van de behandeling (vooral bij zeer actieve MS voor ze werd aangevat), moet ze soms nog worden voortgezet in de eerste 2 trimesters van de zwangerschap (tot 32-34 weken) en dan na de geboorte zo snel mogelijk worden hervat, om de onderbreking van de behandeling te beperken tot 8-12 weken. Het voortzetten of opstarten van de behandeling met natalizumab tijdens het 3e trimester moet worden besproken op basis van de ernst van de ziekte (bijvoorbeeld een hevige recente opflakking) en afgewogen tegen de mogelijke hematologische bijwerkingen voor de foetus.

Het is aanbevolen om de doses te spreiden (toediening om de 6 weken in plaats van om de 4 weken) en zo de blootstelling aan het geneesmiddel te verminderen.

Borstvoeding mag overwogen worden bij behandeling met natalizumab, omdat de concentraties van dit product in de moedermelk heel laag zijn en het bovendien grotendeels wordt afgebroken in het maag-darmkanaal van het kind.

Ocrelizumab

Het is raadzaam om ocrelizumab tijdens de zwangerschap niet te gebruiken. Franse deskundigen raden aan om ten vroegste 2 maanden na de laatste intraveneuze infusie te stoppen met anticonceptie, terwijl Engelse experts adviseren om na de laatste infusie meteen te stoppen met anticonceptie. In de eerste drie maanden van de zwangerschap is er namelijk geen significante transplacentaire overdracht van dit antilichaam.

Als de patiënte 6 maanden na haar laatste behandeling niet zwanger is, kan worden overwogen om de tijdspanne tussen twee doses te verlengen (van 6 tot 9-12 maanden), zodat de periode van mogelijke conceptie langer is. De uitzonderlijke toediening van dit product tijdens de zwangerschap valt te overwegen als dat nodig is om de ziekte onder controle te houden en er geen ander bevredigend alternatief is.

De behandeling kan worden hervat tijdens het geven van de borst, omdat de overdracht door de moedermelk heel beperkt is, net als voor de andere monoklonale antilichamen.

Met de steun van



Ofatumumab

De toediening hiervan is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, en anticonceptie is nodig tot de behandeling wordt stopgezet.

Het mag worden toegediend tijdens het geven van borstvoeding, omdat er door de grootte van deze molecule heel weinig van in de melk terecht komt en ze deels wordt afgebroken in het maag-darmkanaal van het kind.

Cladribine

Cladribine is niet aan te raden tijdens de zwangerschap. Het is raadzaam om na de laatste inname van het geneesmiddel nog 6 maanden verder te gaan met doeltreffende anticonceptie. Dit advies geldt ook voor MS-patiënten met een kinderwens. Deze behandeling met het oog op het herstel van het immuunsysteem biedt evenwel een therapeutisch perspectief om conceptie te overwegen, omdat de toediening van het geneesmiddel gespreid is over 5 weken/jaar gedurende 2 opeenvolgende jaren.

Borstvoeding is niet aan te raden bij patiënten die met cladribine worden behandeld, zowel tijdens de inname van het geneesmiddel als tot 1 week na de laatste inname.

Alemtuzumab

Het is raadzaam om alemtuzumab tijdens de zwangerschap niet te gebruiken. Deze behandeling is evenwel voorbehouden aan patiënten die aan een ziekte lijden met heel hoge activiteit. We kunnen ons dan ook voorstellen dat het plannen van een zwangerschap niet meteen op de agenda staat als voor deze behandeling gekozen wordt. Moest dat toch zo zijn, dan kan door het cyclische behandelingsschema (5d IV-behandeling in het eerste jaar, daarna 3d IV-behandeling in het tweede jaar) gemakkelijk een moment worden gevonden om met de conceptie te starten: doeltreffende anticonceptie wordt aanbevolen tot 4 maanden na de laatste toediening van de behandeling, daarna kan ze worden onderbroken als de patiënt een zwangerschapswens heeft.

Een maandelijkse evaluatie van de schildklierfunctie wordt aanbevolen als de laatste behandeling met alemtuzumab dateert van minder dan 4 jaar geleden, om auto-immune schildklieraandoeningen op te sporen die vaak worden gemeld als bijwerkingen van deze behandelingen op middellange en lange termijn.

Alemtuzumab is ook niet aan te raden tijdens het geven van de borst, en na de inname moet tot 4 maanden gewacht worden, zo luidt het advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap. Volgens hetzelfde principe als de andere monoklonale antilichamen wat betreft de overgang naar de moedermelk en de afbraak in het maag-darmkanaal van het kind, zou borstvoeding echter meteen kunnen.

In de wetenschappelijke literatuur worden al enkele jaren 'guidelines' voorgesteld om neurologen te helpen met het nemen van beslissingen. Toch aarzelen velen nog steeds om een basisbehandeling tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding voort te zetten, en de klinische praktijk ter zake is bijzonder heterogeen.

Deze samenvatting is bedoeld om een zo helder mogelijk overzicht te geven van het beheer van de basisbehandelingen van MS bij zwangerschap en borstvoeding. Dit moet natuurlijk nog worden afgestemd op de ernst van de ziekte en de wens van de patiënt (gepersonaliseerde aanpak).

Ten slotte zijn dit flexibele adviezen die mettertijd kunnen veranderen, afhankelijk van de real world data die wereldwijd worden verzameld in de zwangerschapsregisters voor elk van de producten (al dan niet geplande zwangerschap met permanente of tijdelijke blootstelling aan een van de behandelingen). Daarom is het zo belangrijk om elke zwangerschap die er komt na een blootstelling aan de basisbehandelingen, op te nemen in de registers van geneesmiddelenbewaking, of in de observationele onderzoeken.

Prof. Brigitte Capron, CHU Marie Curie, Charleroi

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



**Multiple sclerose overwinnen
en plannen voor de toekomst**

**Steun het MS-onderzoek
Steun de Charcot Stichting**



Multiple sclerose overwinnen

BE43 0001 6000 1601



Heeft zwangerschap invloed op de ontwikkeling van MS?

In 1998 werd het baanbrekende onderzoek van Prof. Christian Confavreux en de PRIMIS-studiegroep naar zwangerschapsgerelateerde terugval bij MS gepubliceerd. Sindsdien werden verscheidene andere onderzoeken uitgevoerd naar de invloed van zwangerschap op het ziekteverloop van MS. De conclusies van deze vrij recente cohortstudies zijn sindsdien niet significant veranderd.

He staat vast dat het recidiepercentage vooral afneemt in het derde zwangerschapstrimester, maar toeneemt in de eerste drie maanden na de bevalling. Daarna keert het terug naar het niveau van voor de zwangerschap.

In 2004 bleek uit de PRIMIS-cohortstudie dat ziekteactiviteit in het jaar voor de zwangerschap en tijdens de zwangerschap een risicofactor is voor terugval na de bevalling. Ondanks het verhoogde risico had bijna driekwart van de vrouwen geen klinische terugval na de bevalling.

Een recent uitgevoerde meta-analyse onderzocht het verband tussen zwangerschap en terugval bij MS in 11 cohortstudies van 2739 zwangerschappen. Er werd een significant verhoogd recidiepercentage aangetoond in de eerste zes maanden na de bevalling, in vergelijking met het percentage vóór de zwangerschap. De incidentieratio (IRR) verdubbelde bijna in de eerste drie maanden na de bevalling (1,87, 95% BI 1,40 tot 2,50). De analyse van mogelijke risicofactoren deed vermoeden dat ziektemodificerende therapie (DMT, disease modifying therapy) vóór de zwangerschap (IRR voor zeer effectieve DMT's 2,76, 95% BI 1,34 tot 5,69) en exclusieve borstvoeding (risicoratio 0,39, 95% BI 0,18 tot 0,86) het recidierisico na de bevalling significant beïnvloedden.

Bij eerdere studies werd geen MRI van de hersenen meegenomen in de resultaten. Een recent onderzoek in de Verenigde Staten meldde een significante associatie tussen actieve ontsteking op de MRI en de ziekteactiviteit. Van de zeventig zwangerschappen waarvoor gekoppelde MRI's van de hersenen beschikbaar waren, vertoonde 53% nieuwe T2- en/of Gd+-laesies na de bevalling, tegenover 32% vóór de zwangerschap ($p < 0,001$). Klinische recidieven na de bevalling waren geassocieerd met Gd+-laesies ($p < 0,001$). Bij 31% van de patiënten zonder klinische ziekteactiviteit na de bevalling vertoonde de MRI van de hersenen echter nieuwe T2- en/of Gd+-laesies.

We kunnen bijgevolg concluderen dat het verhoogde risico op terugval na de bevalling en de toename van inflammatoire ziekteactiviteit op de MRI duidelijk werden vastgesteld.

Er blijft echter discussie bestaan over de langetermijneffecten van zwangerschap op het ziekteverloop van MS. Eerdere studies suggereerden namelijk dat zwangerschap een beschermend effect heeft op MS: bij vrouwen die ten minste één zwangerschap hadden, nam de invaliditeit langzamer toe. Deze resultaten werden echter in twijfel getrokken door recente onderzoeken.

“ Het is geruststellend dat zwangerschap geen invloed heeft op de ziekteprogressie op lange termijn.



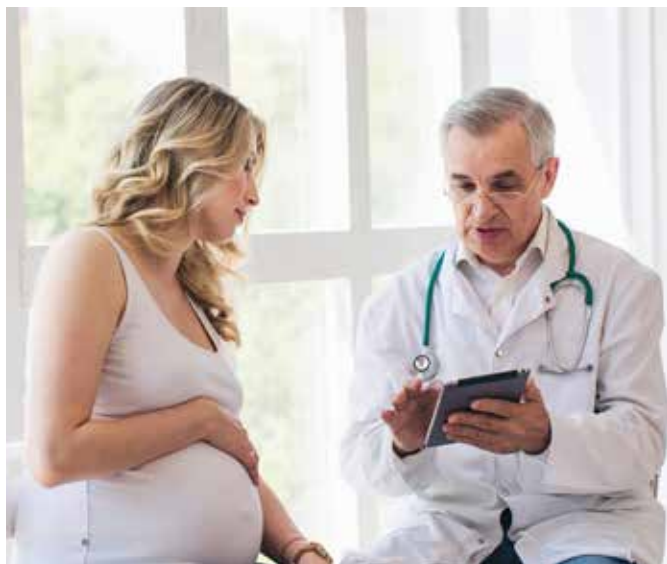
**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR
= 1 DAG BAANBREKEND ONDERZOEK**

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

BE43 0001 6000 1601



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



In de context van de bekende Barcelona CIS-cohortstudie (klinisch geïsoleerd syndroom) werd een cross-sectioneel onderzoek uitgevoerd om reproductieve informatie te verzamelen bij 501 vrouwelijke deelnemers. Uit de multivariabele en tijdsafhankelijke benadering bleek dat menarche, zwangerschap of borstvoeding geen substantiële wijziging veroorzaken in het risico op klinisch definitieve MS of de toename van invaliditeit. De bevinding dat zwangerschap geen invloed heeft op de toename van invaliditeit op lange termijn, werd bevestigd door het nationale Deense MS-register. Hierin werden 425 vrouwen die al een bevalling hadden, vergeleken met 840 vrouwen die nog niet waren bevallen. De tijd tot het bereiken van EDSS 4 of 6 werd niet beïnvloed door een zwangerschap.

Recente cohortstudies bevestigen de eerdere bevindingen van een verhoogd risico op terugval na de bevalling. Het is geruststellend dat zwangerschap geen invloed heeft op de ziekteprogressie op lange termijn.

Deze informatie kan nuttig zijn bij de begeleiding van vrouwen met MS die een zwangerschapswens hebben.

Dr. Barbara Willekens, UZA, Antwerpen



UW NALATENSCHAP ZAL ONDERZOEKERS HELPEN OM VERDER EN SNELLER TE GAAN

Nadenken over de eigen nalatenschap is niet gemakkelijk. We zouden allemaal graag enige invloed hebben na ons overlijden en zelf beslissen wat er met ons vermogen gebeurt.

Dit is wat Jacqueline ons vertelt: *"Naarmate de tijd verstrijkt, kijk ik anders tegen het leven aan. Vandaag ben ik 75 jaar oud, ik heb kleinkinderen en ik wil hen de best mogelijke toekomst geven. Mijn zus lijdt aan multiple sclerose en de hele familie maakt zich daar zorgen over. Het is dus heel logisch dat ik, toen ik nadacht over de overdracht van mijn nalatenschap, in mijn testament een legaat heb opgenomen aan de Charcot Stichting voor onderzoek om multiple sclerose te overwinnen. Zo zet ik de steun voort die ik al verscheidene jaren aan de Stichting geef."* Jacqueline B.

Waarom kiezen voor de Charcot Stichting?

- Omdat MS nog steeds ongeneeslijk is, omdat het heel vaak resulteert in een handicap en het leven van duizenden mensen ontwricht.
- Omdat alle inspanningen die we nu kunnen doen, ons dichter brengen bij oplossingen: om de ziekte te stoppen, de schade te herstellen en op een dag de ziekte volledig te overwinnen.
- Omdat, wanneer u ervoor kiest om een schenking of een legaat te doen aan de Charcot Stichting in uw testament, wij ons ertoe verbinden om dit volledig te investeren in MS-onderzoek.

Hebt u nog vragen? Wij zijn er om u in alle discretie te antwoorden.

Isabelle Bloem, Charcot Stichting
Huart Hamoiriaan 48 – 1030 Brussel
isabelle.bloem@fondation-charcot.org

