

MULTIPLE SCLEROSE

PATIËNTEN ONDER EDSS-SCORE 3 HOUDEN: EEN NIEUW BEHANDELINGSDOEL?

Tekst samengesteld door
Dominique-Jean Bouilliez

Eerstelijnsbehandelingen hebben een goede efficiëntie op voorwaarde dat ze tijdig worden gebruikt. Als de ziekte evolueert, moeten we overwegen of het starten van een tweedelijnsbehandeling zich opdringt. Welke patiënt valt binnen het therapeutisch venster? Een gesprek met professor in de neurologie Patrick Vermersch, verantwoordelijke van een Frans gezondheidsnet dat gewijd is aan multiple sclerose (eveneens hoofd van een klinisch team en van een onderzoeksteam dat zich bezighoudt met neuro-immunologie aan de CHU Lille).

Patrick Vermersch



U BENADRUKT DAT WE MS HET BEST BEHANDELEN VOORDAT DE PATIËNT EEN EDSS-SCORE 3 BEREIKT. WAAROM?

Prof. Patrick Vermersch: Het natuurlijke verloop van multiple sclerose (MS) kent twee fasen. De eerste is deels inflammatoir en kunnen we behandelen, de tweede is vooral degeneratief en onomkeerbaar (1) (Figuur 1). Daarom moeten we die inflammatoire fase zo vroeg mogelijk behandelen. MS is immers 'amnestisch'. De evolutie van de degeneratieve fase is stereotiep: in 7-8 jaar tijd gaat de patiënt van een EDSS-score 3-4 (waarbij hij nog een zekere autonomie geniet) naar een EDSS-score 6 (waarbij hij zich niet meer kan verplaatsen zonder hulp), en dit ongeacht het verloop van de inflammatoire fase. Deze kan sterk verschillen in de tijd en van patiënt tot patiënt: sommige patiënten overschrijden EDSS-score 3-4 in amper één jaar tijd, andere doen er 30 jaar over of gaan er zelfs nooit over. Dit fenomeen heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat het zenuwstelsel reserves heeft en dat deze plasticiteit de letsels compenseert. Het zenuwstelsel heeft echter zijn grenzen, die vanaf een bepaald niveau (EDSS 3-4) worden overschreden. Dan doen zich de gevolgen van het degeneratieve verschijnsel voor. De veranderingen kunnen aanvankelijk heel miniem zijn,

een beetje zoals we zien bij de ziekte van Alzheimer of Parkinson.

WAT VINDT U VAN DE EDSS-SCORE IN DEZE OMSTANDIGHEDEN?

EDSS is geen perfecte score om de invaliditeit te beoordelen. Als we kijken naar onze patiënten, zien we meteen dat zelfs met een lage EDSS-score de handicap toch ernstig kan zijn en met een hoge invaliditeitsgraad gepaard kan gaan omwille van persoonlijkheidsstoornissen, stemmingswisselingen, chronische vermoeidheid, cognitieve problemen... allemaal elementen waarmee de EDSS-score weinig rekening houdt. Door de huidige arbeidswetgeving is het zelfs zo dat onze patiënten veel vaker thuis zitten door hun niet-fysieke handicap (zoals depressie, vermoeidheid en cognitieve problemen). In België bijvoorbeeld zijn ongeveer 60% van de patiënten met een EDSS-score 3 niet aan het werk (of werkloos) (2).

KUNNEN IMMUNOMODULATOREN DE ZAKEN VERANDEREN?

Absoluut, al werd er heel wat geschreven over de bescheiden impact van deze geneesmiddelen. Het is inderdaad zo dat ze het aantal opstoten met 30-35% verminderen en de vertraging van invaliditeitsprogressie op EDSS eerder beperkt is. Maar deze resultaten werden echter waargenomen bij patiënten met een remittente vorm bij wie de duur van de ziekte vaak 8-10 jaar bedraagt. Vandaag weten we dat als diezelfde immunomodulatoren veel vroeger worden toegediend – ideaal na het eerste event, in het CIS-stadium – ze de evolutie van de ziekte aanzienlijk kunnen vertragen. Hoe vroeger we de behandeling starten, hoe groter de impact zal zijn. De CHAMPS-studie toonde aan, net zoals haar uitbreiding CHAMPIONS, dat 80% van de patiënten die worden behandeld met IM interferon bèta 1a, na 10 jaar nog een EDSS-score halen < 3. En dat is opmerkelijk, maar enkel op voorwaarde dat de patiënt zijn behandeling goed opvolgt.

DAT IS EVIDENT...

Inderdaad, een behandeling kan maar efficiënt zijn als de patiënt ze ook neemt. Maar daar moeten we wel op toezien. Een goede therapietrouw vereist therapeutische informatie, een medische omgeving waarin met name gespecialiseerde verpleegkundigen de patiënt motiveren en helpen om de bijwerkingen te controleren. Ze moeten de patiënt eraan herinneren dat de behandeling preventief is en dat de patiënt strikt genomen geen winst kan boeken, maar in het beste geval zijn huidige toestand kan behouden.

LEVEREN INTERFERONEN OOK RESULTAAT OP?

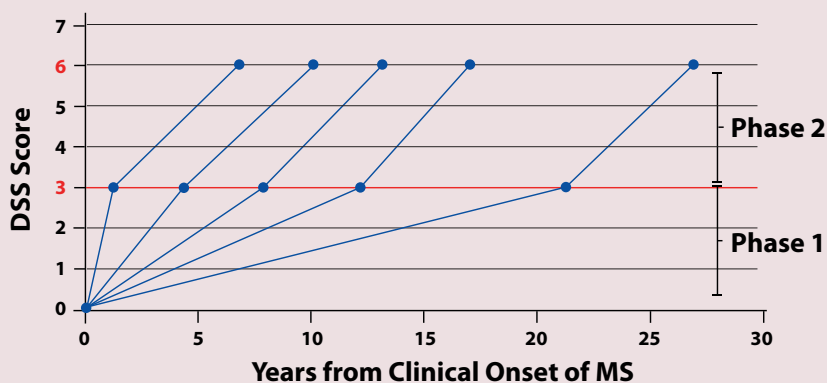
Ongetwijfeld. De injecteerbare behandelingen hebben resultaat opgeleverd op middellange termijn. Ze verminderden het aantal patiënten met een EDSS-score 4-6 na 10 jaar, evenals het aantal patiënten dat overging naar de progressieve fase van MS. (3). Bij remittente vormen is het zaak om zo veel mogelijk patiënten te behandelen vanaf het begin, volgens welbepaalde criteria. Sommige patiënten kunnen we zo heel lang stabiel houden. Er zijn echter ook vormen die ofwel van meet af aan agressief zijn, ofwel al snel niet responderen op een eerstelijnsbehandeling. Dan rijst uiteraard de vraag wanneer we van behandeling moeten veranderen.

WAT DENKT U ZELF?

Globaal gezien bestaat er consensus over het feit dat het geen zin heeft om van het ene interferon naar het andere over te schakelen. We moeten veranderen van therapeutische klasse. Als een product faalt, moeten we ons verschillende vragen stellen: neemt de patiënt zijn behandeling? Heeft hij neutraliserende antistoffen? (Dat komt weliswaar weinig voor, of is zelfs heel zeldzaam met IM interferon bèta 1a. Door de wekelijkse en intramusculaire toediening, genereert

Figuur 1: Patiënten onder EDSS-score 3 houden: een nieuw behandelingsdoel?

Natural history shows variable disability progression in the early stages of MS, followed by consistent progression in the later stages



DSS = Disability Status Scale
Leray E, et al. Brain 2010;133:1900-1913.

het mogelijks minder antistoffen dan subcutaan interferon of de versie bèta-1b). Of ontsnapt de ziekte echt aan de behandeling, gaat ze gepaard met opstoten en een evolutie op MRI?

WELKE CRITERIA GEBRUIKT U OM DE BEHANDELING OP TE VOEREN?

Dat doe ik uiteraard als er opstoten zijn die invaliderend zijn. Maar wat als de opstoot geen restletsels heeft, maar de MRI evolueert met een toename van letsels of gadoliniumaankleuring? We kunnen dan glatirameeracetaat voorstellen, al bestaat de huidige tendens erin om over te schakelen op een tweedelijsbehandeling: natalizumab of fingolimod die beide efficiënter en 'comfortabeler' zijn voor de patiënt.

DEZE BEHANDELINGEN Zouden DE PATIËNT DUS LANGER ONDER DE EDSS 3-DREMPEL KUNNEN HOUDEN?

Door de patiënten tijdig te behandelen en hun EDSS-score onder de 3 te houden, kunnen we enigszins optimistisch blijven over de prognose. Volgens de AFFIRM-studie verlaagt natalizumab het aantal opstoten met 68% in vergelijking met placebo en de invaliditeitsprogressie met 42%

54% na twee jaar. Die impact is des te groter naarmate de inflammatoire component overweegt. Bij 37% van de patiënten onder natalizumab zien we dat de ziekte niet verder evolueert (disease activity free, gekenmerkt door een afwezigheid van opstoten, van invaliditeitsprogressie, van nieuwe letsels op MRI of van Gd+-letsels). Een dergelijk resultaat werd nooit eerder bereikt. Sommige patiënten – en dat is nieuw! – voelen zich zelfs beter (verbetering van de EDSS bij ongeveer 1 op 3 patiënten onder natalizumab*) en boeken ook vooruitgang op andere vlakken dan louter fysieke vooruitgang. Ze hebben bijvoorbeeld minder last van chronische vermoeidheid. Deze voordelen stellen we vast in de dagelijkse praktijk en hebben we kunnen zien bij onze patiënten.

WAT IS UW MENING OVER HET PML-RISICO NU EEN TEST BESCHIKBAAR IS OM ANTI-JCV-ANTISTOFFEN OP TE SPOREN?

Met deze test kunnen we het risico individueel stratificeren. Voor anti-JCV-negatieve patiënten dient de test regelmatig herhaald worden, aangezien de serostatus van de patiënt kan wijzi-

gen, maar het zijn juist deze anti-JCV negatieve patiënten bij wie we zeer kritisch moeten zijn en grondig evalueren of hun 1^{ste} lijntherapie werkelijk voldoet. De toekomstige vraag die zich immers stelt, is waarom we bij deze anti-JCV-negatieve patiënten zouden moeten wachten tot de eerstelijsbehandeling faalt.

Voor anti-JCV-positieve patiënten (die overigens niet worden uitgesloten van de behandeling), stellen we in het kader van de beheersing van het risico, aan de patiënt een MRI voor om de 6 maanden en in sommige gevallen zelfs om de 3 maanden, om in staat te kunnen zijn de preklinische fase van PML vroeg op te sporen. We weten nu dat we heel strikt en vigilant moeten zijn en de tekenen van PML trachten zo vroeg mogelijk te detecteren (tekenen van persoonlijkheidsverandering, en ongewone cognitieve en fysieke problemen moeten onze aandacht trekken). Dat maakt een zeer vroege detectie mogelijk die de prognose van PML kan verbeteren. Uit een studie die we met Belgische collega's hebben gerealiseerd, is gebleken dat wanneer PML al heel vroeg wordt geïdentificeerd, de klinische evolutie veel gunstiger is (4).

TOT BESLUIT...

We beschikken over steeds krachtigere therapeutische middelen. Eerstelijsbehandelingen die al heel vroeg worden gestart, kunnen ervoor zorgen dat heel wat patiënten lange tijd onder EDSS-score 3 blijven. Het overschrijden van die score moeten we zo lang mogelijk proberen uit te stellen. Bij patiënten bij wie de behandeling faalt, zouden we afhankelijk van het individueel risicoprofiel ernstig moeten overwegen om over te schakelen op tweedelijsbehandelingen zodat hun autonomie zo lang mogelijk bewaard blijft.

* Phillips T et al. Multiple Sclerosis Journal 17(8) 970-979

Referenties

1. Leray E, et al. Brain 2010;133:1900-1913
2. Kobelt G et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 :918-926
3. Bergamaschi R, et Al. Mult. Scler. Journal 2012;0(0):1-9.
4. Phan-Ba R, et al. Neurology 2012, Published Ahead of Print on August 22, 2012 DOI 10.1212/WNL.0b013e31826846b4

