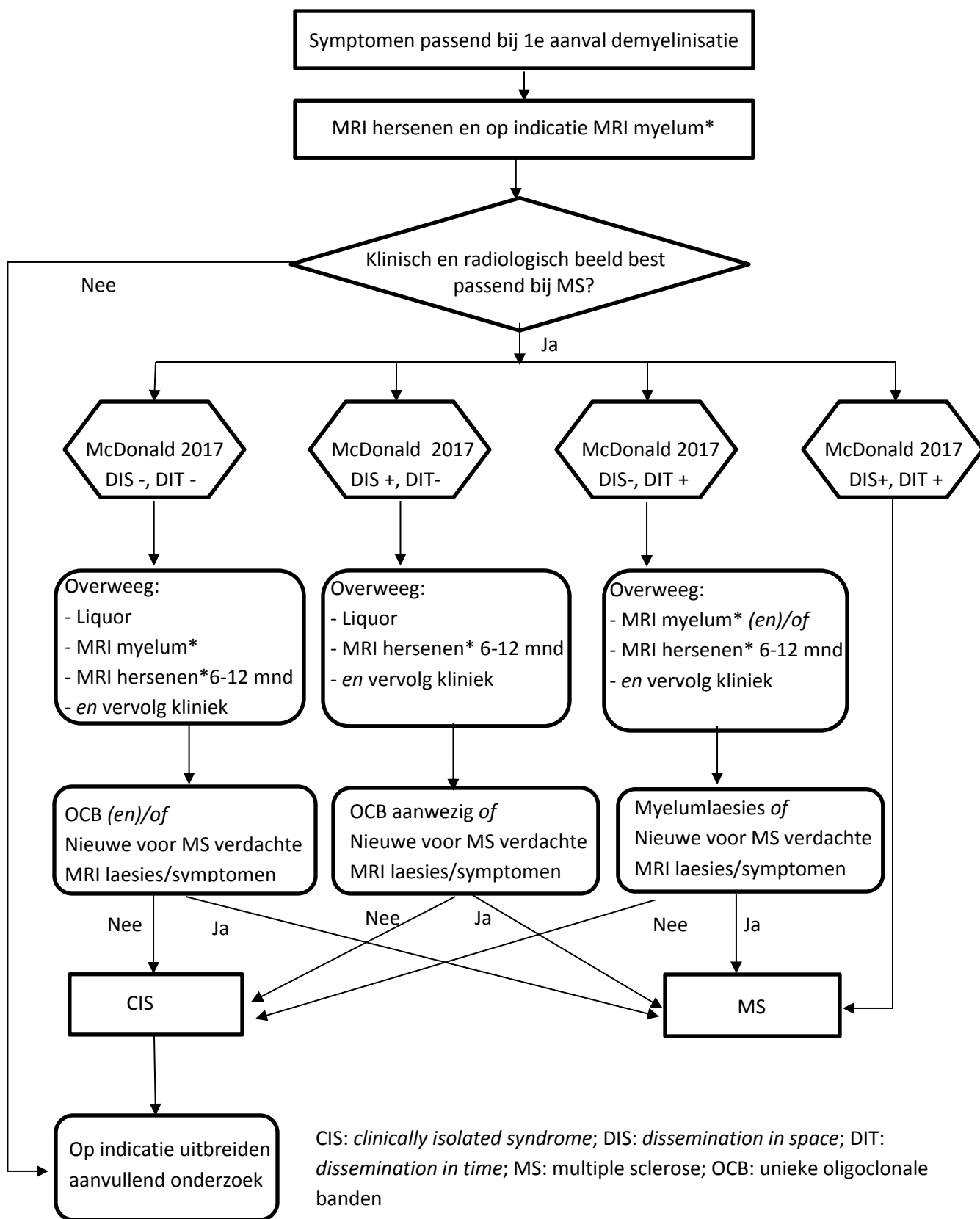


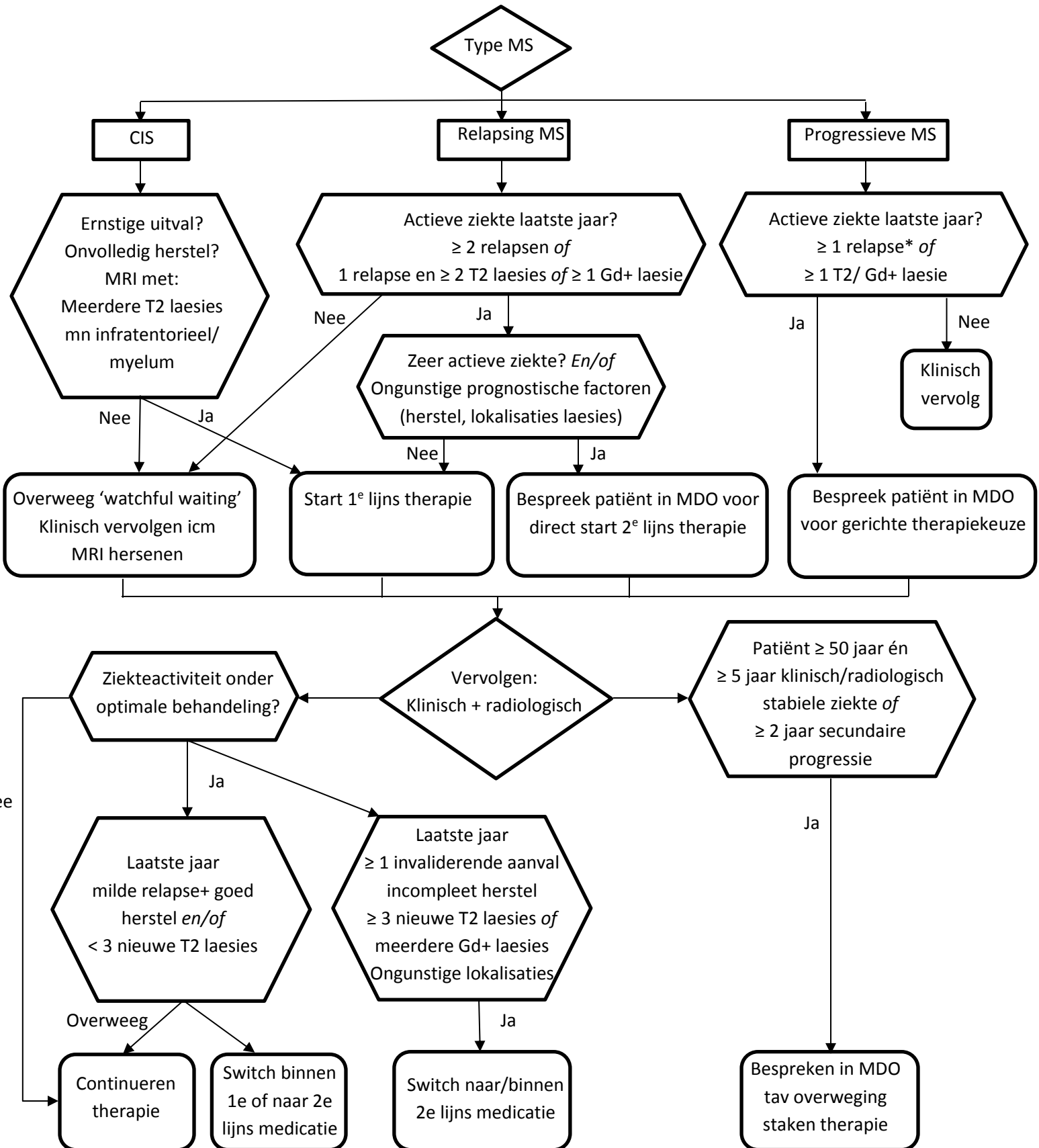
# 1. Stroomdiagram MS diagnose



CIS: clinically isolated syndrome; DIS: dissemination in space; DIT: dissemination in time; MS: multiple sclerose; OCB: unieke oligoclonale banden

\*MRI in diagnostisch traject met gadolinium

## 2. Stroomdiagram MS behandeling en ziekteactiviteit



## **Algemeen**

Multipele sclerose (MS) is een ontstekingsziekte van de hersenen, waarbij op verschillende momenten in de tijd (disseminatie in tijd) op verschillende plekken binnen het centrale zenuwstelsel (disseminatie in plaats) demyeliniserende ontstekingshaarden ontstaan. MS is een chronische ontstekingsziekte met een variabel beloop, wat vooral (maar niet exclusief) tussen het 20<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> levensjaar tot uiting komt. De ziekte begint waarschijnlijk met repeterende aanvallen van het afweersysteem vanuit de lymfeklieren tegen de hersenen, maar eindigt vaak met een chronische laaggradige ontsteking in het centrale zenuwstelsel.

Voor de klinische praktijk wordt MS meestal ingedeeld in de beloopvormen relapsing remitting MS (RRMS) en primair progressieve MS (PPMS). Van de volwassen patiënten presenteert 85-90% zich met een RRMS beloop. Dit zijn patiënten met aanvallen van klachten passende bij een focale stoornis binnen het centrale zenuwstelsel (zie tabel 1 symptomen), die subacuut ontstaan en minstens 24 uur aanhouden. Synoniemen voor deze aanvallen zijn schubs en exacerbaties. Deze symptomen kunnen bij neurologisch onderzoek geobjectiveerd worden. De klachten moeten onderscheiden worden van een toename van bekende neurologische uitvalsverschijnselen secundair aan exogene oorzaken, zoals infectie, stress of warmte (pseudo-schub). Klachten van een schub kunnen dagen tot weken aanhouden en herstellen meestal, maar soms niet (volledig).

Een eerste klinische objectieerbare aanval van MS wordt een *clinically isolated syndrome* (CIS) genoemd, wat niet altijd de diagnose MS betekent (zie onder). Een gedeelte van de RRMS patiënten wordt uiteindelijk secundair progressief (SPMS). SPMS houdt in dat er gedurende minstens 12 maanden een geleidelijke achteruitgang in loopvermogen is, welke onafhankelijk is van aanvallen met uitval passend bij MS. Aanvankelijk werd geschat dat 70-80% van de MS patiënten secundaire progressie vertoont, maar puntschatters in meer recente cohorten suggereren proporties van 15-30% [1]. De mediane duur tussen diagnose en start van secundaire progressie wordt o.b.v. grote cohorten op 19 jaar ingeschat, maar recente cijfers ontbreken [2]. Ongeveer 10-20% van de MS patiënten heeft een 'goedaardige' vorm van MS, waarbij er 15 jaar na de diagnose geen significante beperking van loopfunctie is (overigens wel vaak cognitieve klachten en/of vermoeidheid)[3]. Van de volwassen MS patiënten heeft 10-15% een PPMS beloop [4]. Dit betekent vanaf de eerste klachten van MS een langzame achteruitgang, veelal van loopfunctie. Er kan bij PPMS ook aanvalsgewijze verslechtering optreden, maar deze staat niet op de voorgrond. PPMS komt vaak op een oudere leeftijd (tussen het 40<sup>e</sup> en 50<sup>e</sup> levensjaar) tot uiting.

**Tabel 1:** Symptomen

Lokalisatie laesie	Symptomen	Tekenen bij onderzoek
Cerebrum	Cognitieve beperkingen	Stoornissen in aandacht, redeneren, uitvoerende functies (vroeg), dementieel syndroom (laat)
	Hemisensibel en –motore stoornissen	1e motor neuron tekenen
	Affectief (vnl. depressie)	
	Epilepsie (zeldzaam)	
	Focaal corticaal	
Nervus opticus	Unilateraal (of bilateraal) pijnlijk visusverlies en veranderd kleurenzien (vnl. rood)	Scotoom, verminderende visus, gestoord kleurenzien, en relatief afferent pupil defect
Cerebellum en cerebellaire tracti	Tremor	Houdings- en actietremor, dysartrie
	Onhandigheid en balansstoornis	Gestoorde coördinatie extremiteiten en gangataxie
Hersenstam	Diplopie, oscillopsie	Nystagmus, internucleaire oftalmoplegie (INO) andere complexe oftalmoplegieën
	Vertigo	Dysartrie en pseudobulbaire parese
	Gestoorde spraak en slikken	
	Paroxysmale symptomen	
Ruggenmerg	Spierzwakte	1e motor neuron tekenen
	Stijfheid en pijnlijke spasmen	Spasticiteit
	Sensibele symptomen	Sensibel niveau; LHermitte
	Blaasdysfunctie	
	Erectiestoornissen	
	Obstipatie	
Elders	Pijn	
	Moeheid	
	Temperatuur gevoeligheid en inspanningsintolerantie	
Gebaseerd op Compston en Coles, Lancet 2002[5].		

Op groepsniveau zijn een groot aantal aanvallen van MS gedurende eerste jaren van de ziekte en een groot aantal nieuwe afwijkingen op de MRI hersenen, voorspellers van een ongunstige prognose [6]. Vroegtijdige behandeling met ziektemodulerende therapieën (DMT) beïnvloedt deze prognose positief. DMTs hebben het grootste effect op het voorkomen van aanvallen en nieuwe MRI laesies. Effecten op ziekteprogressie is marginaal, maar het grootst in de subgroepen patiënten met aanvallen of nieuwe MRI laesies bij aanvang van de behandeling. Voor de klinische praktijk is een denkmodel waarin inflammatoire ziekteactiviteit (aanvalsgewijze nieuwe uitval of nieuwe laesies op MRI) en progressie van beperking onderscheiden wordt heel bruikbaar [7].

Het vervolgen van patiënten met MS op de polikliniek is erop gericht om:

1. Een diagnose MS zo vroegtijdig mogelijk te stellen en inflammatoire ziekteactiviteit snel op het spoor te zijn, met het doel om een doeltreffende behandeling hiervan zo vroeg mogelijk aan te kunnen bieden;
2. Doeltreffendheid en veiligheid van DMT intensief te monitoren, om zo vroegtijdig behandeling met DMT te kunnen optimaliseren;
3. Proactief symptomatische behandeling aan mensen met MS aan te bieden, om de kwaliteit van het leven zo optimaal mogelijk te houden.

Bij het vervolgen van mensen met MS zijn er de volgende tools beschikbaar om bovenstaande doelen te bereiken:

1. Monitoring van aanvallen van MS (locatie, frequentie, herstel);
2. Monitoring van loopfunctie (gekwantificeerd middels klinimetrische schalen zoals EDSS of PDDS);
3. Monitoring van radiologische ziekteactiviteit middels MRI hersenen en soms ruggenmerg;
4. Monitoring van veiligheidsparameters middels bloedonderzoek;
5. Monitoring van klachten en beperkingen van MS middels anamnese en neurologisch onderzoek, en het bespreken hiervan in MDO.

### **Potentiële voorlopers van MS**

#### **Radiologically isolated syndrome (RIS)**

Bij patiënten zonder een klinisch beeld verdacht voor MS kan op MRI-hersenen een radiologisch beeld verdacht voor MS gevonden worden, wat *radiologically isolated syndrome* (RIS) genoemd wordt[8]. In deze eerste studie, kreeg 59% van patiënten nieuwe MRI laesies en 33% een diagnose van CIS/MS. In de grootste prospectieve serie dusver (75 mensen met RIS, gevolgd voor een gemiddelde van 2.8 (SD 1.8) jaar) converteerde 30.7% naar MS na een mediane follow-up van 1.8 jaar [9]. De grootste retrospectieve serie rapporteerde in 34% binnen 5 jaar na de eerste MRI scan een klinisch event passend bij CIS[10]. Voorspellers van een groot risico op MS zijn leeftijd <37 jaar, mannelijk geslacht, ruggenmerglaesies, aanwezigheid van oligoclonale banden en actieve MRI laesies.

Patiënten met een RIS verdienen een diagnostische work-up ter analyse van andere etiologie van

cerebrale witte stoflaesies. Een klinisch beeld passende bij MS is een hoeksteen van de diagnose MS (zie onder). Daarom kunnen een diagnose MS en een behandeling hiervoor alleen bij bijpassende klinische symptomen gegeven worden. Patiënten met een RIS dienen (laagfrequent) gedurende 1-2 jaar klinisch gemonitord te worden op klachten en symptomen bij onderzoek passende bij MS.

### **Clinically isolated syndrome (CIS)**

Een *clinically isolated syndrome* (CIS) is een eerste episode van demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel (CZS), bestaande uit neurologische symptomen welke in ieder geval 24 uur duren, niet gepaard gaan met koorts of infectie, en kunnen worden geobjectiveerd bij neurologisch onderzoek. Symptomen van CIS kunnen heel divers zijn, waaronder een neuritis optica, parese van de ledematen, paresthesieën of andere sensibiliteitsstoornissen, balans- en loopstoornissen, diplopie, INO, vertigo, symptoom van Lhermitte of mictiestoornissen. Een neuritis optica in het kader van MS is meestal unilateraal en leidt meestal niet tot volledige blindheid. Vaak is er sprake van verminderd kleurenzien, pijn bij de oogbewegingen en RAPD bij onderzoek. Uitblijven van herstel of verdere verslechtering van de visus na behandeling met corticosteroïden moet aan andere diagnoses doen denken. Een myelitis transversa in het kader van MS wordt meestal gekenmerkt door asymmetrische partiële uitval, meer prominent aanwezige sensibele symptomen (dan motorische symptomen), geen nek- of rugpijn bij debuut, geen antecedente infectie.

Bij de meerderheid van de patiënten is een CIS mono-symptomatisch. Bij patiënten met een CIS moet de mogelijkheid van de diagnose MS besproken worden. De meeste oudere studies registreerden de tijd tussen een eerste en tweede aanval van MS, waarmee de diagnose *clinically definite* MS (CDMS) gesteld kan worden. In een heterogene groep van patiënten met een CIS was het 20-jaars risico op de diagnose MS 21% bij een initiële MRI scan van de hersenen zonder afwijkingen en 82% bij een MRI scan met afwijkingen [11]. Bij de patiënten met diagnose MS, was er in 39% geen beperking in loopfunctie. Er was in deze serie na 20 jaar geen verschil tussen groepen presenterend met een neuritis optica (65%), hersenstam syndroom (60%), of myelumsyndroom (61%). In een serie met een follow-up duur van 7.7 jaar bereikten CIS patiënten met infratentoriële symptomen eerder de diagnose MS (71.4% vs 29.6%) [12]. In een andere studie werd gedurende 15 jaar follow-up na een neuritis optica bij 50% de diagnose MS gesteld. Bij patiënten zonder MRI laesies in de hersenen op baseline was dit bij 25% en bij patiënten met laesies 72% [13]. In een kleinere populatie zonder MRI parameters was het 10-jaars risico op MS na een neuritis optica 39%, 20-jaars risico 49%, en het 40-jaars risico 60% [14].

Bij patiënten met een CIS en afwijkingen op de MRI hersenen is het van belang om de diagnose MS vroegtijdig te stellen. Met hersenvocht onderzoek en MRI hersenen kan disseminatie in plaats en tijd aangetoond worden (zie diagnose MS). Dit maakt vroegtijdige behandeling van MS mogelijk wat is geassocieerd met een betere lange termijn prognose.

Bij hoge verdenking op CIS moet de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt worden besproken. In overleg met de patiënt kan dan verdere diagnostiek worden ingezet.

Er zijn diverse studies gedaan naar prognostische factoren, om zo vroeg mogelijk de diagnose MS te stellen na een CIS en het ziektebeloop op de lange termijn te voorspellen. Dit is enerzijds relevant omdat de patiënt wil weten waar hij aan toe is, en anderzijds omdat er steeds meer behandel mogelijkheden

zijn om nieuwe aanvallen uit te stellen. Enkele van deze behandelingen zijn al voor CIS geregistreerd.

NB. Neem bij een diagnose CIS altijd contact op met een staf lid van het MS centrum. Enerzijds voor adviezen t.a.v. verdere diagnostiek en behandeling, anderzijds voor mogelijke inclusie in lopende wetenschappelijke onderzoeken.

## **Multipele sclerose (MS)**

### **Kliniek**

Het klinisch beeld van MS bestaat in het algemeen uit een focale neurologische functiestoornis (tabel 1) welke subacut ontstaat (binnen enkele uren-dagen, incidenteel weken tot maximale uitval) en welke vervolgens (spontaan) geheel of gedeeltelijk herstelt. De uitval kan zeer invaliderend zijn maar er is (vroeg in de ziekte) maar zelden sprake van volledig verlies van functie (zoals volledig visusverlies of een paralyse). Indien dit aanwezig is, behoort er te worden gezocht naar andere mogelijke oorzaken van de klachten. Bij primair progressieve MS staat geleidelijke achteruitgang zonder spontaan herstel voorop, al ervaren sommige patiënten wel periodieke of stapsgewijze verslechtering, soms met reactie (weken of langere aanhoudende verbetering van symptomen) na methylprednisolon. Het is bij eerste evaluatie relevant om na te gaan of er eerdere episoden zijn geweest van passagiere klachten, en of er sprake is van vermoeidheid of Uthoffklachten.

### **Diagnostiek**

In principe is de diagnose MS primair een klinische diagnose die wordt gesteld als het klinisch beeld in combinatie met de bevindingen van aanvullend onderzoek compatibel zijn en als er geen andere (betere) verklaring is gevonden voor de neurologische symptomen. Hierbij is het belangrijk te realiseren dat geen enkele diagnostische test volledige zekerheid geeft. De diagnose MS berust op criteria voor disseminatie in plaatst (DIS; minimaal 2 lokalisaties in CZS) en tijd (DIT; op basis van klinische en/of radiologische parameters en/of aanwezigheid van meerdere oligoclonale banden in liquor). De diagnose MS kan worden gesteld met behulp van diagnostische criteria, huidig de McDonald2017 criteria (tabel 2) [15]. De specificiteit van de McDonald 2017 criteria is 61%, de sensitiviteit 68% en diagnostische accuraatheid is 64% [16]. Een verschil ten opzichte van voorgaande 2010 criteria is dat de diagnose MS vaker en sneller bij een groter groep patiënten met mogelijk een minder actief ziekteverloop vastgesteld zal worden.

Gezien voorgaande is een zorgvuldige anamnese ten aanzien van het ontstaan en beloop van de klachten, uitvragen van systemische klachten en uitvragen van bijkomende klachten van essentieel belang voor het stellen van de juiste diagnose en dit dient bij elke patiënt te worden gedaan. Tevens is het belangrijk stil te staan bij mogelijke 'red flags' die zouden kunnen wijzen op een alternatieve diagnose (tabel 3).

**Tabel 2.** Diagnostische criteria MS obv McDonald criteria 2017

<b>Kliniek</b>	<b>1<sup>e</sup> MRI</b>		<b>Vervolg MRI</b>	<b>Liquor</b>
	≥ 1 T2 laesie(s) op ≥ 2 van de 4 voor MS typische lokalisaties* (DIS)	≥ 1 Gd+ laesies naast Gd- laesies (DIT)	Nieuwe T2 of Gd+ laesie (DIT)	≥ 2 unieke OCB in liquor (DIT)
1 klinische episode 1 lokalisatie (DIS -, DIT -)	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
1 klinische episode ≥ 2 lokalisaties (DIS +, DIT -)	Mogelijk MS	MS	MS	MS
≥ 2 klinische episoden 1 lokalisatie (DIS -, DIT +)	MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
≥ 2 klinische episoden ≥ 2 lokalisaties (DIS+, DIT+)	MS	MS	MS	MS

\*Typische MS lokalisaties: periventriculair, corticaal, juxtacorticaal, infratentorieel, myelum

### Laboratorium onderzoek

In principe dient er bij elke patiënt met verdenking MS screenend labonderzoek te worden verricht. Op indicatie kan hiervan worden afgezien of kan het labonderzoek worden uitgebreid. Dit dient voornamelijk om te screenen naar andere mogelijk alternatieve diagnoses die soms vergelijkbare neurologische klachten en/of MRI afwijkingen kunnen geven.

Tot standaard laboratorium onderzoek behoort: Hb, leukocyten, BSE, ANA, TSH, vitamine B6 en B12, vitamine D en lues/borrelia diagnostiek. Als het waarschijnlijk is dat een patiënt op korte termijn zal worden opgestart op therapie dan kan (alvast) een volledig bloedbeeld, inclusief leukocyten differentiatie, GFR, ureum, ALAT en gGT worden meebepaald en op indicatie virologie (Hep B en C, HIV), IgG en JCV stratify.

### Beeldvormend onderzoek

#### MRI hersenen en/of myelum

Bij elke patiënt met de verdenking op MS dient indien mogelijk een MRI hersenen met contrast verricht te worden. Op indicatie (bij specifieke klachten, bevindingen neurologisch onderzoek of diagnostische twijfel) kan tevens een MRI myelum worden verricht. Primair is het doel van de beeldvorming om de diagnose te ondersteunen en/of te beoordelen of er aanwijzingen zijn voor een andere diagnose. Daarnaast is de MRI relevant om een beeld te krijgen van de mate van ziekteactiviteit. Dit is relevant



voor de therapiekeuze en vervolg als er inderdaad sprake van een MS diagnose is.

Indien op basis van het klinisch beeld, MRI bevindingen en eventueel liquor diagnostiek geen diagnose kan worden gesteld en er geen evidente andere verklaring van de klachten is, kan naast het klinisch beeld de MRI worden gebruikt om de patiënt te vervolgen en eventueel in een later stadium alsnog een diagnose te kunnen stellen. Overwogen kan worden na 6-12 maanden een nieuwe MRI te maken (in principe van de hersenen, op indicatie van het myelum) en zo nodig na 24-36 maanden deze beeldvorming nogmaals te herhalen, mits er nog geen diagnose gesteld is.

### Overig beeldvormend onderzoek

In de standaard work-up voor MS wordt geen ander standaard aanvullend onderzoek gedaan. Echter, op indicatie (atypisch klinisch beeld, klinisch of op basis van laboratorium onderzoek verdenking op systeemziekte, infectie of maligniteit) kan gericht ander aanvullend onderzoek worden verricht (zoals X-thorax, CT thorax met contrast, PET-CT).

### **Liquoronderzoek**

Liquoronderzoek kan worden gebruikt om de diagnose MS te stellen als er op basis van het klinisch en radiologisch beeld (nog) geen sprake is van disseminatie in tijd. Hiervoor kunnen eveneens de aanwezigheid van meerdere unieke oligoclonale banden in de liquor (niet aanwezig in serum) worden gebruikt. Bij ongeveer 90% van de MS patiënten worden er oligoclonale banden gevonden [1] en afwezigheid van deze oligoclonale banden is een reden om de diagnose te heroverwegen. Verhoogde IgG index kan een ondersteunend argument voor intrathecale inflammatie zijn.

Bij twijfel over de diagnose heeft liquor eveneens een belangrijke rol voor het beoordelen van een eventuele pleiocytose (in het algemeen worden bij MS niet meer dan 50 leukocyten gevonden in liquor) en/of verhoogd eiwit (bij MS niet of nauwelijks verhoogd)[15, 17]. De aanwezigheid van oligoclonale banden is geen bevestiging voor de diagnose MS, bij vele andere infectieuze en inflammatoire aandoeningen kunnen (passagiere) oligoclonale banden gezien worden. De meest betrouwbare techniek om OCB in liquor aan te tonen is iso-elektrische focusering met immunodetectie (immunoblotting) [18].

### **Red flags**

Voor het stellen van de diagnose MS is een belangrijk criterium dat er geen aannemelijke andere diagnose is. Er zijn verschillende klinische, radiologische, serologische en liquorbevindingen die kunnen worden gezien als 'red flag' en waarbij er, indien aanwezig, extra zorgvuldig moet worden nagedacht of de bevinding inderdaad zou kunnen passen bij MS of een indicatie voor uitbreiding van aanvullend onderzoek [19]. Tevens moet bij twijfel laagdrempelig worden overwogen patiënt te bespreken in het neuro-immunologie MDO.

**Tabel 3a.** ‘Red flags’ kliniek

<b>Red flag</b>	<b>Diagnostische overweging</b>
Geen objectieve neurologische afwijkingen	Geen neurologische aandoening
Geen objectieve aanwijzingen voor DIS of DIT	Monofasische variant CIS
(Per)acute uitval	Vasculaire oorzaak (trombo/embolisch, vasculitis)
Geleidelijk progressief beloop	HTLV, ALD, MLD, HSP
Met name corticale verschijnselen, o.a. dementie, epilepsie, afasie	Neurodegeneratief, CADASIL, leukodystrofie, (auto-immuun) encefalitis, MOGAD, vasculitis
Multipele hersenzenuwuitval	Chronische meningitis, sarcoïdose, TB, Borrelia
Veranderd bewustzijn	ADEM, syndroom van Susac, MOGAD, (auto-immuun) encefalitis
Perifere neuropathie	X-ALD, MLD, ziekte van Krabbe, SLE/Sjögren, B12 deficiëntie
Fasciculaties of extrapiramidale verschijnselen	Neurodegeneratief
Uveitis (mn als ernstig of anterior)*	Behçet, sarcoïdose, lymfoom
Longbetrokkenheid	Sarcoïdose
Livedo reticularis	SLE, antifosfolipiden syndroom
Recidiverende abortus	Antifosfolipiden syndroom
Recidiverende trombosen	Antifosfolipiden syndroom, maligniteit
Retinopathie	Mitochondrieel, vasculitis (oa Susac)
Artritis/polyartralgie	SLE, sarcoïdose, Borrelia
Sicca klachten	Sjögren
Ulcera	Behçet
Huidafwijkingen	SLE, sarcoïdose, Behçet, Fabry, Borrelia
Hypothalame dysfunctie	Sarcoïdose, NMO, histiocytose
Gastro-intestinale klachten	Coeliakie, Whipple
Gehoorsverlies	Susac
Sterk progressieve ziekte bij leeftijd < 35 jaar	Maligniteiten, antistof geassocieerde ziekte
Aanvang voor 20 <sup>e</sup> of na 50 <sup>e</sup> levensjaar	Voor 20 <sup>e</sup> : mitochondrieel, leukodystrofie Na 50 <sup>e</sup> : ischemie, CAA, lymfoom
*Uveitis intermedius is wel geassocieerd met MS	

**Tabel 3b.** Red flags liquor

<b>Red flag</b>	<b>Diagnostische overweging</b>
Afwezigheid van verhoogde IgG index of oligoclonale banden	Andere inflammatoire, infectieuze, neurodegeneratieve, vasculaire oorzaak
Pleiocytose > 50 cellen per microliter	ADEM, infectie, systeemziekte, AIE, NMOSD/MOGAD

**Tabel 3c. Red flags MRI**

<b>Red flag</b>	<b>Diagnostische overweging</b>
Geen MRI afwijkingen	
Persisterende aankleuring	Sarcoïdose, vasculitis, lymfoom, glioom
Gadoliniumaankleuring van (vrijwel) alle laesies die op T2 gewogen opnames worden gezien	CLIPPERS (meest infratentorieel), sarcoïdose, vasculitis, lymfoom
Punctiforme parenchym aankleuring	Sarcoïdose, vasculitis
Radiaire aankleuring	GFAP
(Lepto)meningeale aankleuring	Chronische meningitis, sarcoïdose, vasculitis/angiitis, Behçet, primair CZS angiitis, TBC
Selectieve ant. temporaalkwab/inf frontaalkwab betrokkenheid	CADASIL
Centrale corpus callosum laesies met sparen periferie	Susac
Grote focale laesies zonder massawerking/aankleuring	PML
Uitgebreide witte stoflaesies zonder afwijkingen in het myelum	Vasculopathie, SLE, migraine
Uitgebreide afwijkingen overwegend in de stam	Behçet, rhombencefalitis
Voornamelijk subcorticale afwijkingen, zonder periventriculaire afwijkingen	Vasculair, vasculitis ihkv systeemziekte (SLE), migraine
Symmetrische laesies	Leukodystrofie
Corticale infarcten	Vasculitis, embolische ziekte, TTP
Lacunaire infarcten	Hypertensie, CADASIL, Susac
Hydrocephalus	Sarcoïdose, chronische meningitis, lymfoom
Myelumlaesie over $\geq 3$ segmenten	NMOSD, sarcoïdose, post/parainfectieus, maligniteit
Selectieve achterstreng betrokkenheid	B12/koper deficiëntie, paraneoplastisch
Zwelling van het myelum	NMOSD (AQP4)
Afwijkingen in conus	NMOSD (MOGAD)

NB: Dit is een selectie van 'red flags' en de ziektebeelden in de tweede kolom dienen slechts als voorbeelden, deze lijst is zeker niet volledig.

## **Behandeling**

De behandeling van MS kan onderverdeeld worden in behandeling ter voorkoming van aanvallen van MS, behandeling van aanvallen van MS, en symptomatische behandeling van klachten en beperkingen door MS.

### **Indicatie onderhoudsbehandeling**

Behandeling van mensen met MS heeft drie doelen:

1. Kwaliteit van leven voor patiënten zo optimaal mogelijk houden
2. Voorkomen van beperkingen door neurologische functiestoornis door MS
3. Verbeteren functioneren op de lange termijn, waarbij vooral effecten op loopfunctie onderzocht zijn.

Omdat ziektemodulerende behandelingen van MS ook de nodige bijwerkingen kunnen hebben, kosten met zich meebrengen en ziekenhuisbezoek met zich meebrengen, is de eerste vraag die de clinicus zich moet stellen of een patiënt behandeling met een ziektemodulerende therapie nodig heeft.

Radiologisch geïsoleerd syndroom: patiënten zonder klachten of verschijnselen bij neurologisch onderzoek passende bij MS, worden niet met ziektemodulerende therapie behandeld. Deze patiënten dienen wel gevolgd te worden op de ontwikkeling van klachten en verschijnselen passende bij MS. Zonder klinische verschijnselen of tekenen bij neurologisch onderzoek voegt herhaalde beeldvorming bij deze patiëntengroep niets toe.

Klinisch geïsoleerd syndroom (CIS): patiënten verdacht voor MS worden in principe ook niet behandeld. Deze patiënten dienen wel klinisch en radiologisch gevolgd te worden, om een eventuele diagnose MS zonder veel vertraging te kunnen stellen en een eventuele behandeling op te kunnen starten. Bij patiënten die klinisch fors aangedaan zijn, en op MRI scan veel afwijkingen in de hersenen ( $\geq 6$ ) of het ruggenmerg ( $\geq 2$ ) hebben, kan in overleg met een MS-staf lid een eerstelijns ziektemodulerende therapie overwogen worden.

Relapsing remitting MS: uit de literatuur weten we dat ongeveer 1 op de 5-10 RRMS patiënten een goedaardig beloop heeft. Hierbij zijn er weinig aanvallen van MS en is de loopfunctie na tientallen jaren follow-up ongestoord[20]. Voor deze patiënten levert het gebruik van ziektemodulerende therapie voor zover nu bekend geen relevante winst op. Wel moet gezegd worden dat kwaliteit van leven bij deze groep beperkt onderzocht is. In onderzoeken worden bij mensen met goedaardige MS, zeker op lange termijn, stoornissen in het cognitief functioneren gevonden, maar het is onbekend hoe ziektemodulerende therapieën deze beïnvloeden[21]. De groep patiënten met goedaardige MS wordt in de meeste studies gekarakteriseerd door de volgende gunstige prognostische factoren:

- Jonge leeftijd
- Vrouwelijk geslacht
- Geen symptomen of MRI laesies infratentorieel of in myelum
- Weinig laesies op MRI-hersenen
- Afwezigheid van relapses en ziekteactiviteit op MRI hersenen

Bij aanwezigheid van verschillende van deze prognostisch gunstige factoren, kan de clinicus in overleg met patiënt een afwachtend beleid aannemen met actieve monitoring van de patiënt. De eerste 2 jaar na diagnose is een jaarlijkse MRI-hersenen belangrijk om het ziektebeloop van een patiënt te leren kennen, hierna kunnen termijnen voor beeldvorming uitgebreid worden.

Progressieve MS: hiervoor gelden dezelfde doelen. In klinische studies blijkt dat zowel in primair als secundair progressieve MS, effecten van onderzochte middelen het grootst zijn in de groep met aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit in de vorm van aanvallen van MS of nieuwe/ actieve afwijkingen op de MRI-hersenen. Bij progressieve MS dient inflammatoire ziekteactiviteit in kaart gebracht te worden. Als deze aanwezig is, dient in overleg met de patiënt behandeling overwogen te worden.

Primair progressieve MS: van ocrelizumab is aangetoond dat het achteruitgang in loopfunctie op groepsniveau vertraagt indien er op MRI sprake is van inflammatoire ziekteactiviteit (gadolinium aankleurende laesie en/of actieve T2 laesie (nieuwe of toenemende laesie)). Voor de patiënt zal tijdens behandeling ook geëvalueerd moeten worden of er een betekenisvolle stabilisatie van het klinisch beloop optreedt. Bij patiënten zonder inflammatoire ziekteactiviteit wegen mogelijke beperkte positieve effecten op ziektebeloop niet op tegen mogelijke nadelige effecten van behandeling.

Secundair progressieve MS: patiënten met inflammatoire ziekteactiviteit kunnen met eerste en tweedelijns therapieën behandeld worden analoog aan relapsing remitting MS. Een effect op achteruitgang in loopfunctie is hierbij niet onomstotelijk bewezen. Bij langdurige afwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit gelden dezelfde overwegingen als bij relapsing remitting MS (zie hoofdstuk staken van behandeling). Dit advies kan veranderen met de komst van siponimod.

### **Keuze onderhoudsbehandeling**

Grosso modo worden ziektemodulerende therapieën bij MS ingedeeld in 1<sup>e</sup> lijns, 2<sup>e</sup> lijns en 3<sup>e</sup> lijns. Hierbij kan autologe hematopoietische stamceltransplantatie als 4<sup>e</sup> lijns therapie worden gezien. Hoe effectiever een middel in het voorkomen van ziekteactiviteit, hoe potentieel ernstiger de bijwerkingen. De clinicus moet dus een inschatting maken welke therapie een patiënt nodig heeft, en in de 'finetuning' hiervan samen met de patiënt tot de keuze voor een specifiek middel komen. Een heel belangrijke factor bij vrouwen in de vruchtbare levensfase is hierbij een mogelijke actuele of toekomstige zwangerschapswens. Dit wordt in een apart hoofdstuk besproken. In tabel 4 worden de belangrijkste middelen, wijze en frequentie van toediening, en werkingsmechanisme besproken.

**Tabel 4.** MS medicatie

Lijn	Middel	Toediening/ frequentie	Werking
1 <sup>e</sup>	Interferon bèta (Avonex, Rebif, Plegridy)	1x/2wk 1 injectie 125mcg s.c. (Plegridy); 1x/wk 1 injectie 30mcg i.m. (Avonex); 3x/week 1 injectie 44mcg s.c. (Rebif)	Moduleren immuunrespons
1 <sup>e</sup>	Glatirameer acetaat (Copaxone, Mylan)	3x/w 1 injectie 40mg s.c.	Moduleren immuunrespons
1 <sup>e</sup>	Teriflunomide (Aubagio)	1dd1 tablet 14mg	Remmen clonale expansie
1 <sup>e</sup>	Dimethyl fumaraat (Tecfidera)	2dd1 tablet 240mg (na opbouw 1dd120mg per week +120mg omhoog)	Remmen celactivatie
2 <sup>e</sup>	Fingolimod (Gilenya)	1dd1 tablet 0.5mg	Remmen migratie uit lymfeklier
2 <sup>e</sup>	Cladribine (Mavenclad)	2 cycli (jaar 1 en 2) van 2 weken (1 <sup>e</sup> week mnd 1 en mnd 2) van 1,75mg/kg/kuur/jaar /follow up 4 jaar.	Depletie T en B cellen
2 <sup>e</sup>	Ocrelizumab (Ocrevus)	1x/6mnd 600mg i.v. (eerste gift 2x300mg met tussenpose 2 weken)	Depletie B cellen
2 <sup>e</sup>	Natalizumab (Tysabri)	1x/mnd 300mg i.v.	Remmen migratie naar hersenen
3 <sup>e</sup>	Alemtuzumab (Lemtrada)	1dd12mg i.v. gedurende 5 dagen, 12mnd hierna 1dd12mg i.v. gedurende 3 dagen. Eventueel 3 <sup>e</sup> of 4 <sup>e</sup> kuur 12mnd na laatste kuur herhalen.	Depletie T en B cellen
Voor uitgebreide informatie met betrekking tot specifieke bijwerkingen, indicaties en contra-indicaties wordt naar de lokale werkwijzen verwezen.			

**Tabel 5.** Overzicht aandachtspunten bij opstarten en vervolgen therapie

Middel	Baseline controle	Controle 1 <sup>e</sup> jaar	Controle na 1e jaar	Aandachtspunten
Interferon bèta	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, TSH screening. US	Lab na 3 en 6 mnd  MRI +GAD na 6 mnd	Lab jaarlijks  RR Jaarlijks  Neutraliserende as jaar 1+2	*Stemmingsklachten *Flushing/opvliegers *Sputplekken *Schildklierafwijkingen *Trombotische microangiopathie *Nefrotisch syndroom
Glatirameer acetaat	VBB, kreat, ALT, gGT	Lab nvt  MRI +GAD na 6 mnd	Lab nvt	*Post-injectie reacties *Sputplekken
Teriflunomide	VBB, kreat, ALT, gGT US	ALAT, gGT 6x elke mnd daarna elke 2 mnd VBB na 6 mnd  MRI +GAD na 6 mnd	Lab: elke 6 mnd  RR jaarlijks	*Interacties medicatie *Gastro-intestinale# *Hypertensie *Milde infecties
Dimethylfumaraat	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT	Lab: elke 3 mnd  MRI +GAD na 6 mnd	Lab: elke 3 mnd	*interacties medicatie *Gastro-intestinale#

	US			<ul style="list-style-type: none"> <li>*Infecties</li> <li>*Jeuk/huiduitslag</li> <li>*Flushing/opvliegers</li> <li>*Interactie medicatie</li> </ul>
Fingolimod	VBB, kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili VZV#, HIV#  RR+ECG  HPV screening incl. PAP via gynaecoloog	Lab: elke 3 mnd  MRI +GAD na 6 mnd  Oogarts na 3-4 mnd (OCT macula oedeem)  Inspectie huid na 6 mnd	Lab: elke 6 mnd Op indicatie jaarlijks oogarts  Jaarlijks medische beoordeling huid, op indicatie naar dermatoloog.  HPV follow-up gynaecoloog	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Cardiale geleidingsvertraging</li> <li>*Interacties medicatie</li> <li>*Macula oedeem</li> <li>*Respiratoire effecten</li> <li>*Huidafwijkingen</li> <li>*Infecties</li> <li>*Visus</li> <li>*Rebound bij staken</li> </ul>
Cladribine	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, bHCG#  VZV#, HIV#, Hep B#+C#, quantiferon#	Lab: mnd 2+6  MRI +GAD na 12 mnd	Baseline lab herhalen voor 2e kuur (incl. 2+6 mnd nadien)  Min 2 jaar na 2 <sup>e</sup> cyclus lab elke 6 mnd	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Interacties medicatie</li> <li>*Infecties/gordelroos</li> <li>*Huiduitslag/ alopecia</li> <li>*Maligniteiten</li> </ul>
Ocrelizumab	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, IgG  VZV#, HIV#, Hep B#+C#, quantiferon#	Lab: elke 6 mnd  MRI +GAD na 12 mnd	Lab: elke 6 mnd incl B cellen IgG jaarlijks	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Infusiereacties</li> <li>*Infecties (hypogIg)/gordelroos</li> <li>*Maligniteiten</li> <li>*Cardiopulmonale#</li> </ul>
Natalizumab	VBB, kreat, ureum, Na, K, ALAT, gGT, HIV#, JCV	Lab: elke 6 mnd incl JCV  MRI +GAD na 6 mnd	Lab: elke 6 mnd incl JCV  MRI +GAD jaarlijks	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Infecties</li> <li>*Gastro-intestinale#</li> <li>*Infusiereacties</li> <li>*PML</li> <li>*Rebound bij staken</li> </ul>
Alemtuzumab	VBB, kreat, ALT, AST#, gGT, TSH#, urine, bHCG#, TBC#, HepB+C#, HIV#, VZV# CMV#  HPV screening incl. PAP via gynaecoloog	Lab maandelijks, TSH screening elke 3 mnd  Urine maandelijks  MRI +GAD na 12 mnd	Baseline lab herhalen voor elke vervolg kuur  Lab maandelijks, TSH screening elke 3 mnd tot 48 mnd na laatste gift Urine maandelijks tot 48 mnd na laatste gift  HPV follow-up gynaecoloog	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Infusiereacties/ anafylaxie</li> <li>*Listeria-vrij dieet rondom kuur</li> <li>*Auto-immuunziekten (ITP, nefropathie, schildklier)</li> <li>*Cardiopulmonale#</li> <li>*Cardiovasculaire#</li> </ul>

VBB: volledig bloedbeeld + leukocyten differentiatie, urine: microscopisch onderzoek op erythrocyten, US: urinesediment (eiwit, ihkv nierfunctie), bHCG: zwangerschapstest, Hep B = HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, TBC: tuberculose screening (quantiferon), JCV: JC virus stratify test (via unilabs). #Alleen voor eerste gift (behalve bij cladribine ook voor tweede cyclus).

**Dit betreft een beknopt overzicht wat kan helpen bij overzicht in ziektemodulerende therapieën. Kijk altijd ook de lokale werkwijzen na.**

### **Aanvalsbehandeling**

In geval van een aanval dient eerst te worden uitgesloten dat er sprake is van een pseudo-aanval door infectie, koorts, stress of metabole verstoringen. Methylprednisolon (MP) is effectief om de ernst en duur van een aanval te verminderen, indien het toegediend wordt binnen 4 weken na het begin van de aanval. Op de lange termijn prognose heeft prednison geen gunstig effect [22, 23].

Indicatie voor een MP kuur is afhankelijk van de ernst van de uitval en mate van beperking in dagelijks functioneren door de uitval. Bij een visus lager dan 0.5 of bij uitvalsverschijnselen waardoor een (toename van) functionele beperking in het dagelijks leven ontstaat (zoals scotoom of beperkte visus andere oog) kan een kuur overwogen worden. Met patiënten dient het doel van de kuur (bespoedigen snelheid van herstel) tegenover de potentiële bijwerkingen van een MP kuur te worden besproken (onder andere gejaagdheid, slapeloosheid, oedeem, flushing van het gelaat, misselijkheid, zuurbranden, gewichtstoename, metaalsmaak in de mond, hypertensie, gestoorde glucose intolerantie, euforie of depressie. Ernstige bijwerkingen zoals anafylactische reactie, ritmestoornis, maagbloedingen, psychose of pancreatitis komen zelden voor). Intraveneus methylprednison (3 dagen, 1000 mg per dag, IV) is sneller effectief en geeft minder bijwerkingen (m.n. gastro-intestinaal) dan orale behandeling [24]. Het advies is voor een eerste kuur een patiënt op te nemen, eventuele opvolgende kuren kunnen in dagbehandeling worden gegeven.

### **Switchen ziektemodulerende behandeling**

Er zijn twee medische redenen om MS therapie te switchen.

1. Nadelige effecten voor de patiënt (bijwerkingen, veiligheid, zwangerschap)
2. Ziekteactiviteit ondanks behandeling met ziektemodulerende therapie

#### Nadelige effecten

Bij de meeste DMTs treden bijwerkingen vooral bij het starten van therapie op. Ook bij patiënten met langdurige therapie kunnen echter bijwerkingen optreden. Derhalve moeten verschillende controles worden uitgevoerd om de veiligheid van het gebruik van deze medicatie te waarborgen (tabel 5). Bij vrouwen in de vruchtbare levensfase moet ook altijd kinderwens en anticonceptie besproken worden! Specifieke DMT-gerelateerde bijwerkingen of (laboratorium) complicaties zijn uitgewerkt in de werkwijzen voor het te volgen beleid. Indien deze bijwerkingen/risico's niet ondervangen kunnen worden bestaat er een indicatie tot switchen van DMT. Bij een goede doeltreffendheid kan bij bijwerkingen switch naar een ander middel met eenzelfde mate van effectiviteit overwogen worden. Neem hierbij wel de aard van de bijwerking mee en het bijwerkingsprofiel van andere middelen.

#### Onvoldoende doeltreffendheid

Er is geen enkel middel wat resulteert in volledige afwezigheid van ziekteactiviteit. Bij patiënten met RRMS wordt meestal gestart met een eerstelijns DMT, tenzij er sprake is van ongunstige voorspellers (zeer actieve MS, lokalisatie laesies) bij presentatie. Om de effectiviteit van de therapie optimaal te monitoren dienen patiënten zowel klinisch (doorgemaakte schubs, veranderingen neurologisch onderzoek/EDSS/PDSS) en radiologisch vervolgd te worden. De frequentie van het radiologisch vervolg is afhankelijk van de fase van behandeling en soort medicatie en patiëntspecifieke factoren (zoals



bijvoorbeeld klinisch twijfel over ziekteactiviteit).

Indien de re-baselining scan aankleurende laesies toont, of de herhaalde MRI-hersenen na 18 maanden veel nieuwe laesies toont, is het middel niet afdoende werkzaam en dient er geëscaleerd te worden. Bij een re-baselining scan zonder aankleurende laesies, maar met wel een aantal nieuwe laesies kan overwogen worden 12 maanden na starten van therapie de beeldvorming te herhalen.

Klinische exacerbaties na opstarten van therapie op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn is ook een teken van onvoldoende doeltreffendheid. Hierbij moet echter ook het klinisch beloop voor opstarten van therapie meegewogen worden. Klinische activiteit weegt zwaarder indien:  $\geq 1$  (invaliderende) aanval(len) binnen een jaar na start behandeling, aanval met  $> 1$  functioneel domein aangedaan (met name motor en/of cerebellair), incompleet herstel na 6 maanden of functionele verslechtering tussen de aanvallen.

Bij patiënten die langduriger behandeld worden met een ziektemodulerende therapie moet klinische of radiologische ziekteactiviteit ook afgezet worden tegen het beloop tijdens voorgaande behandeling met het middel. Milde ziekteactiviteit na een langdurige stabiele fase op een middel dat goed verdragen wordt, rechtvaardigt een expectatief beleid. De richtlijn van de NVN biedt de volgende handvaten.

**Tabel 6.** Evaluatie ziektemodulerende therapie

<p><b>Bij klinische en / of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit onder ziektemodulerende therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evalueer of de ziekteactiviteit ontstaan kan zijn voordat het middel werkzaam was.</li><li>- Evalueer therapietrouw.</li><li>- Motiveer patiënten met gebrekkige therapietrouw tot betere therapietrouw of overweeg een switch naar een ander ziektemodulerend middel met vergelijkbare doeltreffendheid.</li></ul> <p><b>Bied patiënten onder adequate behandeling met ziektemodulerende therapie een meer doeltreffende behandeling aan bij</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- klinisch significante relapse op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;</li><li>- 3 of meer nieuwe T2 laesies binnen een jaar t.o.v. de MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;</li><li>- gadolinium aankleurende laesie(s) op een MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn.</li></ul> <p><b>Bij minimale geïsoleerde radiologische ziekteactiviteit (1-2 nieuwe T2 laesies) onder ziektemodulerende middel of minimaal klinische ziekteactiviteit mogelijk passend bij een relapse zonder radiologische ziekteactiviteit of ziekteactiviteit na een langdurig stabiel interval</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Continueer de ziektemodulerende therapie of switch naar een andere therapie met vergelijkbare doeltreffendheid.</li><li>- Monitor de ziekteactiviteit met MRI hersenen na 6 maanden.</li></ul> <p><b>Algemeen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Houd bij switchen van natalizumab of fingolimod naar andere ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van terugkerende ziekteactiviteit of “rebound”.</li><li>- Houd bij switchen van natalizumab naar andere tweedelijns ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van ‘carry-over PML’.</li><li>- Bespreek altijd met patiënt de verschillende keuze opties van ziektemodulerende middelen.</li></ul>
--

#### Praktische uitvoering

Bij een gestelde indicatie voor switchen ziektemodulerende therapie moeten de bloedcontroles uitgevoerd worden om een volgende therapie te kunnen starten. Tabel 7 geeft overwegingen over het tijdsinterval om veilig te kunnen starten.

**Tabel 7.** Lymfocyten waarden en switch DMT

		NAAR								
		IFNb	GA	Teri	DMF	Fing	Clad	OCZ	NTZ	ATZ
VAN	IFNb		direct	Direct	Direct	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct	Direct (lymf >1.0)
	GA	Direct		Direct	Direct	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct	Direct (lymf >1.0)
	Teri	Direct	Direct		Direct	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct	Direct (lymf >1.0)
	DMF	Direct	Direct	Direct		Direct (lymf >1.0)	Direct bij lymf >1.0	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)
	Fing	Direct	Direct	Direct	Direct		Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct	Direct (lymf >1.0)
	Clad	Direct	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)		Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)
	OCZ	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)		Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)
	NTZ	Direct	Direct	Direct	Direct	Na 4-6 wk*	JCV*	JCV*		JCV*
	ATZ	Direct	Direct	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	Direct (lymf >1.0)	

\*Stoppen van natalizumab geeft risico op rebound ziekteactiviteit bij te lang uitstellen van switch, maar ook hoger risico op carry-over PML bij snel herstarten van een volgend DMT. Bij switch naar fingolimod wordt een termijn van 4-6 weken geadviseerd, naar andere middelen afhankelijk van JCV, hiervoor overleg staf lid MS.

### **Staken behandeling**

Net als het starten van therapie is ook het staken zeer individueel bepaald. Dit besluit zal voornamelijk op twee factoren berusten: nadelige effecten van therapie (veiligheid/ bijwerkingen) en langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit. Het bereiken van een secundair progressieve ziektefase is bij relapsing remitting MS niet per definitie een argument om behandeling DMTs te staken.

### **Veiligheid en bijwerkingen**

Zie beschrijven 'switchen van behandeling'. Indien er geen duidelijke indicatie meer bestaat voor DMTs kan in geval van veiligheidsproblemen er ook voor gekozen worden de DMT gestaakt te houden (zie volgende kopje).

### **Langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit**

#### Relapsing remitting MS

Bij toenemende leeftijd en langere ziekteduur neemt inflammatoire ziekteactiviteit af [25, 26]. Tevens zijn de effecten van ziektemodulerende therapieën op inflammatoire ziekteactiviteit bij mensen boven 55 jaar onzeker [27]. Daarnaast kunnen patiënten met langdurig afwezige ziekteactiviteit ook tot de groep goedaardige MS behoren, die het ook zonder DMTs goed zouden doen [28]. Hoewel er nog geen gerandomiseerde studies naar stoppen zijn, is er een aantal cohortstudies uitgevoerd naar stoppen van eerstelijns ziektemodulerende therapie, waarbij gunstige voorspellers van succesvol stoppen waren: een hoge leeftijd (>45-60 jaar), langdurige aanvalsvrijheid (>3-5 jaar), en afwezige ziekteactiviteit op MRI vòòr stoppen [29-31].

Overweeg te stoppen met eerstelijns ziektemodulerende therapie altijd in overleg met een MS neuroloog, bij patiënten ouder dan 50 jaar (nog sterker bij leeftijd >60 jaar), >5 jaar geen relapsen van MS, en geen nieuwe laesies/aankleurende laesies op een MRI-hersenen. In tegenstelling tot de richtlijn van de MS werkgroep, is het hebben van geleidelijke (secundaire) progressie geen reden om therapieën te continueren. Tweedelijns ziektemodulerende therapie wordt in het principe gecontinueerd, tenzij voor patiënt de belasting van therapie tegen risico's voor nieuwe (invaliderende) aanvallen opweegt, dit altijd in overleg met MS neuroloog.

#### Praktische uitvoering

Voor het stoppen van medicatie wordt eerst een MRI-hersenen gemaakt met contrast. Indien er gadolinium aankleurende laesies zijn, is er een contra-indicatie voor stoppen; bij een nieuwe laesie in 2 jaar is er een relatieve contra-indicatie voor stoppen. Bij een langer interval tussen MRI-scans moet dit individueel overwogen worden. Een jaar na stoppen maken we een nieuwe MRI-hersenen om het wegblijven van inflammatoire ziekteactiviteit te bevestigen. Bij een klinische exacerbatie en herstart van therapie is hier geen indicatie voor.

#### Primair progressieve MS

Indien er ondanks het starten van ocrelizumab bij PPMS toch een geleidelijke achteruitgang in loopfunctie blijft bestaan, moet de indicatie voor deze therapie worden heroverwogen. Patiënt en clinicus moeten

met elkaar bepalen of de loopfunctie stabiliseert of verbeterd is sinds het gebruik van ocrelizumab. Klinische schalen als PDDS en EDDS kunnen hierbij helpen.

#### Praktische uitvoering

Indien patiënten met PPMS ondanks behandeling met ocrelizumab over de duur van 2 jaar een achteruitgang in loopfunctie laten zien vergelijkbaar met het beloop van voor starten ocrelizumab, in afwezigheid van exacerbaties of vorming van relevante nieuwe laesies op MRI hersenen, is het onwaarschijnlijk dat de voordelen van deze therapie opwegen tegen mogelijke nadelen en kan in overleg deze therapie gestaakt worden.

## Symptomatische behandelingen

**Tabel 8** Medicamenteuze symptomatische behandelingen

	1 <sup>e</sup> keus	2 <sup>e</sup> keus	3 <sup>e</sup> keus
Hypovitaminose D < 50nmol/L	Colecalciferol 5600 IE per week		
Moeheid	Amantadine 1dd 100mg, eventueel ophogen 2dd	Modafinil 1dd 100mg, eventueel ophogen 2dd	
Spasticiteit	Baclofen 1-2dd 5-10 mg, max 80 mg/dag	Tizanidine 1-3 dd 2mg, max 36 mg/dag Tolperison 2-3 dd 50mg/dag, max 450mg/dag	Bij uitzondering Botuline toxine A of intrathecale baclofen
Verminderd loopafstand	Fampridine 2dd 10mg.		
Tremor*	Propranolol MGA 1dd 80mg  Primidon	Gabapentine Topiramaat Alprazolam	DBS of Thalamotomie
(Centrale) pijn	Amitriptyline 1dd 10-25 mg, max 125mg/dag in 2 doses  #Carbamazepine 1-2 dd 200mg, max 3-4 dd 300mg	Gabapentine 3 dd 300mg (in 3 dagen opbouwen), max 3dd 1200mg Pregabaline 1-2 dd 75mg, mx 600mg/dag	
Oogbewegingsstoornissen			
Verworven pendelnystagmus	Gabapentine max 1200mg/dag	Memantine max 60 mg/dag	
Downbeat nystagmus	Clonazepam 3dd 0.5mg Baclofen 3dd 5-10mg Gabapentine max 1200mg/dag	Dalfampridine 10-20mg/dag	
Upbeat nystagmus	Dalfampridine 10-20mg/dag Baclofen 3dd 5-10mg		
Periodiek alternerende nystagmus	Baclofen 3 dd 5-10mg		
Mictiestoornissen			
Urge- en incontinentie bij residu <100ml	Tolterodine 1dd 2-4mg Solifenacine 1dd 5 mg, max 10mg		

\*volgens richtlijn tremor

# bij trigeminus neuralgie

### Vitamine D

- Bij serum 25-OH vitamine D < 50 nmol/L start suppletie met colecalciferol 5600 IE per week (800 IE per dag, wordt sinds 2019 niet vergoed).

Hypovitaminose D is geassocieerd met groot aantal auto-immuunziekten [32], o.a. diabetes mellitus type I [33], SLE [34] en MS [35]. Serumconcentraties van 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) zijn goede weergaves van de vitamine D status en lage serumconcentraties hiervan zijn geassocieerd met hogere risico op MS relapse en MRI activiteit binnen verschillende observationele RRMS cohorts [36]. Echter tot op heden hebben RCT's geen effect op de klinische parameters getoond, wel op MRI activiteit [37].

De richtlijnen voor vitamine D intake en status in MS patiënten is conform gezonde populatie. Hoge dosis colecalciferol wordt niet geadviseerd, gezien mogelijk verhoogd risico op hypercalciurie (cave niersteen vorming) en hypercalciëmie [38, 39].

### Moeheid

- Uitsluiten andere oorzaken van vermoeidheid (anemie, infectie, hypovitaminose B12/D, pijn, slaapproblemen, schildklierstoornissen).
- Besteed aandacht aan factoren die kwaliteit van slaap kunnen beïnvloeden (nycturie, pijn, spasticiteit, RLS, OSAS, cafeïne intake, depressie, bijwerkingen van medicatie (antidepressiva/baclofen/bètablokkers))
- Verwijs naar de revalidatiearts; cognitieve gedragstherapie [40]. Via ergotherapie kunnen patiënten hulp krijgen bij het aanleren van een betere dagindeling met als doel het beter leren omgaan met beperkte energie.
- Sport en training met als doel verbetering van conditie en kracht kan positief bijdragen aan ervaren moeheid [41].
- Medicamenteuze opties:
  - Amantadine 1 dd 100 mg. Bij onvoldoende effect en geen hinderlijke bijwerkingen, kan na een week opgehoogd worden tot 2 dd 100 mg. Bijwerkingen zijn o.a. droge mond, enkeloedeem, livedo reticularis, concentratie- en slaapproblemen.
  - Modafinil 1 dd 100 mg. Bij onvoldoende effect en geen hinderlijke bijwerkingen, kan na een week opgehoogd worden tot 2 dd 100 mg (Cave 2e dosis niet na 14 uur in verband met mogelijk effect op slaap). Mogelijke bijwerkingen zijn: agitatie, nervositeit, gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, hypertensie en verminderde werkzaamheid anticonceptiepil. Er kan een ernstige huiduitslag bij voorkomen. Bij eerste tekenen van huiduitslag dient de patiënt de behandeling te staken.

Moeheid is een veel voorkomend symptoom in MS en is zelfs in 46% van de patiënten reeds ten tijde van de eerste klachten aanwezig [42]. Dit suggereert dat moeheid niet alleen afhankelijk is van motorisch deficit maar ook veroorzaakt wordt door primaire ziektefactoren zoals demyelinisatie, axonaal verlies en inflammatoire activiteit [43]. Bewijs voor medicamenteuze behandelingen van moeheid is dun met wisselende resultaten uit een paar RCT's, welke van matige kwaliteit zijn. Er is soms

ook vraag naar methylfenidaat (Ritalin) of 4-aminopyridine, echter er is onvoldoende bewijs van effectiviteit hiervan op moeheid bij MS patiënten [44, 45].

Heden is een gerandomiseerde, dubbelblinde cross-over studie gaande (TRIUMPHANT-MS) die methylfenidaat, modafinil en amantadine ten opzichte van placebo bij MS patiënten vergelijkt [46].

### Spasticiteit (zie richtlijn cerebrale en/of spinale spasticiteit)

- Uitsluiten urineweginfecties, obstipatie of decubitus als oorzaak van toename spasmen.
- Verlichting van spasticiteit kan ook afname van pijn betekenen. Bedenk dat te sterke behandeling van spasticiteit in de benen slapte teweeg kan brengen die de mobiliteit belemmert.
- Fysiotherapie middels kracht training, rek oefeningen, passief doorbewegen en verbetering van houding kan positief bijdragen aan spasticiteit.
- Aandacht voor eventueel aanpassingen rolstoel, spalk (EVO) etc. via fysiotherapie en/of revalidatie.
- Wees voorzichtig met gebruik van orale spasmolytica bij patiënten met cognitieve stoornissen.
- Weest terughoudend bij inzetten van orale spasmolytica bij focale spasticiteit.
- Medicamenteuze opties:
  - Baclofen starten met 1-2 dd 5-10 mg, waarna deze geleidelijk opgehoogd kan worden tot maximaal 80 mg/dag in 2-4 giften. De meest optredende bijwerkingen zijn sufheid, leverfunctiestoornissen, misselijkheid, zwakte, lethargie, verwardheid en andere cognitieve stoornissen.
  - Tizanidine (Sirdalud) starten met 1-3 dd 2mg, eventueel geleidelijk ophogen tot maximaal 36 mg/dag. Voorzichtigheid bij nier- en leverfunctiestoornissen. Significante leverfunctiestoornissen vormen een contra-indicatie voor het voorschrijven van tizanidine. Bijwerkingen zijn o.a. sedatie, duizeligheid, gastro-intestinale klachten, slapeeloesheid en orthostase klachten.
  - Tolperison (Tolpermyo) 2-3 dd 50mg/dag, eventueel geleidelijk ophogen tot maximaal 450mg/dag, inname na maaltijd voor. Bijwerkingen kunnen bestaan uit slaapstoornissen, buikklachten, droge mond, misselijkheid, malaise.
  - Dantroleen en diazepam zijn gezien de kans op respectievelijk hepatotoxiciteit en gewenning/sedatie geen eerste keus middelen.
  - Botuline toxine A kan in uitzonderlijke gevallen gebruikt worden, maar is gezien de kosten en het vaak grote te injecteren gebied zeker geen eerste keus. Echter juist bij focale spasticiteit met oa pijnlijke contracturen in de extremiteiten, kan het erg nuttig zijn door lokale toediening en uitblijven systemische bijwerkingen. Combinatie met actieve en passieve rekoefeningen met eventueel toepassing van orthesen kunnen deze zorgen voor langduriger effect.
  - Intrathecale baclofen kan in zeer ernstige refractaire gevallen overwogen worden. (Bewijsniveau 2)
  - Via revalidatie arts bij gevorderde spasticiteit met falen van standaardbehandelingen kunnen andere behandelingen overwogen worden zoals fenolisatie, neuromusculaire elektrische stimulatie (NMES), (neuro-)chirurgische ingrepen.



### Loopafstand

- Fampridine (Fampyra) 2dd 10mg.
- Indicatie: verbetering van het lopen bij MS patiënten met een EDSS 4-7.
- Vergoeding op voorwaarde van >20% verbetering van de loopafstand (gemeten met bijvoorbeeld de Timed 25-Foot Walk of Multiple Sclerosis Walking Scale) geobjectiveerd na proefbehandeling van 2-4 weken bij start en jaarlijks test.
- Bijwerkingen zijn o.a. een urineweginfectie (>10%), duizeligheid, hoofdpijn, tremor, griepachtige en gastro-intestinale klachten (1-10%).
- Contra-indicaties zijn epilepsie en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <80 ml/min).
- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik substraten van OCT2, oa carvedilol, propranolol en metformine.

### Tremor

Medicamenteuze therapie van tremor bij MS heeft frustrerend weinig succes. Medicamenteuze opties zijn propranolol, primidon en als tweede keus gabapentine, topiramaat en alprazolam conform Erasmus MC richtlijn tremor. Bij een ernstige tremor kan men een patiënt verwijzen ter beoordeling voor DBS of thalamotomie, maar de resultaten zijn vaak minder goed dan bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Cognitieve stoornissen vormen hiervoor een contra-indicatie [47].

### Pijn

Pijn komt regelmatig voor bij MS patiënten, waarbij trigeminusneuralgie relatief vaker voorkomt in vergelijking met gezonde populatie.

Het is van belang om onderscheid te maken tussen verschillende pijnklachten; zoals pijnlijke spasmen wat beter met spasmolytica behandeld kunnen worden of pijn ten gevolge van beperkingen in het bewegingsapparaat of contracturen waarvoor fysiotherapie kan helpen (eventueel botox).

Voor musculoskeletale pijn kan gestart worden met paracetamol en/of NSAID's. Behandeling van centrale neuropathische pijn bij patiënten met MS is gebaseerd op trials met kleine groepen en op klinische ervaring.

- Amitryptiline: starten met lage dosis (1 dd 10-25 mg), eventueel op te hogen tot max 125 mg/ dag in 2 doses.
- Gabapentine: in 3 dagen op te bouwen tot 3 dd 300 mg, op te hogen tot max 3 dd 1200 mg.
- Pregabaline: start met 150 mg/dag (2-3 giften), op te hogen tot max 600 mg/ dag.
- Bij trigeminusneuralgie 1e keus carbamazepine: start met 1-2 dd 200 mg, ouderen 2 dd 100 mg, max 3-4 dd 300 mg. (verwijzing richtlijn trigeminusneuralgie, cave controleer natrium)

### Oogbewegingsstoornissen

- Oogbewegingsstoornissen kunnen gepaard gaan met klachten van duizeligheid, misselijkheid en instabiliteit

- Voor behandeling van de nystagmus met het doel visus stabiliteit te verbeteren en daarmee soms ook de mobiliteit, zijn er afhankelijk van soort nystagmus, een aantal medicaties gerapporteerd [48].
  - Verworven pendelnystagmus: gabapentine max 1200mg/dag, memantine 15-60 mg/dag.
  - Downbeat nystagmus wordt vaak veroorzaakt door laesie in cerebellaire flocculus: clonazepam 3dd 0.5mg, baclofen 3dd 5-10mg, gabapentine max 1200mg/dag, dalfampridine 10-20mg/dag
  - Upbeat nystagmus: dalfampridine 10-20mg/dag, baclofen 3dd 5-10mg
  - Periodiek alternerende nystagmus kan ontstaan door een laesie van centraal vestibulaire connecties in de cerebellaire pedunkel. In een aantal case studies is behandeling middels baclofen 3 dd 5-10mg succesvol gebleken.
  - Horizontale saccaden zoals gezien bij INO kunnen mogelijk verbeteren bij dalfampiridine gebruik.

### Mictiestoornissen

Mictiestoornissen kunnen het gevolg zijn van zowel een hyperactieve als niet goed ledigende blaas. Het volgende stappenplan kan daarin helpen.

1. In anamnese vragen naar mictie, met name passage, aandrang, incontinentie, urgeklachten
2. Bij afwijkingen in anamnese: urine op infecties controleren
3. Indien geen afwijkingen in urine: bladderscan na mictie verrichten via verpleegkundig consulent of op afdeling neurologie.
4. Bij urgeklachten en incontinentie zonder residu (<100 ml) verwijzing voor blaastraining/bekkenbodetraining. Mits onvoldoende effect dan kan gestart worden met anticholinergica zoals:
  - *tolterodine* SR (Detrusitol) 1 dd 2-4 mg.
  - *solifenacine* (Vesicare) 1 dd 5 mg, z.n. te verhogen tot 1 dd 10 mg.
  - *darifenacine* 1dd 7,5 mg, z.n. na 2 weken te verhogen tot 1dd 15 mg (voordeel: weinig centrale bijwerkingen, omdat het de bloed-hersenbarrière niet passeert).
  - *oxybutynine*: start 3 dd 2,5 mg, z.n. te verhogen tot 3 dd 5 mg.
  - *fesoterodine*: 1 dd 4 mg, z.n. na 8 weken te verhogen tot 1 dd 8mg.
  - *Mirabegron* (*Betmiga*) 1dd 50mg. Cave bloeddruk voor start en gedurende gebruik.Belangrijkste bijwerkingen hiervan zijn droge mond, accommodatiestoornissen (troebel zicht), obstipatie en soms ook centrale bijwerkingen (bewustzijnsveranderingen).
5. Na 1-3 maand(en) zal de verpleegkundig consulent opnieuw een bladderscan verrichten.
6. Raadpleeg de uroloog bij:
  - Atypisch verhaal, onduidelijk beeld
  - Recidiverende urineweginfecties (2 of meer per jaar), bewezen met urinekweek
  - Meer dan 100 ml residu
  - Onvoldoende effect blaastraining en falen van 1 of 2 anticholinergica.

### Seksuele functiestoornissen

Afhankelijk van de aard van de stoornis kan een verwijzing plaatsvinden naar de uroloog of seksuoloog. Anticholinergica en antidepressiva kunnen aanleiding geven tot ejaculatio retardata of verminderde lubricatie.

### Cannabis

Cannabis kan mogelijk effectief zijn bij het verlagen van spasticiteit en pijn. Bewijs is niet hard, echter een grote RCT uit Verenigde Koninkrijk toonde effect op patiënt gerapporteerde spasticiteit als secundair eindpunt, maar niet op primair eindpunt, namelijk spasticiteit gemeten met de Ashworth score [49].

Sinds 2003 kan medicinaal cannabis worden voorgeschreven, echter het is geen standaard behandeling. Begeleiding van de patiënt is van belang gezien de werking per patiënt kan verschillen en de dosering ingesteld moet worden voor maximaal effect bij minimale bijwerkingen. Cannabis bevat meerdere werkzame bestanddelen, zoals dronabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Bediol heeft een relatief hoog gehalte CBD en in verhouding lager gehalte THC. Cannabis met een hoog CBD gehalte blijkt goed te werken bij pijn met of zonder spasmen.

Bediol olie kan worden voorgeschreven voor sublinguaal toediening met voordeel van snelle opname en lange werkingsduur. Echter tijd tot maximaal effect is lang (2-3 uur na inname).

Het bereiken van een steady state situatie en daarmee het maximale effect duurt 1-2 weken. Advies om dagelijks op een vast tijdstip een gelijke dosis te gebruiken.

### *Praktische toepassing*

Recept en aanvraagformulier via website Transvaal Apotheek ([www.transvaalapotheek/cannabis-artsen](http://www.transvaalapotheek/cannabis-artsen))

Bediol CBD 2%/THC 1,3% olie, 10ml.

Starten 1-2 dd 2 druppels. Eventueel op geleide van bijwerkingen in stappen ophogen tot maximaal 3dd 10 druppels.

## MS behandeling en zwangerschapswens

- MS hoeft een zwangerschapswens niet in de weg te staan. MS heeft geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid en geeft ook geen verhoogd risico op een miskraam.
- Kans op kind met MS is +/-2% (0.3% in algemene bevolking).
- In het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap en periode na de bevalling is de kans op een terugval verhoogd.
- Bijna alle MS medicatie is gecontra-indiceerd tijdens conceptie, zwangerschap en borstvoeding (zie tabel 9).
- Met het oog op keuze van ziektemodulerende medicatie: bespreek altijd in het begin voorafgaand aan start van medicatie eventuele zwangerschapswens op korte termijn.
- Advies om zwangerschapswens uit te stellen tot MS gedurende 1-2 jaar klinisch en radiologisch stabiel is.
- Bespreek het belang van de aanwezigheid van een goed steunsysteem postpartum.
- Bij actieve zwangerschapswens:
  - o Orale anticonceptie stoppen en tijdelijk condoomgebruik tot de normale cyclus op gang komt (bij interferon, glatirameeracetaat en na eerdere inductietherapie niet nodig).
  - o Afhankelijk van de ziektemodulerende medicatie in overleg met de supervisor beslissen wanneer de medicatie gestaakt moet worden en de conceptie opgestart kan worden (zie tabel 9).
  - o Start preconceptioneel foliumzuur 0.4 mg.
  - o Bespreek borstvoeding en het dringende advies om < 2 weken na bevalling medicatie te hervatten (bij interferon, glatirameeracetaat en inductietherapie is dit niet nodig).
  - o Laagdrempelig verwijzen naar polikliniek "Gezond zwanger" voor medebeoordeling en advies. Dit is zeker nuttig bij onregelmatig cyclus, eerder SOA, hoger leeftijd van patiënte, 2<sup>e</sup> lijns medicatie of inductie therapie.

**Tabel 9** DMTs bij zwangerschap en borstvoeding

<b>Veiligheidsadviezen ziektemodulerende medicatie bij zwangerschap en borstvoeding</b>			
<b>Middel</b>	<b>Planning van zwangerschap</b>	<b>Tijdens zwangerschap</b>	<b>Borstvoeding</b>
Interferon	Continueren tot conceptie	Bij actieve patiënten overwegen te continueren	Mogelijk gedurende behandeling
Glatirameeracetaat	Continueren	Continueren	Mogelijk gedurende behandeling
Teriflunomide	Staken. Elimineren met colestyramine of actieve kool tot plasma spiegel <0.02 mg/l is.	Gestaakt houden, zn elimineren met colestyramine of actieve kool.	Geen
Dimethylfumaraat	Staken bij start conceptie.	Gestaakt houden.	Geen
Fingolimod	Staken 2 maanden voor start conceptie. Hierdoor groot risico op toename ziekteactiviteit, overweeg overbruggen met andere medicatie	Gestaakt houden.	Geen
Natalizumab	Continueren tot conceptie na bespreken potentiële risico's. Staken geeft groot risico op toename van ziekteactiviteit.	Overweeg continueren tot eind 1 <sup>e</sup> trimester zwangerschap na bespreken potentiële risico's. Overweeg extended dose; om de 6 ipv 4 weken. Indien continuering in 3 <sup>e</sup> trimester dan opvang pasgeborene door de neonatoloog ter controle hematologische abnormaliteiten.	Geen
Alemtuzumab	Conceptie niet eerder dan 4 maanden na laatste infusie	Geen behandeling. Extra controle TSH. Bij toch blootstelling in utero, dan monitoring neonatale lymfocyten en screening eventuele secundaire auto-immuunziekten.	Geen
Ocrelizumab	Na bespreken potentiële risico's overweeg 6 weken na behandeling poging conceptie tot volgende gift (mits negatief zwangerschapstest). (Bewijsniveau 3 )	Afgeraden, alleen op zeer strikte indicatie gebruiken en dan monitoring neonatale B-cel aantallen bij in utero-expositie in verband met vaccinaties.	Geen
Cladribine	Conceptie niet eerder dan 6 maanden na laatste behandeling.	Afgeraden.	Geen

## **Complicaties van behandeling/ complicerende factoren**

Tijdens de behandeling kunnen verschillende complicaties optreden van de gebruikte medicatie. Tevens kunnen er bij MS patiënten complicerende factoren zijn met betrekking tot comorbiditeit (al dan niet gevolg van een behandeling) welke (vervolg)behandeling kunnen compliceren, zoals depressie en maligniteiten. Blijf daarom alert op de voorgeschiedenis van patiënten en vraag voor opstarten van nieuwe medicatie ook uit of er wellicht nieuwe comorbiditeit is die een eventuele nieuwe vorm van behandeling complexer kan maken. Enkele ernstige en veelvoorkomende complicaties/complicerende factoren van behandeling worden hieronder verder besproken.

### Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)

PML wordt veroorzaakt door het JC virus (JCV) welke een lytische infectie van hersenweefsel kan veroorzaken. PML ontstaat bij patiënten waarbij er sprake is van immunosuppressie en met name bij verminderde celgemedieerde immuniteit. Bij MS patiënten werd PML aanvankelijk geobserveerd bij patiënten die behandeld werden met natalizumab. Inmiddels zijn ook incidenteel PML gevallen beschreven bij patiënten die zijn behandeld met dimethylfumaraat en fingolimod.

JCV geeft in het algemeen een subklinische infectie welke resulteert in een antilichaamrespons en celgemedieerde immuunreactie. Meer dan 50% van de volwassenen hebben een latente JCV en seropositiviteit neemt toe met de leeftijd. Patiënten kunnen zowel seropositief als negatief converteren afhankelijk van antilichaamconcentraties.

PML kan ontstaan als JCV in het hersenweefsel komt en oligodendrocyten infecteert. Er is initieel sprake van een presymptomatische periode welke waarschijnlijk 3-6 maanden en mogelijk nog langer kan duren. In deze periode kan er al wel sprake zijn van MRI afwijkingen. Als een PML wordt gediagnosticeerd voor optreden van klinische symptomen heeft dit een gunstig effect op beloop en prognose.

Bij gebruik van natalizumab zijn er een aantal factoren die het risico op een PML verhogen (tabel 10):

1. Aanwezigheid van antistoffen tegen JC-virus waarbij de hoogte van de antistoftiter waarschijnlijk een bijdragende rol speelt
2. Behandelduur (met name > 2 jaar)
3. Gebruik van immunosuppressie voorafgaande aan natalizumab. Bij gebruik van natalizumab is detectie van een asymptomatische PML van belang gezien dit de prognose (lange termijn overleving en functionele uitkomst) verbetert.

Symptomen van een PML kunnen divers zijn en ondanks dat er in het algemeen voornamelijk betrokkenheid is van de witte stof, zijn er ook vaak corticale symptomen. Radiologisch is er meestal sprake van laesies gelokaliseerd in de witte stof (waarbij soms wel ook betrokkenheid van de (diepe) grijze stof) met verhoogd T2 signaal, verlaagd T1 signaal, diffusie afwijkingen, zonder massawerking en met geen of beperkte aankleuring met gadolinium. Indien er sprake is van een progressieve laesie(s) op herhaalde beeldvorming moet, bij MS patiënten op verschillende vormen van DMTs, aan een PML gedacht worden. Daarnaast zijn laesies vaak subcorticaal (U vezel betrokkenheid), de witte stof is voornamelijk betrokken met zelden corticale of diepe grijze stof betrokkenheid.

Qua behandeling van PML in MS patiënten is het essentieel de immuuntherapie te staken. Gevolg

hiervan is optreden van immuunrestitutie waardoor er een inflammatoire reactie kan plaatsvinden welke de PML kan onderdrukken. In geval van behandeling met natalizumab kan plasmaferese bijdragen aan bespoedigen van de initiatie van de immuun reconstitutie. Voor aanvullende behandeling kan onder andere behandeling met mirtazepine en mefloquine of pembrolizumab worden overwogen. Deze berust echter op case reports en dient tevoren te worden besproken in MDO. Wees alert op het optreden van immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) bij herstel van immuniteit en behorende complicerende factoren en snelle behandeling hiervan middels hoge dosis corticosteroiden.

**Tabel 10.** Risico-inschatting PML bij natalizumab gebruik

Antistoffen tegen JC-virus positief, PML risicoschattingen per 1000 patiënten					
	Geen gebruik immunosuppressivum vooraf aan natalizumab*				Wel gebruik immunosuppressivum vooraf aan natalizumab*
Blootstelling aan natalizumab	Geen indexwaarde	JCV titer $\leq 0.9$	JCV titer $>0.9 \leq 1.5$	JCV titer $>1.5$	
1-12 maanden	0.1 <sup>#</sup>	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 maanden	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 maanden	2	0.2	0.8	3	4
37-48 maanden	4	0.4	2	7	8
49-60 maanden	5	0.5	2	8	8
61-72 maanden	6	0.6	3	10	6

\* Interferon- $\beta$  en glatirameeracetaat vallen niet onder immunosuppressieve middelen. Afgeleid van cohort van 21.696 patiënten. # Komt overeen met PML risicoschatting per 1000 patiënten bij een negatief JV virus test, namelijk 0,1 per 1000 patiënten.

### Rebound activiteit na staken therapie

Bij een deel van de patiënten behandeld met natalizumab wordt na staken van de behandeling soms een zeer ernstige opvlamming van ziekteactiviteit gezien [50, 51]. In de eerste 6 maanden na staken wordt bij bijna 40-70% van de patiënten opvlamming van ziekteactiviteit gezien, welke soms zeer ernstig kan zijn [52, 53]. Dit geldt zowel voor RRMS als SPMS patiënten. Mogelijke risicofactoren zijn jongere leeftijd van de patiënt, hogere EDSS en actievere ziekte voor aanvang van therapie. Bij staken van fingolimod zijn eveneens meerdere studies waarbij ernstige opvlamming van ziekteactiviteit is waargenomen na staken van de medicatie. Het is onduidelijk wat het precieze mechanisme van deze activiteit is. De getallen van deze rebound activiteit variëren van 10 tot 25% in de eerste 6 maanden na staken van therapie [54]. Mogelijke risicofactoren voor ernstige ziekteactiviteit na staken zijn zeer actieve ziekte vooraf aan start van therapie [55, 56].

Deze risico's moeten vooraf aan start van therapie besproken worden met patiënt. Bij indicatie tot staken van natalizumab en fingolimod moet worden overwogen wat de risico's zijn op opvlamming van (ernstige) ziekteactiviteit. Ook moet overwogen worden of er een indicatie is te switchen naar een

andere ‘tussenvorm’ van therapie alvorens direct de gehele behandeling te staken of bij natalizumab over te stappen naar extended dose.

### Neoplasмата

Verschillende DMT's hebben als zeldzame, ernstige bijwerkingen het optreden van neoplasмата. De risico's hierop variëren per DMT en zijn waarschijnlijk deels gerelateerd aan de behandelduur. Deze risico's dienen tevoren met patiënt besproken te worden en soms is er een indicatie voor actieve monitoring.

Daarnaast heeft een deel van de MS patiënten met indicatie voor DMT een maligniteit in de voorgeschiedenis. Bij deze patiënten moet per patiënt een afweging gemaakt worden wat de indicatie voor behandeling is en wat de mogelijkheden zijn afhankelijk van het type maligniteit, hoe lang geleden en welke behandeling is gegeven en zo nodig aanvullend overlegd worden met de oncoloog.

### Levertestafwijkingen

Enkele DMT's geven regelmatig levertestafwijkingen. Hoe frequent deze afwijkingen voorkomen en tot welke waarde levertestafwijkingen geaccepteerd kunnen worden verschilt per DMT. Het is belangrijk zorg te dragen dat er vooraf aan start van een nieuw DMT een leverfunctie bekend is en deze dient bij de meeste DMT's vervolgd te worden. Bij ernstige afwijkingen of persisterende afwijkingen dient op indicatie aanvullend onderzoek gedaan te worden naar mogelijke andere verklaringen van de levertestafwijkingen. De eerste stap is uitbreiding van de levertesten om de mate van verstoring in kaart te brengen. Vervolgens kan overlegd worden met de MDL-arts danwel screenend aanvullende virologie (Hepatitis A, B, C, eventueel CMV en soms nog uitgebreider) en echo lever worden gedaan. Indien er geen andere verklaring is voor de afwijkingen of een verklaring wordt gevonden welke voortzetten van gebruik van het DMT contra-indiceert, dient de medicatie geswitcht te worden; zo mogelijk naar een DMT wat minder kans geeft op afwijkende levertesten.

### Lymfopenie

De meeste DMT's kunnen enige mate van lymfopenie geven. Per medicament verschilt welke mate van lymfopenie geaccepteerd kan worden. Belangrijke risico's van persisterende lymfopenie zijn ernstige infecties en dan met name PML[57]. Een persisterende lymfopenie is soms een indicatie te switchen van therapie, echter ook door ziekteactiviteit kan worden besloten tot medicatieswitch ondanks acceptabele lymfopenie. In het algemeen is het gewenst dat de lymfopenie hersteld is tot > 1.0 alvorens een ander medicament op te starten (tabel 11). Op indicatie kan er worden overwogen toch te switchen voordat de lymfocyten hersteld zijn, maar deze afweging dient gemaakt te worden in het MDO.



**Tabel 11.** Enkele ernstige bijwerkingen en voorzorgen per medicament

<b>Medicament</b>	<b>Ernstige bijwerkingen</b>	<b>Voorzichtig bij/contra-indicaties</b>
Interferonen	Trombotische micro-angiopathie oa TTP, Stevens-Johnson	Depressie Leverfunctiestoornissen Hartritmestoornissen
Glatirameer acetaat	Huidcarcinoom, huidnecrose	Cardiale afwijkingen Gebruik kan uitstrijkje beïnvloeden
Teriflunomide	Stevens-Johnson, ernstige leverfunctiestoornissen, hepatitis, lymfoproliferatieve aandoeningen	Ernstige LF stoornissen Vruchtbare leeftijd Interstitiële longziekten met flunomide gebruik
Dimethylfumaraat	PML (bij lymfocyten < 0.5), (pancyto)penie	Fanconi syndroom Ernstige MDL aandoeningen
Fingolimod	Huidcarcinomen, lymfoom, PRES, PHS, AV blok, PML	Cardiale voorgeschiedenis (divers) Ernstige LF stoornissen
Cladribine	TB, maligniteiten, PML	GFR < 60
Ocrelizumab	Heractivering hepatitis B, waarschijnlijk PML, maligniteiten	Latente hepatitis B
Natalizumab	PML, opportunistische infecties, acute retinale necrose	
Alemtuzumab	Auto-immuniteit, cervixdysplasie, hemofagocyttaire lymfocytose, CVA, myocardischemie, alveolaire bloedingen, cervicocefale arteriële dissectie	Andere auto-immuniteit Bekende coagulopathie MI, AP, CVA, HT (slecht gereguleerd)

## Referenties

1. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
2. Rovaris, M., et al., *Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges*. Lancet Neurol, 2006. **5**(4): p. 343-54.
3. Amato, M.P., et al., *Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort*. J Neurol, 2006. **253**(8): p. 1054-9.
4. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2007. **6**(10): p. 903-12.
5. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1221-31.
6. Rotstein, D. and X. Montalban, *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2019. **15**(5): p. 287-300.
7. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
8. Okuda, D.T., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-5.
9. Matute-Blanch, C., et al., *Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome*. Brain, 2018. **141**(4): p. 1085-1093.
10. Okuda, D.T., et al., *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90509.
11. Fisniku, L.K., et al., *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. Brain, 2008. **131**(Pt 3): p. 808-17.
12. Tintore, M., et al., *Brainstem lesions in clinically isolated syndromes*. Neurology, 2010. **75**(21): p. 1933-8.
13. Optic Neuritis Study, G., *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
14. Rodriguez, M., et al., *Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1995. **45**(2): p. 244-50.
15. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
16. van der Vuurst de Vries, R.M., et al., *Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome*. JAMA Neurol, 2018. **75**(11): p. 1392-1398.
17. Freedman, M.S., et al., *Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement*. Arch Neurol, 2005. **62**(6): p. 865-70.

18. Verbeek, M.M., H.P. de Reus, and C.W. Weykamp, *Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control survey*. Clin Chem, 2002. **48**(9): p. 1578-80.
19. Miller, D.H., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1157-74.
20. De Stefano, N., et al., *Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis*. Brain, 2006. **129**(Pt 8): p. 2008-16.
21. Amato, M.P., E. Portaccio, and V. Zipoli, *Are there protective treatments for cognitive decline in MS?* J Neurol Sci, 2006. **245**(1-2): p. 183-6.
22. Beck, R.W., et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 581-8.
23. Frohman, E.M., et al., *Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(4): p. 618-26.
24. Beck, R.W., *Oral versus intravenous corticosteroids in acute relapses of multiple sclerosis*. Lancet, 1997. **349**(9066): p. 1696; author reply 1697.
25. Tremlett, H., et al., *Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(12): p. 1368-74.
26. Tortorella, C., et al., *Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2005. **239**(1): p. 95-9.
27. Weideman, A.M., et al., *Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 577.
28. Amato, M.P. and N. De Stefano, *Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years*. Neurology, 2007. **69**(9): p. 938; author reply 938-9.
29. Kister, I., et al., *Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(10): p. 1133-7.
30. Birnbaum, G., *Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice*. Int J MS Care, 2017. **19**(1): p. 11-14.
31. Bsteh, G., et al., *Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors*. Mult Scler, 2017. **23**(9): p. 1241-1248.
32. Smolders, J., et al., *Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: access and function*. J Neurol Sci, 2011. **311**(1-2): p. 37-43.
33. Hypponen, E., et al., *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1500-3.

34. Kamen, D.L., et al., *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus*. *Autoimmun Rev*, 2006. **5**(2): p. 114-7.
35. Ascherio, A., K.L. Munger, and K.C. Simon, *Vitamin D and multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(6): p. 599-612.
36. Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis*. *J Neurol Sci*, 2020. **411**: p. 116668.
37. Smolders, J., et al., *An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis*. *CNS Drugs*, 2019. **33**(12): p. 1187-1199.
38. Feige, J., et al., *Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultra-high doses in multiple sclerosis: A note of caution*. *Mult Scler*, 2019. **25**(9): p. 1326-1328.
39. Aloia, J.F., et al., *Safety of calcium and vitamin D supplements, a randomized controlled trial*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018. **89**(6): p. 742-749.
40. van den Akker, L.E., et al., *Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial*. *Mult Scler*, 2017. **23**(11): p. 1542-1553.
41. Rooney, S., et al., *Is Fatigue Associated With Aerobic Capacity and Muscle Strength in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019. **100**(11): p. 2193-2204.
42. Runia, T.F., et al., *Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. **86**(5): p. 543-6.
43. Krupp, L.B., D.J. Serafin, and C. Christodoulou, *Multiple sclerosis-associated fatigue*. *Expert Rev Neurother*, 2010. **10**(9): p. 1437-47.
44. Yang, T.T., et al., *Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. *J Neurol Sci*, 2017. **380**: p. 256-261.
45. Miller, P. and A. Soundy, *The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2017. **381**: p. 41-54.
46. Nourbakhsh, B., N. Revirajan, and E. Waubant, *Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical trial*. *Contemp Clin Trials*, 2018. **64**: p. 67-76.
47. Schneider, S.A. and G. Deuschl, *The treatment of tremor*. *Neurotherapeutics*, 2014. **11**(1): p. 128-38.
48. Serra, A., C.G. Chisari, and M. Matta, *Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 31.

49. Zajicek, J., et al., *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9395): p. 1517-26.
50. Miravalle, A., R. Jensen, and R.P. Kinkel, *Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy*. Arch Neurol, 2011. **68**(2): p. 186-91.
51. Vidal-Jordana, A., et al., *Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors*. Mult Scler, 2015. **21**(6): p. 780-5.
52. Kerbrat, A., et al., *Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients*. J Neurol Sci, 2011. **308**(1-2): p. 98-102.
53. Killestein, J., et al., *Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated*. Ann Neurol, 2010. **68**(3): p. 392-5.
54. Barry, B., et al., *Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations*. Neurol Ther, 2019. **8**(2): p. 241-250.
55. Berger, B., et al., *Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation*. J Neuroimmunol, 2015. **282**: p. 118-22.
56. Uygunoglu, U., et al., *Factors Predictive of Severe Multiple Sclerosis Disease Reactivation After Fingolimod Cessation*. Neurologist, 2018. **23**(1): p. 12-16.
57. Faulkner, M., *Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis*. Expert Opin Drug Saf, 2015. **14**(11): p. 1737-48.