

University of Groningen

## Fluoxetine as disease modifying treatment in multiple sclerosis

Mostert, Jop Pieter

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Mostert, J. P. (2009). *Fluoxetine as disease modifying treatment in multiple sclerosis: rationale, evaluation of the use of MRI to monitor treatment, and preliminary findings*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# **Chapter 11**

## **Nederlandse Samenvatting**

Multiple Sclerose (MS) is een chronisch aandoening van het centraal zenuwstelsel, welke gekenmerkt wordt door inflammatoire demyelinisatie en axonale degeneratie. Alle huidige medicijnen werken op het perifere immuunsysteem. Voor de progressieve fase van de ziekte, waarin axonale degeneratie op de voorgrond staat, zijn er geen bewezen effectieve medicijnen. Veel MS onderzoekers geloven dat vroege en agressieve onderdrukking van de ontstekingen axonale degeneratie voorkomt. Tot nu toe heeft agressieve immunosuppressieve therapie echter de ziekte nog niet tot stilstand gebracht.

In 2004 hebben we een hypothese gepresenteerd die gebaseerd is op het ontbreken van de beta-2 adrenerge receptoren op astrocyten bij patiënten met MS. Het verlies van de beta-2 adrenerge receptoren zorgt voor een verminderde cAMP productie in de astrocyt wat ervoor zorgt dat:

- 1) astrocyten door interferon-gamma geïnduceerd MHC klasse 2 tot expressie kunnen brengen, waardoor de astrocyt een antigeen presenterende cel wordt, en dus een cruciale rol gaat spelen in het ontstekingsproces
- 2) in de astrocyt de productie van lactaat, wat naar het axon wordt getransporteerd wordt als energiebron, is afgenomen. Hierdoor ontstaat een energietekort in het axon waardoor deze degeneraert.

Als de hypothese klopt, dan kunnen medicijnen die cAMP doen stijgen in astrocyten zowel de ontsteking als de axonale degeneratie in MS doen afnemen. Aangezien het antidepressivum fluoxetine hiertoe in staat is, is besloten om de effecten van dit medicijn te onderzoeken bij patiënten met MS.

De ziekte activiteit in MS is onregelmatig, onvoorspelbaar en moeilijk op klinische gronden vast te leggen en te meten. Met behulp van MRI is het mogelijk om verschillende pathofysiologische kenmerken van de ziekte noninvasief te bekijken en te vervolgen. Ziekteactiviteit op de MRI kan gevonden worden zonder dat patiënten klachten hebben.

In het eerste deel van dit proefschrift bekijken we de effecten van fluoxetine op neurologische aandoeningen (hoofdstuk 2). Fluoxetine verhoogt neurotrofe factoren, geeft een toename van de glycogenolyse in astrocyten, en blokkeert calcium en natrium kanalen. Dit kan axonale schade voorkomen. Alhoewel er veel studies zijn waarin het gebruik van fluoxetine voor de behandeling van depressie bij neurologische aandoeningen is onderzocht, ontbreken er goed opgezette studies naar de effecten van fluoxetine op neurologische klachten.

In het volgende deel van dit proefschrift voeren we enkele studies met behulp van conventionele MRI uit.

In hoofdstuk 3 laten we in een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek zien dat het gebruik van fluoxetine door niet depressieve MS patiënten leidt tot een trend tot afname van het aantal aankleurende lesies op de MRI van het cerebrum. Het aantal aankleurende lesies is een surrogaatmarker voor de ontstekingsactiviteit bij patiënten met MS. Deze

trend werd duidelijker na 8 weken behandeling, wat overeenkomt met de tijd dat het duurt om stabiele plasmalevels van fluoxetine te bereiken en om antidepressieve werking van fluoxetine te kunnen zien. Patientten die fluoxetine gebruikten, hadden ook minder MRI scans waarop ontstekingsactiviteit werd gevonden. Grotere studies zijn nodig voordat fluoxetine een plaats kan krijgen in de behandeling van MS. Hoofdstuk 4 beschrijft de vergelijking van verschillende technieken om hersenatrofie te meten. Op corpus callosum area na, waren alle atrofiemetingen redelijk goed tot sterk aan elkaar gecorreleerd. Brain parenchymal fraction leek de meest geschikte methode om te gebruiken in toekomstige MS studies.

Vervolgens vroegen wij ons af wat de klinische relevantie is van het meten van T2 lesies en hersenatrofie bij mensen met MS. Om hier meer inzicht in te verkrijgen, hebben we alle cerebrale MRI scans van MS patientten, die verricht waren voor 1997, proberen te verkrijgen. Deze hebben we geanalyseerd met betrekking tot het aantal T2 lesies en een aantal hersenatrofiematen. Alle klinische patientengegevens werden bijgehouden in de Groningen MS-database. In hoofdstuk 5 laten we zien dat meer T2 lesies op de oude MRI scan een onafhankelijke voorspeller is voor het eerder optreden van secundaire progressie. Dit wordt ondersteund door onze bevindingen dat meer T2 lesies een voorspellende factor zijn voor het eerder optreden van toename van beperkingen (hoofdstuk 6). In de primaire en secundair progressieve beloopvormen van MS hebben het aantal T2 lesies geen invloed op het ontstaan van nieuwe beperkingen.

In het laatste deel van dit proefschrift hebben we verschillende studies uitgevoerd met  $^1\text{H}$ -MRS. We hebben geprobeerd om lactaat te meten bij gezonde proefpersonen die knijpbewegingen uitvoerden (hoofdstuk 7). Lactaat wordt geproduceerd door astrocyten en wordt getransporteerd naar axonen als brandstof tijdens intensieve neuronale activiteit. Volgens onze hypothese is de productie van lactaat in astrocyten verstoord door het ontbreken van de beta-2 adrenerge receptoren. Als we lactaat hadden kunnen detecteren, wilden we hetzelfde onderzoek doen bij mensen met MS. We konden echter geen lactaat vinden bij gezonde personen en moeten concluderen dat onze methode niet geschikt is om het lactaat metabolisme te meten.

In hoofdstuk 8 hebben we gekeken naar de reproduceerbaarheid van N-acetylaspartate/Creatine (NAA/Cr) na 4 weken bij klinisch stabiele MS patientten. NAA/Cr is een surrogaatmarker voor axonale functie en mogelijk ook voor axonale degeneratie. Goede surrogaatmarkers zijn valide en reproduceerbaar. We laten zien dat NAA/Cr goed reproduceerbaar is na 4 weken en het gebruik van NAA/Cr kan dus worden aanbevolen in MS trials. Als laatste beschrijven we in een open studie bij 11 MS patientten een toename van NAA/Cr nadat ze 2 weken fluoxetine gebruikt hebben (hoofdstuk 9). Dit ondersteunt een mogelijk gunstig effect van fluoxetine op axonale functie.

## Toekomstige richtingen

Fluoxetine is goedkoop, wereldwijd beschikbaar, beschikbaar in tabletvorm en veilig bij langdurig gebruik. Dit proefschrift geeft een theoretische basis voor het gebruik van fluoxetine als ziektemodulerend medicijn bij patiënten met MS. Het bevat 2 studies met positieve effecten van fluoxetine op cerebrale MRI metingen bij mensen met MS. Aangezien deze studies klein zijn en slechts een maximale follow-up hebben van 6 maanden zonder dat er gebruik gemaakt is van klinische eindpunten, is het te vroeg om fluoxetine aan patiënten met MS voor te schrijven. Wel moedigen de resultaten in dit proefschrift nader onderzoek naar de effecten van fluoxetine bij mensen met MS aan.

Bij patiënten met relapsing-remitting MS kan een nieuwe fase 2 studie aantonen of de trend tot verbetering met fluoxetine reproduceerbaar is. Als primaire uitkomstmaat zou dan ook het cumulatieve aantal aankleurende T1 lesies gebruikt kunnen worden waarbij dan de nadruk moet liggen op de effecten van fluoxetine na 8 weken. Het starten van een grote, multi-center trial naar de effecten van fluoxetine op klinische exacerbaties bij MS kan ook overwogen worden. Aangezien veel patiënten met exacerbaties behandeld worden met interferon-beta of glatirameer-acetaat en het onethisch is om mensen meerdere jaren behandeling te ontzeggen, is een studie waarbij fluoxetine als toevoeging gegeven wordt aan huidige immunomodulerende therapie een goede optie. Het effect van fluoxetine op toename van beperkingen bij mensen met primair en secundair progressieve MS wordt momenteel onderzocht in een kleine gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Een grotere studie naar de effecten van fluoxetine op progressieve beloopsvormen van MS valt te overwegen, zeker omdat effectieve behandelingen in de progressieve fase van de ziekte ontbreken.

De effecten van fluoxetine op ziekte activiteit ondersteunen de hypothese dat een toename van cAMP in astrocyten voordelig kan zijn voor patiënten met MS. Studies met andere medicijnen, die de hoeveelheid cAMP doen toenemen in astrocyten, kunnen aangemoedigd worden.

Het cumulatieve aantal aankleurende lesies en aantal nieuwe T2 lesies op cerebrale MRI-scans is vaak gebruikt als surrogaat marker voor ontstekingsactiviteit in MS onderzoeken. De klinische relevantie van het onderdrukken van deze lesies is onduidelijk. Het feit dat meer T2 lesies op cerebrale MRI scans een voorspellende waarde hebben voor het optreden van secundaire progressie, geeft aan dat er een verband kan bestaan tussen het aantal T2 lesies en secundaire progressie. Nieuwe studies moeten laten zien of het onderdrukken van nieuwe T2 lesies met immunomodulerende therapie het begin van de secundair progressieve fase uitstelt. Bij patiënten met progressieve beloopsvormen van MS voorspelt het aantal T2 lesies niet de tijd tot het optreden van toename van beperkingen. Dit suggereert dat T2 lesies geen invloed hebben op het optreden van toename van beperkingen in progressieve vormen van MS. Vervolgstudies kunnen laten zien of een

toename van het aantal T2 lesies geassocieerd is met een toename van beperkingen. Momenteel lijkt het meten van T2 lesies in studies met progressieve beloopvormen van MS niet zinvol.

Hersentrofie is een surrogaat marker voor axonale degeneratie en wordt in toenemende mate gebruikt in MS studies. Alhoewel de verschillende manieren om atrofie te bepalen sterk met elkaar correleren, lijkt de Brain Parenchymal Fraction (BPF) het meest geschikt om te gebruiken in nieuwe studies.

Nieuwere MRI technieken laten afwijkingen zien in de grijze en witte stof die er normaal uitziet op de conventionele MRI. Deze technieken zouden betere surrogaatmarkers kunnen zijn voor ziekte activiteit dan de metingen bepaald met conventionele MRI. Het gebruik van NAA/Cr, bepaald met MR spectroscopie, kan aanbevolen worden als marker voor axonale functie. Met diffusion tensor imaging en magnetization transfer imaging is het mogelijk om de cerebrale witte en grijze stof te kwantificeren. Het belang van grijze stof pathologie wordt in toenemende mate ingezien en kan aangetoond worden met three dimensional (3D) double inversion recovery en T1-weighted 3D spoiled gradient-recalled echo sequences. Alhoewel deze technieken technisch ingewikkeld zijn, is het gebruik hiervan het overwegen waard.

We konden geen lactaat meten met proton MR Spectroscopie. Phosphorus MR spectroscopie is een andere techniek waarmee stoffen die een rol spelen in de energiehuishouding, zoals phosphocreatine (PCr) en adenosine triphosphate (ATP), in het CZS gemeten kunnen worden. Deze techniek zou dus een betere methode kunnen zijn om het cerebrale energie metabolisme bij MS te meten.

Alle besproken technieken zouden verder onderzocht moeten worden om hun geschiktheid te bepalen als surrogaatmarker voor actieve en eerdere ziekteactiviteit. Studies naar reproduceerbaarheid en validiteit zijn nodig. Bij nieuwe studies naar effecten van fluoxetine zouden deze technieken gebruikt kunnen worden.

