

Multipele sclerose

The times they are a-changin'

Gerald Hengstman

De kennis over oorzaken, diagnostiek en behandeling van multipele sclerose (MS) is de afgelopen jaren snel gegroeid. Daardoor zijn de vooruitzichten voor MS-patiënten sterk verbeterd. De doelen van de behandeling en begeleiding zijn veel ambitieuzer geworden en in de praktijk wordt al gewerkt aan multidisciplinaire zorg voor MS-patiënten. Huisartsen kunnen dan bijvoorbeeld te maken krijgen met een patiënt die immunomodulerende geneesmiddelen gebruikt, waardoor diens bloedsuikerslagen afwijken. Deze nascholing behandelt de laatste inzichten en mogelijkheden, vertelt waar relevante informatie te verkrijgen is en hoe de huisarts actief kan participeren in het zorgnetwerk rondom de patiënt met MS.

Multipele sclerose (MS) is de meest voorkomende neurologische aandoening op jongvolwassen leeftijd en kan tot blijvende invaliditeit leiden.¹ Tot het begin van deze eeuw konden artsen niet veel meer doen dan infuuskuren geven met methylprednisolon en het advies geven vooral rustig aan



Multipele sclerose is een neurologische aandoening op jongvolwassen leeftijd, die tot blijvende invaliditeit kan leiden. Foto: Shutterstock

CASUS: PIET, EEN MS-PATIËNT MET JONGE KINDEREN

Piet is 41 jaar, vader van 2 jonge kinderen en voormalig timmerman. Zijn medische voorgeschiedenis was relatief blanco, met uitzondering van de ziekte van Pfeiffer op 17-jarige leeftijd, totdat 5 jaar geleden de diagnose MS werd gesteld. De ziekte verliep in de eerste paar jaar behoorlijk actief. Pas sinds een jaar lijkt er enige rust in het verhaal te komen.

Als gevolg van de ziekte heeft Piet problemen met lopen; zijn actie-radius is een halve kilometer. Daarnaast heeft hij last van verhoogde aandrang, hij moet meer dan 15 keer per dag naar het toilet en wordt ook 's nachts regelmatig wakker om te plassen. Slapen is ook lastig door een brandende pijn in zijn benen. Hierdoor is Piet overdag moe en komt hij tot weinig. Zijn werk als timmerman heeft hij moeten opgeven. Overdag klussen in zijn schuur gaat moeilijk doordat staan niet altijd stabiel voelt en zijn energie vaak beperkt is. Buitenspelen met de kinderen gaat eigenlijk niet meer en als de kinderen in huis spelen, is hij vaak overprikkeld. Piet ziet het steeds somberder in. Sociale activiteiten kan hij moeilijk ondernemen en de relatie met zijn vrouw is volledig veranderd; er is al lange tijd geen sprake meer van een liefdesrelatie. De MS lijkt het afgelopen jaar wel wat tot rust gekomen, maar zijn leven voelt als een auto die total loss is.

Deels vanwege de mindere stemming en deels vanwege fysieke klachten zoals toenemende lagerugpijn heeft Piet de afgelopen periode wel eens contact gehad met de huisarts. Zijn vrouw is de afgelopen jaren vaker op het spreekuur van de huisarts geweest met onder andere hoofdpijnklachten en omdat zij 'niet lekker in haar vel zit'.

te doen. In de afgelopen 20 jaar zijn de mogelijkheden echter enorm gegroeid. Tegenwoordig is het doel van de behandeling de ziekte zo veel mogelijk te stoppen en soms zelfs functionele verbetering te bereiken. Deze nascholing geeft aan de hand van een casus een overzicht van de belangrijkste medische ontwikkelingen die ook voor de huisarts van belang zijn.

DE OORZAKEN

MS wordt beschouwd als een multicausale ziekte waarvan de exacte oorzaak onbekend is, maar over het ontstaan wordt wel steeds meer bekend. Er is bijvoorbeeld een bepaalde genetische kwetsbaarheid: kinderen van ouders met MS hebben een 10 keer hogere kans om de ziekte te krijgen.² Maar de kans dat de andere helft van een eeneiige tweeling ook MS ontwikkelt, is 35%. Er is dus meer dan alleen genetische kwetsbaarheid. Vooral factoren in de puberteit en de adolescentie spelen een belangrijke rol, waarschijnlijk omdat zowel het immuunsysteem als het centrale zenuwstelsel zich dan nog ontwikkelen. Bekend is dat in deze levensfase overgewicht, (passief) roken en een tekort aan vitamine D het risico op MS verhogen.² Recent Ame-

DE KERN

- Door grote verbeteringen in de behandeling kan de progressie van multiple sclerose (MS) sterk worden vertraagd.
- Kern van de moderne aanpak is zo vroeg mogelijk starten met zo sterk mogelijke immunomodulerende middelen.
- Het is van belang te weten welke medicatie een MS-patiënt gebruikt, omdat deze invloed heeft op de infectiegevoeligheid, de kans op het ontwikkelen van andere aandoeningen en de interpretatie van bloedonderzoek.
- Vanwege de verwevenheid van problemen vereist MS langdurig zorg en begeleiding vanuit een multidisciplinair team; de huisarts kan een rol spelen in dit netwerk van zorgverleners.

rikaans onderzoek toont aan dat een in de adolescentie door-gemaakte infectie met het Epstein-Barrvirus (EBV) bijna een voorwaarde is om MS te kunnen ontwikkelen.³ Een EBV-infectie kan – in combinatie met erfelijke aanleg en de pro-inflammatoire effecten van overgewicht, roken en verlaagd vitamine D – leiden tot het ontstaan van MS. Vanuit deze gedachte is een onderzoek gestart naar EBV-vaccinaties ter preventie van MS.

DE DIAGNOSE

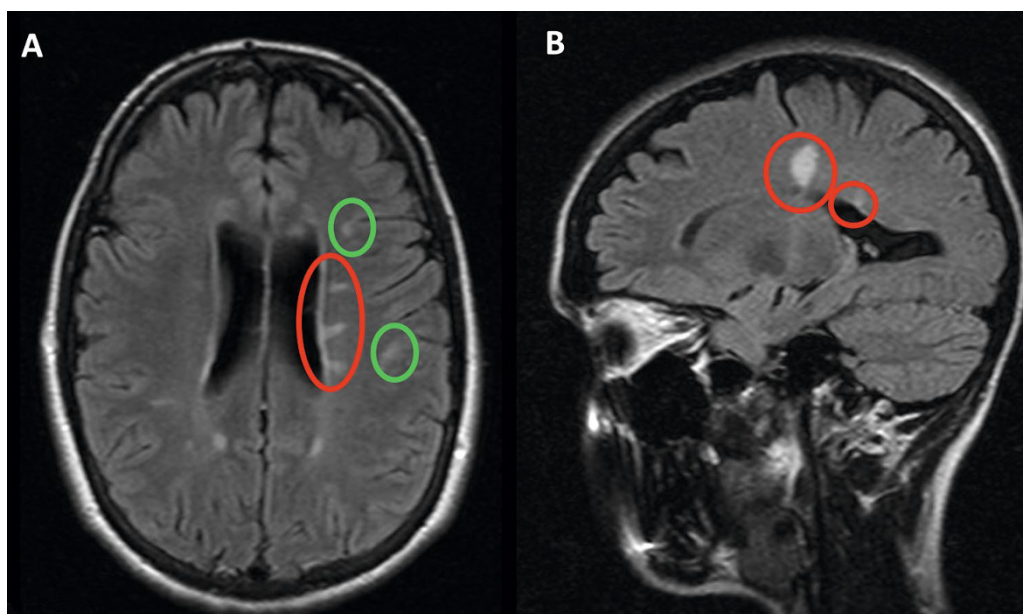
De diagnose MS staat of valt met het aantonen van demyelinisatie op meerdere plaatsen in het centrale zenuwstelsel (waar-

toe ook de oogzenuw behoort), die recidiveert en waarvoor geen andere verklaring is te vinden.⁴ In de afgelopen decennia is MRI een steeds grotere rol gaan spelen in de diagnose, die meestal kan worden gesteld op basis van het klinische beeld en de MRI-bevindingen [figuur 1]. Hierdoor is een lumbaalpunctie meestal niet meer nodig.

In de praktijk kijkt men vaak naar het type MS, oftewel het beloop. Dan blijkt MS bij 80-90% van de patiënten een aanvalsgewijs beloop te hebben (*relapsing-remitting* MS, RRMS) en bij de overige 10-20% een primair progressief beloop (PPMS). Deze nog steeds veelgebruikte indeling doet geen recht aan wat er daadwerkelijk gebeurt en is in 2013 losgelaten. De nieuwe indeling onderscheidt alleen relapsing en progressieve MS.⁵ De achterliggende gedachte is dat er bij iedere patiënt vanaf het begin 2 ziekteprocessen gaande zijn. Het basisproces is een laaggradige smeulende ontsteking die klinisch zichtbaar wordt als een geleidelijke achteruitgang van het functioneren.⁶ Op MRI is hiervan niets te zien en wordt atrofie pas na lange tijd zichtbaar. Daarnaast kunnen er subacute ontstekingen zijn die zich klinisch vertalen als een terugval (*schub*) en op MRI leiden tot zichtbare demyeliniserende laesies. Zie het als een smeulende heidebrand die af en toe opvlamt door de wind. In de loop van de tijd neemt de intensiteit van deze subacute ontstekingen af. Bij de meeste patiënten waren ze zichtbaar als RRMS maar zijn ze gaandeweg uitgedoofd, waarna alleen nog een gestage achteruitgang resteert die men secundair progressieve MS (SPMS) noemt. Bij een klein deel van de patiënten zijn deze subacute ontstekingen op MRI al wel te zien als demyeliniserende laesies, maar leiden ze niet direct tot klinische

Figuur 1

Voor MS kenmerkende MRI-afwijkingen



A. MRI brein, transversale FLAIR-opname, toont periventriculaire laesies die loodrecht op de ventrikels staan [rood] en enkele juxtacorticale laesies die direct onder de cortex gelegen zijn [groen].

B. MRI brein, sagittale FLAIR-opname, toont typische periventriculaire laesies loodrechts op de ventrikels [rood], zogeheten Dawson fingers.

Tabel 1

Overzicht van geregistreerde immunomodulerende behandelingen bij relapsing MS

Geneesmiddel	Effectiviteit*	Kenmerken	Waarschuwingen en voorzorgen†
Alemtuzumab [Lemtrada®]	hoog	IRT met kortdurende infuuskuur	verhoogde kans op andere autoimmuunziekten, in het bijzonder thyreoiditis
Cladribine [Mavenclad®]	hoog	IRT met kortdurende tabletkuur	eerste 3 maanden niet zwanger worden [ook voor mannen]
Dimethylfumaraat [Tecfidera®]	middel	2 dd 1 capsule	maag-darmklachten, flushing
Diroximelfumaraat [Vumerity®]	middel	2 dd 1 capsule	maag-darmklachten, flushing
Fingolimod [Gilenya®]	middel	1 dd 1 tablet	macula-oedeem, huidkanker, gordelroos, teratogeen
Glatirameer [Copaxone® of glatirameer-acetaat]	laag	3 × per week subcutane injectie	kleine kans op <i>immediate post-injection reaction</i> (IPER), een hevige reactie die kan lijken op een hartinfarct
Interferon bèta-1a [Avonex®]	laag	1 × per week intramusculaire injectie	griepachtige bijwerkingen, neerslachtigheid, leverfunctiestoornissen
Interferon bèta-1a [Plegridy®]	laag	1 × per 2 weken subcutane injectie	griepachtige bijwerkingen, neerslachtigheid, leverfunctiestoornissen
Interferon bèta-1a [Rebif®]	laag	3 × per week subcutane injectie	griepachtige bijwerkingen, neerslachtigheid, leverfunctiestoornissen
Interferon bèta-1b [Betaferon®]	laag	1 × 2 dagen subcutane injectie	griepachtige bijwerkingen, neerslachtigheid, leverfunctiestoornissen
Mitoxantron	hoog	IRT met korte infuuskuren	obsoleet in verband met cardiotoxiciteit en verhoogd risico op leukemie
Natalizumab [Tysabri®]	hoog	1 × per 4-6 weken infuus of subcutane injectie	risico op progressieve multifocale leukoencefalopathie [PML]
Ocrelizumab [Ocrevus®]	hoog	1 × 6 maanden infuus	sterk verlaagde antistofrespons bij vaccinatie
Ofatumumab [Kisempta®]	hoog	1 × per maand subcutane injectie	sterk verlaagde antistofrespons bij vaccinatie
Ozanimod [Zeposia®]	middel	1 dd 1 tablet	macula-oedeem, huidkanker, gordelroos, teratogeen
Ponesimod [Poverly®]	middel	1 dd 1 tablet	macula-oedeem, huidkanker, gordelroos, teratogeen
Teriflunomide [Aubagio®]	laag	1 dd 1 tablet	haaruitval, teratogeen

IRT = immuunrestitutietherapie.

* Reductie van het aantal terugvallen in 1 jaar [annual relapse rate] ten opzichte van placebo. Laag = 20-40%; middel = 40-60%; hoog = 60-80%.

† Controleer de belangrijkste waarschuwingen per middel [bijvoorbeeld in het Farmacotherapeutisch Kompas] om goed voorbereid te zijn op eventuele bijwerkingen of andere problemen.

achteruitgang; die komt pas na verloop van tijd geleidelijk op gang. Men spreekt dan van PPMS, maar op pathologisch niveau is er geen verschil met SPMS.

DE BEHANDELING

MS is niet te genezen, maar de progressie kan wel worden vertraagd. Belangrijk daarbij is dat de ziekte zo vroeg mogelijk tot rust komt. Onderzoeken laten steeds hetzelfde beeld zien: hoe vroeger en hoe krachtiger de ziekte wordt geremd, hoe beter het de patiënt vergaat op de lange termijn.^{7,8} Trap je te laat op de rem, dan is de achterstand nooit meer in te halen. Dit inzicht staat haaks op het in Nederland veelgebruikte principe van *stepped care*, waarbij je start met een 'eerstelijnsmiddel' (matig effectief, maar veilig) en pas bij therapiefalen, als de klachten toch ernstiger worden, een effectiever maar minder

veilig 'tweedelijnsmiddel' inzet. Legio onderzoeken hebben laten zien dat deze benadering bij MS op de lange termijn leidt tot veel meer ziekteprogressie en tot grotere invaliditeit dan direct starten met een zo effectief mogelijk middel.^{7,8}

Voor de huisarts is het van belang te weten welke medicatie een MS-patiënt gebruikt, omdat deze middelen invloed hebben op de infectiegevoeligheid, de kans op het ontwikkelen van andere aandoeningen en de interpretatie van bloedonderzoek. De ontwikkelingen zijn echter duizelingwekkend. Voor de behandeling van relapsing MS waren rond de eeuwwisseling 4 middelen beschikbaar, anno 2022 zijn dat er 18 [tabel 1]. Sommige middelen zorgen voor continue immunosuppressie of immunomodulatie, andere 'resetten' het immuunsysteem als het ware, zodat na een korte behandeling lange tijd geen behandeling meer nodig is. Deze laatste categorie noemt men

Tabel 2

Overzicht van geregistreerde immunomodulerende behandelingen bij progressieve MS

Geneesmiddel	Kenmerken	Indicatie	Waarschuwingen en voorzorgen*
Ocrelizumab [Ocrevus®]	1 × per 6 maanden infuus	PPMS	sterk verlaagde antistofrespons op vaccinaties
Siponimod [Mayzent®]	1 dd 1 tablet	SPMS	macula-oedeem, huidkanker, gordelroos, hypertensie

PPMS = primair progressieve MS; SPMS = secundair progressieve MS.

* Controleer de belangrijkste waarschuwingen per middel [bijvoorbeeld in het Farmacotherapeutisch Kompas] om goed voorbereid te zijn op eventuele bijwerkingen of andere problemen.

immunorestitutie therapieën (IRT). Voor de behandeling van progressieve MS zijn sinds kort 2 nieuwe middelen geregistreerd: ocrelizumab voor PPMS en siponimod voor SPMS [tabel 2]. Hun effectiviteit is beperkt: op groepsniveau ziet men een lichte afremming van de achteruitgang in het functioneren, maar op individueel niveau is dat nog niet goed onderzocht. De keuze voor een bepaald middel kan afhangen van medische factoren (ziekteactiviteit), persoonlijke factoren (kinderwens, comorbiditeit) en psychologische factoren (IRT kan patiënten aanspreken die liever niet continu medicatie willen slikken, en patiënten juist afschrikken die onrustig worden van 'niets doen tot de ziekte misschien terugkomt' [figuur 2]). Het starten en kiezen van de behandeling is dan ook een zaak van gezamenlijke besluitvorming. In onze casus volgde de behandeling de principes van stepped care. Kort na de diagnose startte Piet met glatirameeracetaat. In de jaren daarna had hij nog regelmatig terugvallen waarvoor behandeling noodzakelijk was. Dit, en het feit dat ook de MRI toenemende afwijkingen toonde, was reden om over te gaan naar natalizumab. Sindsdien zijn er geen duidelijke terugvallen of veranderingen op MRI geconstateerd.

NETWERKGENEESKUNDE EN DE ROL VAN DE HUISARTS

Nagenoeg alle patiënten met MS hebben problemen op allerlei verschillende domeinen. Soms is er een indicatie voor revalidatiegeneeskunde, maar de invulling die de diverse revalidatiecentra daaraan geven, verschilt sterk. Regelmatig komt het voor dat een revalidatieperiode geen vervolg krijgt en dat de samenwerking met de eerste lijn hapert. Daarom zijn er regionale MS-zorgnetwerken op gang gekomen, meestal informeel en lokaal georganiseerd. De laatste jaren beginnen deze zich te bundelen en komt er meer landelijke coördinatie. Het grootste landelijke netwerk, MS Zorg Nederland, bundelt inmiddels meer dan 20 netwerken met meer dan 750 zorgverleners. Ook bij MS-patiënten, met hun complexe medische en paramedische problematiek, heeft de huisarts een centra-

CASUS: PIET, MS-PATIËNT MET JONGE KINDEREN (VERVOLG)

De neuroloog, fysiotherapeut, ergotherapeut en psycholoog stellen in samenspraak met Piet een behandelplan op [figuur 3]. Om het lopen te optimaliseren start Piet met fampridine [een kaliumkanaalblokker] en krijgt hij fysiotherapie na een loopganganalyse. Daarnaast probeert men de nachtrust te verbeteren en zijn er enkele gesprekken met de psycholoog om te achterhalen of er sprake is van een bijkomende depressie. Piet krijgt amitriptyline vanwege de neuropathische pijn die het inslapen belemmert, en solifenacine om de nycturie en de urgeklachten overdag te bestrijden. Al snel gaat het slapen wat beter, Piet moet nog hooguit eenmaal 's nachts eruit om te plassen. Door de verbeterde nachtrust gaat het lopen ook iets beter. Met een paar aanpassingen wordt klussen in de schuur weer mogelijk gemaakt. Door deze merkbare verbeteringen van zijn kwaliteit van leven worden de somberheid en uitzichtloosheid minder. Ondertussen heeft de MS-verpleegkundige via de gemeente hulp en ondersteuning voor partner en kinderen geregeld, want ook zij moeten hun weg met de ziekte van Piet zien te vinden.

le, coördinerende taak. Veelvoorkomende klachten zoals neerslachtigheid, rugpijn en plasproblemen kunnen direct of indirect gerelateerd zijn aan MS-problematiek of hebben daar weer effect op. Goede afstemming met de betrokken zorgverleners is dan ook van groot belang. Idealiter is er laagdrempelig contact over en weer en heeft de huisarts een actieve inbreng in het MS-behandelteam. Daarbij mag, nee moet, de huisarts eisen dat duidelijk is wie het directe aanspreekpunt is en dat deze persoon snel en laagdrempelig te contacteren is.

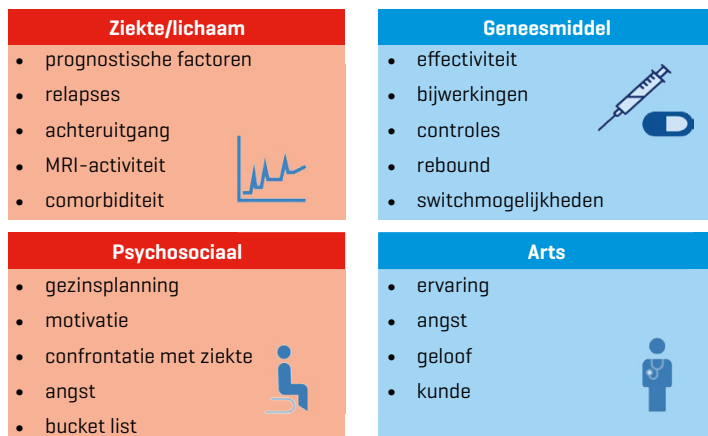
HET TOEKOMSTBEELD

Hoe ziet de toekomst er momenteel uit voor iemand met MS? Niets is te voorspellen en zeker niet bij een heterogene ziekte als MS. Toch geeft onderzoek wel enig houvast. De meeste mensen met MS komen niet in een rolstoel.⁹ Langetermijnonderzoek (in een tijd dat de ziekte nog niet echt behandelbaar was) laat zien dat 20 jaar na de diagnose ongeveer 45% minimaal 1 loophulpmiddel nodig heeft om 100 meter te kunnen lopen.¹⁰ Meer dan de helft dus niet! Er zijn mensen die de ziekte al 20 jaar hebben en volstrekt normaal functioneren, maar er zijn er ook die al op jonge leeftijd ernstig beperkt zijn.

De grootste voorspeller voor het beloop is de eerste MRI-scan: hoe meer afwijkingen op die scan, hoe groter de kans op een slecht beloop. Ook afwijkingen in de hersenstam of het ruggenmerg zijn prognostisch ongunstig. Iemand die zich presenteert met een oogzenuwonsteking en op een MRI van de hersenen reeds 20 afwijkingen heeft (die dus ergens in het verleden zijn ontstaan), heeft een duidelijk grotere kans op meer letsels in de toekomst dan iemand bij wie slechts 2 afwijkingen te zien zijn. Sommige patiënten hebben vooral letsels in de hersenstam en/of het ruggenmerg, structuren die zo cruciaal zijn dat alles wat daar gebeurt bijna direct klinische consequenties heeft, maar de hersenen kennen ook veel 'stille' gebieden waar een laesie minder gevolgen heeft. In de dagelijkse praktijk is het dus goed mogelijk om een prognos-

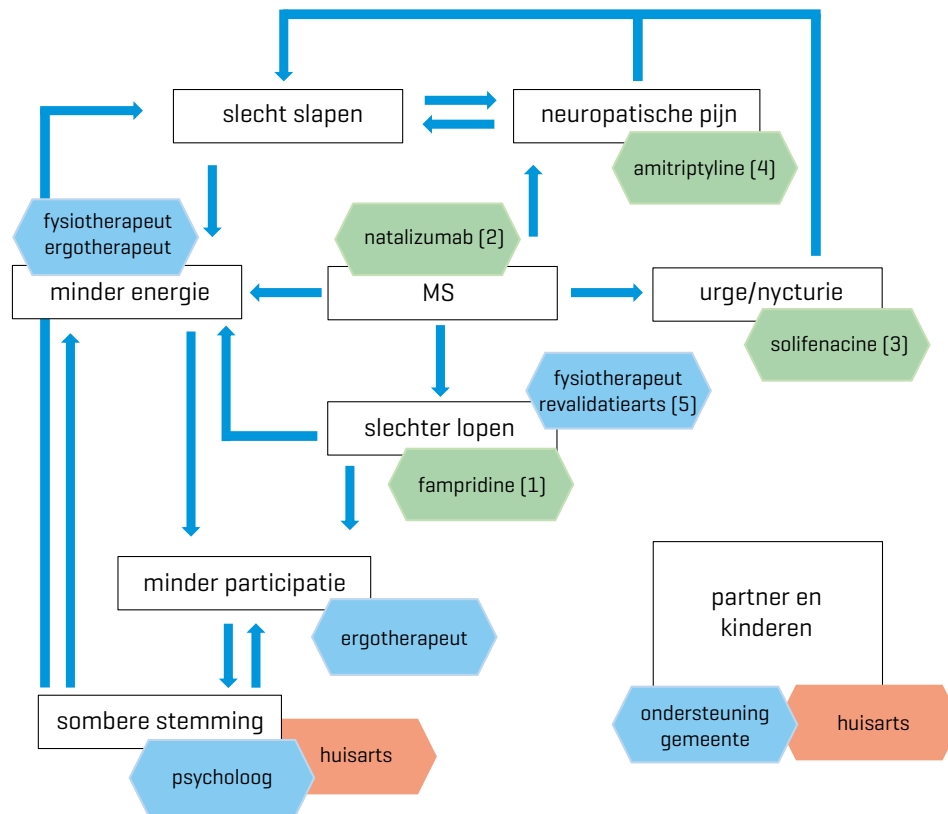
Figuur 2

De factoren die bij gezamenlijke besluitvorming de behandelkeuze bij MS bepalen



Figuur 3

MS-problematiek en bijpassende interventies in de casus over Piet



Omdat veel problemen bij MS met elkaar verweven zijn, kan verbetering op een enkel punt een positief domino-effect opleveren. Groen zijn medicamenteuze interventies, blauw niet-medicamenteuze interventies, rood zijn domeinen waar de huisarts een belangrijke rol kan vervullen.

tische inschatting te maken en het behandelplan daarop te baseren.

Waarom treedt demyelinisatie op bepaalde plaatsen op en niet diffuus door het hele centrale zenuwstelsel? Waarom gebeurt dit maar af en toe, terwijl de simpele gedachte van een auto-immunreactie toch continue blootstelling van het myeline aan het immuunsysteem veronderstelt? We hebben geen idee. Het wetenschappelijk onderzoek is ver gekomen en mede daardoor is het perspectief voor iemand die nu de diagnose 'MS' krijgt wezenlijk anders dan 20 jaar geleden. Maar er resteren nog veel vragen, naast de uitdaging om alle inzichten die we inmiddels hebben ook daadwerkelijk in de zorg toegepast te krijgen. ■

LITERATUUR

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26:27-40.
2. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention – an update. *Semin Neurol* 2016;36:103-14.
3. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhe J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296-301.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.

5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Soelber Sorensen P, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
6. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, Hellwig K, Iacobus E, Jensen MB, et al. Smouldering multiple sclerosis; the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864211066751.
7. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2018;31:233-43.
8. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307-16.
9. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018;31:752-59.
10. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2002;346:158-64.

Hengstman GJ. Multipel sclerose. The times they are a-changin'. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1495-x. Upendo, Bostel: dr. G.J.D. Hengstman, neuroloog, algemeen directeur en grondlegger van MS Zorg Nederland, g.hengstman@upendo.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.