

## Post-ECTRIMS Biomarkers en NMOsD

Beatrijs Wokke

### Biomarkers

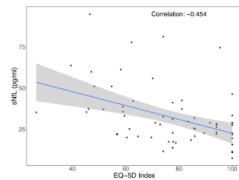
- Serum neurofilament light chain (sNfL)
- Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)
- OCT
- Radiologie

#### Biomarker

- A characteristic that is **objectively measured** and evaluated as an indicator of normal biological processes, **pathogenic processes**, or pharmacologic responses to a drug
- Ideally, **non-invasive, easily measured**, inexpensive, and produce rapid results; they should be from readily available sources; they should have a **high sensitivity**, allowing **early detection**, and have **high specificity** for the disease process whiles being unaffected by comorbid processes.
- Face validity – provide insight into an underlying biological mechanism
- Prognostic value – predict future disease outcomes

### Biomarkers: NfL en functionele uitkomsten

- Verhoogd sNfL geassocieerd met:
  - Slechtere neurologische functie
  - Slechter cognitief functioneren
  - Meer zelf-gerapporteerde
  - 'disability'



- Patiënten met EDSS  $\geq 4$  of progressieve ziekte hebben hogere 'baseline' sNfL (15 jaar follow up)

### Biomarkers: NfL en MRI bevindingen

- Verhoogd serum en liquor NfL waarden geassocieerd met myelum atrofie na 60 weken



- Baseline NfL gecorreleerd met verlies van brein volume op MRI na 5 en 10 jaar

### Biomarkers: NfL overig

- 6 jaar voor ziekte onset sNfL waarden al verhoogd  $\rightarrow$  teken van prodromale fase met axonale schade
- $\uparrow$  sNfL geassocieerd met DM
- Persisterende hoge sNfL levels onder therapie (fingolimod) geeft hoger risico op ziekte progressie/ EDSS  $\geq 4$



### Biomarkers: Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)

- In PPMS patiënten CHI3L1 in liquor geassocieerd met hogere EDSS op 'baseline' en na 1 jaar follow up
- CHI3L1 levels in liquor hoger in PMS dan RMS

## Biomarkers: Optical coherence tomography (OCT)

- Patiënten met en zonder klinisch doorgemaakte NO veranderingen op OCT oa van ganglion cell + inner plexiform layer (GCIPL) dikte
- GCIPL < 70 µm verhoogd risico slechtere EDSS (10 jaar)
- 'Baseline' GCIPL en peri-papillaire retinale zenuwlaag dikte voorspellen lagere 'acuity' 10 jaar later
- Hogere 'baseline retinale layer' dikte geassocieerd met hogere VA na 7-10 jr

## Biomarkers: Radiologie

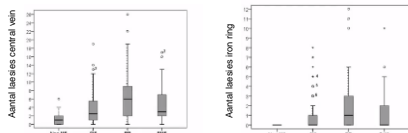


SWI sequentie en T2 FLAIR

SWI sequentie:  
Iron ring rondom laesie  
Central vein hypointense lijn/punt in laesie

## Biomarkers: Radiologie

- Iron ring detectie mogelijk op SWI sequentie op 3T MRI (supratentorieel en > 3 mm)
- Iron ring lijkt specifiek voor MS laesies (echter in controle groep beperkte populatie vasculaire patiënten)
- Central vein en iron ring komt meeste voor in RRMS patiënten
- Mannen vaker iron ring laesies dan vrouwen

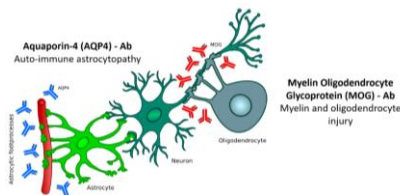


## Conclusie biomarkers

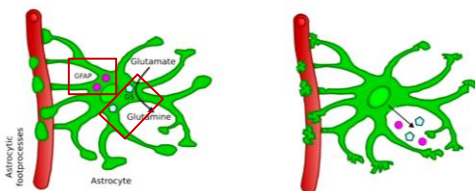
- Serum NfL veelbelovende marker in de prognose van MS
- sNfL mogelijk voorspellende waarde voor invaliditeit/zieke progressie/therapie effecten
- Combinatie van biomarkers (sNfL, MRI, OCT ea) vergroot mogelijk toekomstige voorspellende waarde

## NMOSD

- Biomarkers in NMOSD
- Nieuwe therapieën
- Inzichten in anti-MOG antistoffen



## Biomarkers in NMOSD



**Biomarkers: NMOSD**

- GFAP marker astrocytaire schade, niet pathogeen
- GFAP verhoogd in AQP4 + NMOSD patiënten ivm controles en RRMS patiënten
- Combinatie GFAP en NfL mogelijk aanwijzing subklinische astrocytaire schade in AQP4 positieve NMOSD
- sGFAP verhoogd na aanval en gecorreleerd met ernst aanval

**Biomarkers NMOSD**

→ Verhoogde GFAP en GS in CSF in antistof negatieve patiënten mogelijk marker andere astrocytopathie

**NMOSD: Nieuwe therapieën**

- Eculizumab (PREVENT studie)
- Inebilizumab (NMOMentum studie)
- Satralizumab (SAkuraStar studie)
- Tocilizumab (TANGO studie)

**NMOSD: Nieuwe therapieën**

	Eculizumab	Inebilizumab	Satralizumab
Aangrijpingspunt	Complement	CD19	IL-6 receptor
Dosering	2 wekelijks IV*	6 maandelijks IV	4 wekelijks sc
Opzet studie	Add-on of placebo	Placebo	Add-on of placebo
Randomisatie	2:1	3:1	1:1/2:1
Leeftijd	≥ 18	≥ 18	12-74
EDSS cut off	7.0	8.0	6.5
RTX exclusie	3m	6m	6m
AQP4 pos patiënten	100%	91%	66%

- Na indicatie 4 dosis
- NB: studieopzet variabel ≠ vergelijkbaar

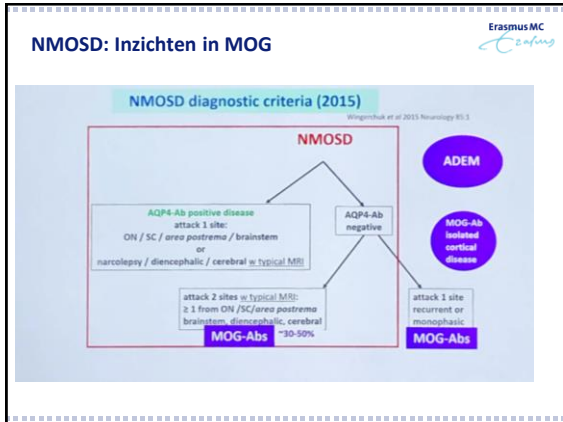
**NMOSD: Nieuwe therapieën**


	Eculizumab	Inebilizumab	Satralizumab
Overall risico reductie	94%	73%	62%
RR in AQP4 + groep	94%	77%	79%
% relapse vrij 48 wk		Kortere FU	
Placebo	63%		60%
Therapie	98%		88%
% relapse vrij 96 wk			
Placebo	52%		58%
Therapie	96%		77%
(S)AE	Hoofdpijn, BLWI, GI 1 pt overleden	UWI, nasofaryngitis, hoofdpijn, rugpijn, IR 2 pt overleden	Injectie gerelateerd, infecties


\*Satralizumab enkel add on data bekend (niet vd placebo only groep)  
\*\* Inebilizumab studie RR na 28 weken, daarna open label


**NMOSD: Nieuwe therapieën**

- Tocilizumab:
  - Vergelijking met AZA
  - Open label, gerandomiseerd
  - Tocilizumab 8mg/kg iv/4w vs AZA 2-3mg/kg/dg
  - Duur 60 weken
  - Leeftijd > 18
  - AQP4 positieve patiënten: 97%
  - % relapse vrij week 48: 91% TCZ vs 67% AZA
  - % relapse vrij week 60: 86% TCZ vs 57% AZA



- NMOSD: Inzichten in MOG** Erasmus MC 
- MOG antistoffen in MS?
    - 686 patiënten MS (2010 McDonald criteria);  
2 patiënten MOG positief (beide progressieve ziekte)
  - MOG en perifere zenuwstelsel
    - In enkele patiënten PNS betrokkenheid beschreven;  
relapsen + immunotherapie responsief

- NMOSD: Inzichten in MOG** Erasmus MC 
- Lange termijn uitkomsten in anti-MOG geassocieerde ziekte:
    - Lange termijn uitkomst in algemeen gunstig, ook bij relapsen (NB: 58% patiënten kinderen)
    - Geen secundaire progressie in studiepopulatie
  - Behandeling anti-MOG geassocieerde ziekte
    - Sterke overweging orale steroiden na aanval (volwassenen)
    - Indien keuze steroidsparende therapie: MMF, AZA en RTX meest gekozen behandeling in volwassenen
    - Effectiviteit zeer variabel per studie → nog ter discussie

- Conclusies NMOSD** Erasmus MC 
- Eculizumab goedgekeurd door FDA (alleen AQP4 pos!),  
verwachting dat andere volgen ook in Europa
  - Spectrum anti-MOG geassocieerde ziekte breder dan NMOSD
  - Geen eenduidigheid over beste onderhoudstherapie in anti-MOG geassocieerde ziekte
  - GFAP mogelijk relevante marker in NMOSD