



CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN
DOOR HET ONDERZOEK**

Nummer **38**
November 2015

Multiple sclerose,
kind, adolescent, vrouw...

NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting
Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming van
Hare Majesteit de Koningin

Huart Hamoiriaan, 48
1030 Brussel

Tel.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@charcot-stichting.org
NN 468 831 484

www.charcot-stichting.org
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition
Verantwoordelijke uitg: I. Bloem
Huart Hamoiriaan, 48 - 1030 Brussel

Het thema van deze nieuwsbrief van de Charcot Stichting slaat op twee aparte, maar onderling verbonden problemen: het feit dat er duidelijk meer vrouwen dan mannen aan MS lijden en het opduiken van de ziekte bij -18-jarigen.

De prevalentie (aantal getroffen personen per 100.000 inwoners) en de incidentie van de aandoening (aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen per jaar per 100.000 inwoners) nemen volgens alle West-Europese en Noord-Amerikaanse studies toe. Deze stijging van de prevalentie betreft evenwel hoofdzakelijk vrouwen en niet zozeer mannen, waardoor het aandeel van vrouwen met MS groter wordt.

MS treft meer vrouwen dan mannen

Tot in de jaren '50 ging men ervan uit dat er evenveel mannen als vrouwen door de ziekte werden getroffen. Volgens een studie van 1977 bestond er een verhouding van 1,4 vrouwen tegen 1 man. In 2006 toonde een Canadese studie evenwel aan dat er een verhouding van 3,2 vrouwen met de ziekte tegenover 1 man bestond in de leeftijdsgroep geboren tussen 1976 en 1980. De oorzaken van deze specifieke toename bij de vrouw zijn niet gekend. Ze hebben te maken met omgevingsfactoren en niet met genetische vatbaarheidsfactoren. Orale contraceptiva lijken evenwel niet aan de basis te liggen, zoals dr. B. Willekens in deze nieuwsbrief aantoont.

Bij andere auto-immuunziekten, zoals lupus erythematosus en reumatoïde polyarthritis, stellen we eveneens een overwicht van vrouwen vast. Deze aandoeningen en MS hebben trouwens gemeenschappelijke vatbaarheidsgenen, net als de ziekte van Crohn, psoriasis, juveniele diabetes... Nochtans verschillen de mechanismen, althans gedeeltelijk. Bij zwangerschappen stellen we bijvoorbeeld een verergering van lupus erythematosus vast, in tegenstelling tot wat wordt waargenomen bij MS, zoals hier door dr. M.B. D'hooghe wordt toegelicht.

Juvenile vormen

Bij al deze auto-immuunziekten bestaan er juvenile vormen die opduiken vóór de leeftijd van 18 jaar. Omdat het heel moeilijk is het echte begin van MS bij volwassenen te bepalen, vermits er op het moment van de eerste klinische opflakking al vele jaren verborgen laesies kunnen bestaan, ging veel aandacht naar het onderzoek van de juvenile vormen: bij deze vormen mag men immers hopen heel dicht bij het reële begin van de aandoening te staan. Tot nog toe heeft het onderzoek van de juvenile vormen evenwel nog geen ontegensprekelijke argumenten aangedragen dat omgevings- of immunologische factoren aan de basis van de ziekte zouden liggen.

Het belang van de juvenile vormen van MS wordt pas sinds kort erkend. Zoals bij alle andere vormen staan ook hier de strijd tegen de ziekte en de bescherming van de hersenen voorop, des te meer omdat het gaat om jonge hersenen in volle opbouw.

Professor **Christian Sindic**
Voorzitter



HORMONAAL EFFECT

Contraceptie en multiple sclerose

MS hebben en toch zwanger worden, kan dat? Het is een onderwerp dat vroeg of laat bij bijna alle patiëntes aan bod moet komen.

Multiple sclerose treft meer vrouwen dan mannen. Dit verschil wijst op een hormonaal effect op de ontwikkeling van MS. Omdat MS hoofdzakelijk opduikt bij jongvolwassenen, moet voor elke patiënt vroeg of laat worden nagedacht over gezinsplanning. Met de nieuwe ziektemodulerende behandelingen is orale contraceptie (OC) een belangrijk aandachtspunt voor de vrouwelijke MS-patiënt: behandelingen zoals fingolimod en teriflunomide mogen alleen worden voorgeschreven als de vrouwelijke MS-patiënt de nodige contraceptieve maatregelen treft – waarbij orale contraceptie een mogelijkheid is – aangezien deze behandelingen mogelijk schadelijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van de foetus. Bij ernstige diarree veroorzaakt door dimethylfumaraat of teriflunomide (een weinig voorkomende bijwerking) kan orale contraceptie tijdelijk minder doeltreffend zijn als gevolg van de verminderde opname in de darmen.



Het effect van oestrogenen

En hoe zit het met de effecten van orale contraceptiva op het ziekteverloop? Of op het risico om MS te ontwikkelen? Uit een recent verschenen studie blijkt dat het gebruik van hoog gedoseerde OC in combinatie met IFN-beta 1a het aantal door MRI aangetoonde hersenletsels verminderde vergeleken met een behandeling met IFN-beta 1a alleen. Deze studie bevestigt de reeds gekende anti-inflammatoire effecten van hoge dosissen oestrogeen in diermodellen van MS. Helaas bestaan er gekende vasculaire risico's bij hoog gedoseerde OC (bijvoorbeeld diepe veneuze trombose). De klinische effecten op het ziekteverloop (bv frequentie van opstoten) werden evenwel niet blind onderzocht, zodat voor dit aspect geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken. De onderliggende mechanismen met betrekking tot een eventueel synergistisch effect van de 2 behandelingen blijven speculatief. Er is dus verder onderzoek nodig om na te gaan of het geobserveerde effect klinisch betekenisvol is en langer dan 2 jaar aanhoudt, terwijl tevens de immunologische effecten nader moeten worden bestudeerd.

Uit studies is ook gebleken dat het gebruik van OC bij patiënten met relapsing-remitting MS gepaard lijkt te gaan met een milder ziekteverloop. Bij patiënten met progressieve MS werd evenwel het tegengestelde effect waargenomen. Deze klaarblijkelijke contradictie onderstreept het verschil in ziektemechanismen die een rol spelen bij deze subtypes van MS.

Er werden vier grote epidemiologische prospectieve studies uitgevoerd rond het risico van OC-gebruik en de ontwikkeling van MS. Drie studies waren Brits, 1 Amerikaans: dit is een belangrijk gegeven, want de omgevingsfactoren kunnen verschillen en kunnen ook een rol spelen in de ontwikkeling van MS. Uit deze studies blijkt dat OC geen belangrijk effect hebben op het risico om MS te ontwikkelen. Misschien duidt de ziekte op iets latere leeftijd op dan bij niet-gebruikers van OC, maar het is lastig de gegevens te vergelijken omdat de studies verschillend werden opgezet.

De pseudo-opflakkingen

Een ander belangrijk element van MS bij vrouwen zijn de zogenaamde pseudo-opflakkingen. Deze symptomen van MS houden verband met bestaande letsels in het centrale zenuwstelsel en kunnen meer uitgesproken zijn als gevolg van warmte, vermoeidheid, stress, enz. Pseudo-opflakkingen kunnen

“Met de nieuwe ziektemodulerende behandelingen wordt orale contraceptie (OC) een nog belangrijker aandachtspunt voor de vrouwelijke MS-patiënt.

zich voordoen vlak voor de menstruatie of in de pilvrije week van MS-patiënten die OC nemen. Mogelijke mechanismen zijn temperatuur- of ontstekingsveranderingen onder invloed van hormonale veranderingen. Studies hebben door MRI-beelden van de hersenen tijdens de menstruatiecyclus het verband aangetoond tussen de geslachtshormonen en ontstekingen in de hersenen.

Wat is er geweten over de vruchtbaarheid van MS-patiënten?

Een onderwerp dat de laatste jaren aan belang gewonnen heeft zijn de geassisteerde voortplantingstechnieken (GVT), bijvoorbeeld in-vitrofertilisatie (IVF). Wat is er geweten over de vruchtbaarheid van MS-patiënten? Vrouwen met MS lijken niet meer vruchtbaarheidsproblemen te kennen dan gezonde vrouwen. Verscheidene factoren zouden echter aan de basis kunnen liggen van een verminderde fertiliteit bij MS-patiënten: hormonale veranderingen, een bijkomende auto-immune schildklierziekte, afgenomen libido of een vroegere behandeling met cyclofosfamide (hetgeen heden ten dage niet vaak meer wordt gebruikt). Anderzijds hebben in de westerse wereld ongeveer 10-20% van de koppels vruchtbaarheidsproblemen, zodat onvruchtbaarheid toevallig kan samengaan met MS. Verscheidene casestudy's, retrospectieve en prospectieve studies laten een verhoogd risico op een MS-opflakking zien na een mislukte GVT. De onderliggende mechanismen zijn nog niet geheel duidelijk, maar hebben vermoedelijk te maken met veranderingen in de hormoonspiegel, het stopzetten van de ziektemodulerende behandeling en de stress waarmee vruchtbaarheidsproblemen gepaard gaan. Het risico op een MS-opflakking lijkt te verschillen afhankelijk van de toegepaste behandeling: GnRH-agonisten blijken voor MS-patiënten schadelijker te zijn dan GnRH-antagonisten (2 groepen van hormonale behandelingen voor onvruchtbaarheid bij vrouwen). Het hogere risico op een MS-opflakking kan verband houden met de immunologische effecten van GnRH-agonisten en oestrogenen: toename van de pro-inflammatoire cytokinen en anti-MOG-antilichamen, meer migratie van immuuncellen doorheen de bloed-hersenbarrière. De definitieve keuze van het behandelingstype voor de GVT berust evenwel bij de gynaecoloog, en er moet daarbij ook rekening worden gehouden met andere factoren die niet tot de expertise van de neuroloog behoren..

Tot besluit, vrouwelijke MS-patiënten krijgen te maken met heel wat specifieke problemen. Het is belangrijk dit te erkennen en deze punten grondig te bespreken als er vragen over rijzen tijdens de follow-up van een vrouwelijke MS-patiënt.

Dr. Barbara Willekens
UZA, Edegem

ONDERZOEK

Multiple sclerose vóór de leeftijd van 18 jaar

Het onderzoek van de juveniele vormen werd de voorbije jaren aanzienlijk versterkt in de hoop de factoren te ontdekken die de ziekte op gang brengen, zo dicht mogelijk bij de aanvang ervan.



Drie tot vijf procent van de multiplesclerosepatiënten (MS) kregen de aandoening vóór de leeftijd van 18 jaar. Van deze jonge patiënten kregen 17% hun eerste opflakking vóór 10 jaar en 83% tussen 10 en 18 jaar. De twee jongste patiënten van schrijver dezes waren bij het begin van hun ziekte respectievelijk 6 en 9 jaar oud.

De juiste diagnose stellen

Bij deze eerste opflakking is het heel moeilijk om beginnende MS als diagnose te stellen. Onze confraters neuropedieters hebben in hun differentiële diagnose moeten leren rekening houden met deze mogelijkheid en het onderscheid maken met een eenmalige episode, "postinfectieuze periveneuze encefalomyelitis" genaamd. Laatstgenoemde ziekte is toe te schrijven aan een hersenontsteking in de nasleep van een virale infectie, vooral mazelen vóór de periode van veralgemeende inenting, soms waterpokken of andere virussen die ongeïdentificeerd kunnen blijven. De symptomatologie van encefalomyelitis is vaak acuter en bruusk, met soms bewustzijnsstoornissen en aanvallen van epilepsie, maar er bestaan geen formele klinische criteria om het onderscheid te maken met beginnende MS. De aanwezigheid van oligoclonale IgG-banden in de liquor cerebrospinalis is daarentegen een argument dat wijst op multiple sclerose.

Vaak moet dus worden gewacht op een 2e opflakking om definitief de diagnose van multiple sclerose bij het kind of bij de adolescent te kunnen stellen. Deze 2e opflakking doet

“De frequentie van de opflakkingen ligt doorgaans hoger bij de vormen die beginnen vóór 18 jaar dan bij de volwassen vormen.

zich gemiddeld 6 jaar na de eerste voor bij kinderen jonger dan 10 jaar en een jaar na de eerste bij kinderen ouder dan 10 jaar. De frequentie van de opflakkingen ligt doorgaans hoger bij de vormen die beginnen vóór 18 jaar dan bij de volwassen vormen. Deze opflakkingen zijn meer inflammatoir, met een groter aantal zichtbare laesies bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI). De ziekte kan vervolgens evolueren naar een progressieve secundaire vorm, gemiddeld 23 jaar na de aanvang, die trager verloopt dan bij de volwassen vormen (die gemiddeld na 12 tot 15 jaar ziekte voortgang maken). In het algemeen zullen patiënten bij wie de ziekte vóór hun 18e begon, op jongere leeftijd gehandicapt zijn dan patiënten bij wie de ziekte tussen hun 25e en 35e begon, zoals meestal het geval is.

Meer cognitieve stoornissen bij kinderen

De symptomatologie van de juveniele vormen verschilt niet sterk van de volwassen vormen, met uitzondering van een grotere frequentie van cognitieve stoornissen van bij het begin van de ziekte, namelijk bij 30% van deze kinderen. Die hebben een grote impact op hun schoollessen, die ook kunnen worden onderbroken door herhaalde opflakkingen.

De eerstelijns behandelingen die bij volwassenen meestal worden toegepast, zijn even doeltreffend in de juveniele vormen, zoals interferon bèta en Copaxone. Deze producten verminderen aanzienlijk de frequentie van de opflakkingen, maar falen bij 50% van de patiënten na enkele jaren. De tweedelijns behandelingen zijn minder goed onderzocht in de juveniele vormen, maar een Italiaanse reeks van 20 jonge patiënten laat een grote efficiëntie en goede tolerantie zien voor Natalizumab (Tysabri).

Het onderzoek moet nog verder gaan

Het onderzoek van de juveniele vormen werd de voorbije jaren aanzienlijk versterkt in de hoop de factoren te ontdekken die de ziekte op gang brengen, zo dicht mogelijk bij de aanvang ervan. Zo kon men vaststellen dat jonge MS-patiënten vaker seropositief waren voor het virus van mononucleosis infectiosa (meer dan 85%) dan niet getroffen kinderen (40-60%). Ook ligt het vitamine D-gehalte lager bij deze kinderen, en leidt een verhoging van de serumconcentratie van vitamine D tot een daling van de frequentie van de opflakkingen met een derde per trap van 10 ng/ml. Voorts laten de recentste studies geen verband zien tussen het begin van multiple sclerose bij kinderen en inenting, met inbegrip van die tegen hepatitis B.

Tot nog toe leverde het onderzoek naar een verstoring van het specifieke immuunsysteem bij het begin van multiple sclerose bij kinderen of adolescenten weinig tot niets op. De aanwezigheid van auto-antilichamen tegen het eiwit Myeline-Oligodendrocyt-Glycoproteïne (MOG) werd niet bevestigd en zou er zelfs op wijzen dat er geen verband bestaat met multiple sclerose. Deze momenteel ontgoochelende resultaten mogen niet beletten dat verder werk wordt gemaakt van een grondig onderzoek van de mechanismen van MS bij kinderen en jongvolwassenen.

EEN LEGAAT TEN GUNSTE VAN DE CHARCOT STICHTING: U ZORGT VOOR DE VOORUITGANG VAN HET ONDERZOEK NAAR MS



Ook als je er niet meer bent, kan je voor de Charcot Stichting nog meer betekenen dan je denkt.

De vordering is aanzienlijk, nieuwe geneesmiddelen komen op de markt en nieuwe veelbelovende pistes staan voor de onderzoekers open. Het onderzoek heeft uw vrijgevigheid nodig.

EEN LEGAAT KAN HET VERSCHIL MAKEN. DENK ER AAN!

Of u wel dan niet erfgenamen heeft, u kan een legaat of een schenking voorzien om het onderzoek naar multiple sclerose te steunen. Er bestaan verschillende vormen van legaten. Voor meer inlichtingen neem contact op met uw notaris of met Isabelle Bloem, afgevaardigd bestuurder en verantwoordelijke voor giften en legaten van de Charcot Stichting: bel naar het nummer 02/426 49 30 of stuur een mail naar isabelle.bloem@telenet.be. Wij zijn er om u raad te geven en om samen de best passende oplossing voor u te vinden.

www.charcot-stichting.org

Ontvang gratis de brochure "Goed Geven", neem contact met ons op: 02/426 49 30 of info@charcot-stichting.org



De inzet van de behandeling goed uitleggen

Gezien de frequente cognitieve verslechtering en de evolutie naar een secundaire progressieve vorm van de juveniele vormen is het belangrijk om vroegtijdig de diagnose te stellen en ze krachtig te behandelen, wetende dat er bij de adolescent psychologische hinderpalen kunnen bestaan tegen zulke chronische behandelingen. De inzet is evenwel heel groot, want het gaat erom de geleidelijke toename van de hersenletsels te blokkeren en bijgevolg de hersenatrofie een halt toe te roepen.

Professor **Christian SINDIC**

Voorzitter

De referentie van alle vermelde studies zijn op verzoek beschikbaar bij de Charcot Stichting.

Met de steun van:



PREVALENTIE VAN MS

De rol van de hormonale factoren

Het leidt niet langer twijfel, MS komt veel vaker voor bij vrouwen dan mannen. Waarom? Een woordje toelichting...

Meestal treden de eerste symptomen van Multiple sclerose (MS) op bij volwassenen tussen de leeftijd van 20 en 50 jaar. Af en toe worden de eerste verschijnselen bij kinderen of ouderen waargenomen. Merkwaardig genoeg bepaalt de leeftijd waarop MS begint, ook hoe de ziekte zich presenteert.

De meest voorkomende vorm van MS, de "relapsing remitting" vorm, begint doorgaans op jonge leeftijd en wordt gekenmerkt door het optreden van neurologische verschijnselen die opkomen (relapse) en weggaan (remission). Deze episodes worden opflakkingen, aanvallen of exacerbaties genoemd. Over verloop van jaren treedt bij de meerderheid van deze personen een geleidelijke achteruitgang op, secundaire progressie genoemd. Deze progressie uit zich onder de vorm van een geleidelijk aan toenemende krachtvermindering, gangmoeilijkheden en/of geheugen- en concentratiestoornissen.

Minder frequent, bij 10-15% van de personen, presenteert MS zich op latere leeftijd, met zeer geleidelijk aan toenemende klachten, zonder duidelijke begindatum. Dit is de primair progressieve vorm van MS.

Waarom meer vrouwen dan mannen?

De vraag waarom meer vrouwen dan mannen MS ontwikkelen is niet opgelost. Vrouwen krijgen doorgaans op iets jongere leeftijd de eerste symptomen van MS. De gevoeligheid voor een vroegere start lijkt samen te hangen met de reproductieve periode van vrouwen (dit is de periode van mogelijke zwangerschappen). Mannen hebben minder vaak MS. Bij de "relapsing remitting" vorm van MS worden 2 tot 3 maal zo veel vrouwen getroffen als mannen. Bij de primair progressieve vorm van MS zijn er evenveel mannen als vrouwen.

Het voorkomen van MS lijkt toe te nemen, en dat bij vrouwen. Aangezien de toename over enkele tientallen jaren tijd heeft plaatsgevonden, is dit niet toe te schrijven aan genetische factoren. Het is momenteel niet duidelijk welke factoren uit de omgeving hiervoor verantwoordelijk kunnen gesteld worden. Er zijn meerdere kandidaten: roken, stress op de werkvloer, verminderde zonlichtblootstelling, later of minder kinderen krijgen, veranderingen in het milieu.

MS verloopt anders bij vrouwen dan bij mannen

Vergeleken met mannen, doen vrouwen met MS er gemiddeld langer over om een zekere invaliditeit te ontwikkelen, tenminste indien gerekend wordt vanaf het begin van de ziekte. Dat heeft wellicht vooral te maken met de vorm van MS die zij hebben. Als men kijkt naar de leeftijd waarop een zekere invaliditeit wordt ontwikkeld, dan is er geen duidelijk verschil tussen mannen en vrouwen. Eenmaal een zekere invaliditeit en de middelbare leeftijd bereikt, lijken de zogenaamd beschermende effecten van het vrouw zijn, weg te vallen. In deze context lijkt het meest logisch om te denken dat er hormonale factoren in het spel zijn.

Vrouwen met MS worden zwanger en krijgen kinderen

Uit de resultaten van een eerder uitgevoerde Europese studie waarbij 227 zwangere vrouwen met MS gevolgd werden tot 2 jaar na de bevalling, blijkt het aantal MS opflakkingen te verminderen tijdens de zwangerschap. Tijdens het derde tri-

**ONTDEK ONZE
NIEUWE WEBSITE**



www.charcot.stichting.org

WAT VINDT U OP DEZE SITE?

- het laatste nieuws over de Charcot Stichting
- uitgebreide informatie over alle werken die het Charcot Fonds financieel steunt
- het boek « Multiple Sclerose, de ziekte, hoop en werkelijkheid », informatie over de ziekte
- algemene inlichtingen over de Stichting en haar werking
- hoe u ons kunt helpen
- nuttige links



**Volg ons
op Facebook**



“ *Het ziet er naar uit de zwangerschap een beschermende werking heeft bij MS.*

mester van de zwangerschap is deze afname het duidelijkst. Tijdens de drie eerste maanden na de bevalling is er dan weer een verhoogd risico op een opflakking. Toch kent de meerderheid (72%) van de vrouwen geen MS opflakking in die periode. Vrouwen met een recent-actieve MS lijken meer kans te lopen op een opflakking in de drie eerste maanden na de bevalling. In de maanden die daarop volgen is er geen significant verschil wanneer vergeleken wordt met de toestand voor de zwangerschap. Om deze effecten te verklaren worden hormonale fluctuaties ingeroepen, evenals veranderingen in het afweersysteem.

Effecten van zwangerschap en het krijgen van kinderen op langere termijn

Of zwangerschap een effect heeft op het verloop van MS op lange termijn, blijft onduidelijk. Verschillende studies, ook in het MS centrum te Melsbroek, vonden dat vrouwen met MS die kinderen krijgen na het begin van MS er enkele jaren langer



**STEUN HET ONDERZOEK
NAAR MULTIPLE
SCLEROSE**

DOE EEN GIFT



BE34 6760 9000 9090

Voor elke schenking van 40€ of meer krijgt u automatisch een fiscaal attest

Uw hulp spreiden, waarom niet?

U kan ons helpen zonder dat uw bijdrage te zwaar weegt:

Geef een doorlopende opdracht

7€ per maand gedurende één jaar

= 1 dag onderzoek



over deden eer zij hulp moesten inschakelen om te stappen dan vrouwen met MS die geen kinderen kregen. Deze resultaten dienen met omzichtigheid benaderd te worden, aangezien het mogelijk is dat enkel de vrouwen met een milde vorm van MS kiezen voor zwangerschap. Volgens een Nederlandse studie heeft het krijgen van kinderen geen invloed op het risico om secundaire progressie te ontwikkelen.

De voorbije jaren hebben enkele studies een verband gevonden tussen zwangerschap en een verminderd risico op het ontstaan van MS. Afhankelijk van de studie, leek dit effect enkele jaren aan te houden of blijvend te zijn.

Uitdagingen voor de toekomst

Op basis van de toegelichte bevindingen, lijkt het erop dat zwangerschap een beschermend effect heeft bij MS. Verder onderzoek hiernaar kan bijdragen tot nieuwe inzichten.

Nu de diagnose vroeger wordt gesteld, wordt ook vroeger gestart met een MS behandeling om de aanvalsfrequentie te verminderen. In principe is het aangewezen om hiermee te stoppen voor de zwangerschap, omdat er onvoldoende gegevens bekend zijn over de eventuele nefaste gevolgen van voor het ongeboren kind.

Het BELTRIMS register is een initiatief van de BSGMS, dat de mogelijke effecten en neveneffecten van nieuwe MS behandelingen in kaart wil brengen. Hiermee wordt het ook mogelijk om informatie te verzamelen over het verloop van de zwangerschap bij personen met MS die al dan niet een MS behandeling hebben.

Professor **Marie B D'hooghe**

MS Center, Melsbroek

Center for Neurosciences, Vrije Universiteit Brussel

