



ΕΝΟΤΗΤΑ 4: Η θεραπεία στη ΣΚΠ

Ελληνική έκδοση





Ενότητα 4: Η θεραπεία στη ΣΚΠ



1 Εισαγωγή

Intro

Σε αυτή την ενότητα εξετάζεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ). Θα συζητηθούν οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT), μαζί με τα ζητήματα στα οποία εμπλέκεται το νοσηλευτικό προσωπικό. Επιπλέον, θα συζητηθούν οι στρατηγικές αντιμετώπισης των συμπτωμάτων με έμφαση στη φαρμακευτική παρέμβαση.

Αν και οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη μείωση της συχνότητας των υποτροπών και την καθυστέρηση της εξέλιξης της αναπηρίας, οι περισσότεροι άνθρωποι με ΣΚΠ θα βιώσουν νευρολογικά συμπτώματα¹. Άλλοι θα βιώσουν υποτροπές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νέα συμπτώματα. Έχει προταθεί ότι οι DMT αποτελούν μια «μακροπρόθεσμη» θεραπεία ή επένδυση για το μέλλον, και ως εκ τούτου, οι DMT θα πρέπει να συνδυάζονται με την ενεργό αντιμετώπιση των συμπτωμάτων¹⁻³.

Καθώς η έρευνα αποκαλύπτει αναδυόμενες θεραπείες που αλλάζουν το μοντέλο θεραπείας για την ΣΚΠ, ο ρόλος του Νοσηλευτή και οι συναφείς απαιτήσεις αλλάζουν επίσης. Οι Νοσηλευτές που ειδικεύονται στη

φροντίδα των ασθενών με ΣΚΠ πρέπει να είναι ενήμεροι για την έρευνα των διαθέσιμων τροποποιητικών τη νόσο παραγόντων, καθώς οι ασθενείς είναι πρόθυμοι και ανυπόνομοι να κάνουν χρήση αυτών των νέων θεραπειών.

Για να είναι σε θέση να υποστηρίξουν προδραστικά αλλά και επιτυχώς τους ασθενείς με ΣΚΠ, οι Νοσηλευτές πρέπει επίσης να είναι ενημερωμένοι σχετικά με σύνθετες, και κάποιες φορές καινοτόμες, φαρμακευτικές αγωγές για την νόσο, οι οποίες ενδέχεται να έχουν πολύπλοκες παρενέργειες. Τα κριτήρια για τη χρήση αυτών των θεραπειών διαφέρουν από χώρα σε χώρα.

Στο τέλος αυτής της ενότητας θα μπορείτε να κατανοείτε καλύτερα τις επιλογές DMT για τους ασθενείς με ΣΚΠ, την αποτελεσματικότητα και τις ποικίλες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί συχνότερα, αλλά και τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούνται οι DMT σε διαφορετικές περιπτώσεις ασθενών. Επίσης, αναφέρονται και παρουσιάζονται εν συντομία και οι φαρμακευτικές θεραπείες για τα συχνότερα συμπτώματα των ατόμων με ΣΚΠ.

2 Θεραπεία ενός Οξέος Επεισοδίου

2.1 Μαθησιακοί Στόχοι



Σε αυτή την υπο-ενότητα θα αναφερθούμε στη Διαχείριση των οξέων συμπτωμάτων της ΣΚΠ. Στο τέλος της, θα μπορείτε να:

- Ορίσετε τι είναι μια υποτροπή
- Εξηγήσετε τον αντίκτυπο των υποτροπών σε ένα συγκεκριμένο ασθενή
- Εξηγήσετε τη διαχείριση ενός ασθενή που εμφανίζει υποτροπή
- Περιγράψετε την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων υποτροπής
- Περιγράψετε τα οφέλη και τις παρενέργειες της θεραπείας με στεροειδή.

2.2 Εισαγωγή



Τα περισσότερα άτομα με ΣΚΠ, εκτός από εκείνα με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (PPMS), σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους, βιώνουν μια οξεία επιδείνωση (ή υποτροπή) των συμπτωμάτων τους. Αυτή μπορεί να είναι μια υποτροπή από την οποία μπορεί να επανέλθουν εντελώς με την πάροδο του χρόνου, ενώ ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βιώσουν μια αυξανόμενη απώλεια των λειτουργιών τους.

Η φυσική εξέλιξη της νόσου στα περισσότερα άτομα με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ είναι να προχωρούν σε SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση κατά την οποία υπάρχει προοδευτική ανικανότητα, με ή χωρίς άλλες υποτροπές. Ομοίως, τα άτομα με PPMS μπορεί να διανύουν περιόδους οξείας επιδείνωσης των συμπτωμάτων που απαιτούν θεραπεία, χωρίς ωστόσο να βιώνουν υποτροπές.

2.3 Η πρώτη ή εναρκτήρια ώση

Η ΣΚΠ μπορεί να εμφανιστεί με διάφορους τρόπους και για πολλούς τα αρχικά συμπτώματα μη ειδικά, όπως αισθητικά συμπτώματα ή οπτική νευρίτιδα που μπορεί να εξαφανιστούν χωρίς καμία παρέμβαση. Σε αυτό το σημείο μπορεί να γίνει διάγνωση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου (CIS), ή διάγνωση κλινικά βεβαιωμένης ΣΚΠ (αναφερθείτε στην Ενότητα 3: Διάγνωση), και οι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν

συστηματική αντιμετώπιση των οξέων συμπτωμάτων τους, όπως περιγράφεται στην υπο-ενότητα 4 (Διαχείριση των Συμπτωμάτων της ΣΚΠ). Για τους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα υποτροπής η θεραπεία μπορεί να απαιτεί μεγάλες δόσεις με κορτικοστεροειδή, όπως περιγράφεται στην ενότητα 2.4 (Υποτροπή).

2.4 Υποτροπή

2.4.1 Εισαγωγή / Γενικά Στοιχεία

Σύμφωνα με τις αναθεωρήσεις του 2010 στα Κριτήρια McDonald της Διεθνούς Επιτροπής για την διάγνωση της ΣΚΠ, η υποτροπή ορίζεται ως «ένα αναφερόμενο από ασθενή ή αντικειμενικά παρατηρούμενο συμβάν που αποτελεί επεισόδιο οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής εκδήλωσης στο ΚΝΣ. Το εν λόγω συμβάν είναι τρέχον ή παρελθοντικό, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών, απουσία πυρετού ή λοίμωξης».

Μια τυπική υποτροπή εξελίσσεται σε διάστημα λίγων ωρών ή ημέρων, σταθεροποιείται τελικά, και μπορεί να διαρκέσει μέρες ή εβδομάδες, ακολουθούμενη από την πλήρη ή μερική αποκατάσταση σε διάφορα ποσοστά. Η πλειονότητα των υποτροπών είναι μονοεστιακές (με βάση την έρευνα ~ 74%), αλλά μπορούν επίσης να είναι πολυεστιακές. Οι περισσότερες είναι αισθητικές (48%), πυραμιδικές (34,4%) και οπτικές (20%).⁴

Ανεξαρτήτως των χαρακτηριστικών του, για να θεωρηθεί ένα συμβάν υποτροπή, αυτό πρέπει να ακολουθείται από ένα διάστημα τουλάχιστον 30 ημερών σταθερότητας ή βελτίωσης.⁵

Είναι γνωστό ότι οι οξείες ιογενείς λοιμώξεις, όπως η γρίπη ή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI), και, ενδεχομένως, άλλοι στρεσογόνοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ορμονικού κύκλου στις γυναίκες, μπορεί να επηρεάσουν τη νευρολογική λειτουργία και μπορεί να συγχέονται με την κλινική υποτροπή.^{6,7}

Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση ανάμεσα στην πραγματική υποτροπή και την ψευδο-υποτροπή, δηλαδή υποτροπές που συνήθως συνδέονται με αύξηση της θερμοκρασίας, ανεξαρτήτως από το αν αυτό οφείλεται σε λοίμωξη, φυσική άσκηση, ή περιστασιακά, σε κόπωση. Κατά την εξέλιξη μιας υποτροπής, οι Νοσηλευτές θα προβούν σε ανάλυση ούρων και θα παρακολουθούν τις ζωτικές λειτουργίες πριν από την χορήγηση στεροειδών⁸. Κάποιοι Νοσηλευτές ίσως πραγματοποιήσουν και εξετάσεις αίματος, για τον εντοπισμό φλεγμονής. Αυτή η αξιολόγηση στοχεύει στον αποκλεισμό οποιασδήποτε λοίμωξης την οποία ενδέχεται να έχει ο ασθενής χωρίς να το γνωρίζει. Σε κάποιες περιπτώσεις, ελέγχεται και το σάκχαρο, για την παρακολούθηση των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας.

Συγκρίνοντας διαφορετικές μαγνητικές τομογραφίες μπορεί κανείς να εντοπίσει νέες πλάκες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά αυτές οι πρόσθετες βλάβες μπορεί να είναι σιωπηλές και μην προκαλούν κλινικά συμπτώματα, και για αυτό το λόγο να μην μπορούμε να αποφανθούμε εάν υπάρχει αναγκαστικά μια αιτιώδη σχέση. Η διάκριση μιας παρόξυνσης και της εμφάνισης λειτουργικών νευρολογικών συμπτωμάτων απαιτεί προσεκτική λήψη ιστορικού και εξέταση από έμπειρο νευρολόγο.

2.4.2 Οι επιπτώσεις της υποτροπής στον ασθενή

Οι υποτροπές μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις, όχι μόνο στον τρόπο βίωσης των σωματικών συμπτωμάτων, αλλά και στην κοινωνική, οικονομική και ψυχολογική κατάσταση των ασθενών. Κατά τη διάρκεια μιας υποτροπής, πολλοί δεν μπορούν να οδηγήσουν, μπορεί να υπάρξει απώλεια εισοδήματος και σημαντική δυσκολία στην ανατροφή μιας νέας οικογένειας, ειδικά στην περίπτωση των άγαμων γονέων. Η απρόβλεπτη εμφάνιση και τα ενδεχομένως μακροχρόνια συμπτώματα της υποτροπής συνδέονται σε υψηλό βαθμό με υψηλά επίπεδα αβεβαιότητας και άγχους⁹. Κατά το σχεδιασμό της διαχείρισης των υποτροπών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αυτές οι επιπτώσεις, για τη επίτευξη της βέλτιστης για τον ασθενή προσέγγισης.¹⁰

2.4.3 Η επίδραση των DMT στις υποτροπές

Ο ετήσιος ρυθμός υποτροπών (ARR) ιστορικά ήταν περίπου 1.5 / έτος, αλλά μειώνεται. Είναι ένα αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό ότι η συχνότητα υποτροπής μειώνεται με την πάροδο του χρόνου από τη διάγνωση και επίσης με την αύξηση της ηλικίας. Διαστήματα χωρίς υποτροπές δεν είναι σπάνια¹¹.

Κατά μέσο όρο, ένας ασθενής με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ μπορεί να εμφανίσει κλινικά επιβεβαιωμένη υποτροπή κάθε δύο χρόνια. Η θεραπεία με DMT μπορεί να μειώσει τις πιθανότητες υποτροπής περίπου κατά το ένα τρίτο σε δεδομένο χρόνο (αναφερθείτε στην υπο-ενότητα 3, Πρόληψη Υποτροπών και της Εξέλιξης της Νόσου: οι θεραπείες DMT), ενώ η έγκαιρη έναρξη των DMT επιβραδύνει την εξέλιξη από κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) σε κλινικά επιβεβαιωμένη ΣΚΠ. Η συνεχής θεραπεία με DMT έχει επίσης αποδειχθεί ότι καθυστερεί την εξέλιξη σε SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση.



Έχει αποδειχθεί ότι η έγκαιρη έναρξη DMT (είτε με ιντερφερόνη βήτα ή οξική γλατιραμέρη) καθυστερεί την εξέλιξη από κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) σε κλινικά επιβεβαιωμένη ΣΚΠ.

2.4.4 Οι στόχοι της διαχείρισης των υποτροπών

Ακόμη και με DMT, οι υποτροπές μπορεί να εμφανιστούν, από πολύ ελαφριές έως και σοβαρές, οι οποίες κάποιες φορές απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο και εντατική φροντίδα¹². Κάποιες υποτροπές δεν έχουν συμπτώματα και μπορούν να εντοπιστούν μόνο με μαγνητική τομογραφία σε περιόδους φλεγμονής, και έτσι οι πάσχοντες μπορεί να εμφανίζουν απώλεια εγκεφαλικού ιστού χωρίς την παρουσία εμφανών κλινικών σημείων βλάβης.

Ο σκοπός της θεραπείας, όταν αρχίσει, είναι να μειώσει τη φλεγμονή σε σύντομο χρονικό διάστημα και έτσι να επιταχύνει την ανάρρωση. Πολλά επεισόδια θα βελτιωθούν αυτόματα, ανεξάρτητα από τη θεραπεία (συνήθως θεραπεία στεροειδών - βλέπε υπο-ενότητα 2.4.5). Είναι σημαντικό ότι τα οφέλη των στεροειδών σταθμίζονται σε σχέση με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας. Κατά μέσο όρο, οι γιατροί αντιμετωπίζουν το 25% των υποτροπών.¹³

2.4.5 Η θεραπεία της υποτροπής

Θεραπεία με στεροειδή: Αρχές και αποτελεσματικότητα

Η αποδεκτή θεραπεία για τις υποτροπές κατά την ΣΚΠ είναι μεγάλες δόσεις στεροειδών, τα οποία χορηγούνται βραχυχρόνια. Η θεραπεία με στεροειδή είναι αποτελεσματική για τη μείωση της διάρκειας μιας μεμονωμένης υποτροπής και για την επιτάχυνση της ανάρρωσης.^{14,15}



Η θεραπεία με στεροειδή είναι αποτελεσματική για τη μείωση της διάρκειας μιας μεμονωμένης υποτροπής και για την επιτάχυνση της ανάρρωσης

Τα σκευάσματα στεροειδών χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υποτροπών της ΣΚΠ για περισσότερο από 50 χρόνια. Αυτά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η μεθυλοπρεδνιζολόνη και η πρεδνιζολόνη¹⁴. Είναι μακράς δράσης, συνθετικά κορτικοστεροειδή, τα οποία θεωρούνται πιο αποτελεσματικά από τη φυσική ουσία κορτιζόλη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η θεραπεία με στεροειδή έχει οποιαδήποτε επίδραση στην πορεία της νόσου και είναι σημαντικό το άτομο με ΣΚΠ να αντιλαμβάνεται ότι η μακροπρόθεσμη ανάκαμψη από μια οξεία υποτροπή θα είναι η ίδια, ανεξάρτητα από το αν λαμβάνει στεροειδή ή όχι.



Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με στεροειδή έχει οποιαδήποτε επίδραση στην πορεία της νόσου και είναι σημαντικό το άτομο με ΣΚΠ να αντιλαμβάνεται ότι η ανάκαμψη από μια οξεία υποτροπή θα είναι η ίδια, είτε λαμβάνει στεροειδή είτε όχι.

Υπάρχει σημαντική απόσταση μεταξύ των νευρολόγων και των εθνικών κατευθυντήριων γραμμών όσον αφορά στη δόση, στη διάρκεια και στην επιλογή του στεροειδούς παράγοντα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν από του στόματος θεραπεία με 500 mg μεθυλπρεδνιζολόνη για 5 ημέρες. Εάν οι ασθενείς νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, ή αν η λήψη από του στόματος στεροειδών δεν είναι αποτελεσματική, συστήνεται ενδοφλέβια θεραπεία με 1g μεθυλοπρεδνιζολόνη για 3-5 ημέρες¹⁶. Σήμερα, είναι γνωστό ότι η από του στόματος θεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική με την ενδοφλέβια οδό¹⁴.

Τα σχήματα αγωγής που ακολουθούνται συνήθως είναι:

- Ενδοφλέβια μεθυλοπρεδνιζολόνη, 500-1000 mg ημερησίως, για 3 έως 5 ημέρες, ή
- Υψηλή δόση δια του στόματος μεθυλπρεδνιζολόνη, 500-2000 mg ημερησίως, για διάστημα 3 - 5 ημερών.¹⁵

Η απόφαση για τη θεραπεία είναι καλύτερο να λαμβάνεται μαζί με τον ασθενή σε μια διαδικασία κοινής λήψης αποφάσεων (SDM) και να βασίζεται σε επαρκή παροχή πληροφοριών και την αξιολόγηση των επιπτώσεων της υποτροπής από το άτομο. Σε μια τυχαioποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, οι ασθενείς που είχαν ενημερωθεί σχετικά με τη χρήση στεροειδών κατά τη διάρκεια της υποτροπής αποφάσισαν να αντιμετωπίζουν λιγότερες υποτροπές, επέλεξαν πιο συχνά την δια του στόματος χορήγηση στεροειδών από την ενδοφλέβια χορήγηση, είχαν υψηλότερα επίπεδα αυτονομίας και ζητούσαν λιγότερη επαφή με τους γιατρούς τους¹⁷.

Εάν ένας ασθενής πάσχει από οπτική νευρίτιδα, είναι πιθανό να μην του χορηγηθούν στεροειδή. Παρόλο που τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ΣΚΠ με οπτική νευρίτιδα είναι παρόμοια με αυτά άλλων μορφών υποτροπής¹⁸, η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης ήταν αναποτελεσματική. Υπήρξε κάποια βελτίωση των συμπτωμάτων στην οπτική αναλογική κλίμακα, αλλά όχι στην οπτική οξύτητα¹⁹. Η μελέτη «Θεραπεία Οπτικών Νευριτιδών» ήταν ένα σύνολο 15 δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ, και τα οποία συνέκριναν τη πρεδνιζολόνη (1 mg / kg / ημέρα δια του στόματος για 14 ημέρες), την μεθυλπρεδνιζολόνη (250 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες για 3 ημέρες) και το placebo. Η μελέτη έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων πρεδνιζολόνης, ακολουθούμενη από την δια του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης επιτάχυναν την οπτική ανάκαμψη, αλλά το όφελος, σε ό,τι αφορά την όραση, μετά από 6 μήνες ή 1 έτος ήταν το ίδιο σε σύγκριση με το placebo. Η αγωγή μόνο με πρεδνιζολόνη δια του στόματος δεν βελτίωσε το αποτέλεσμα και εμφάνισε αυξημένα ποσοστά υποτροπών της οπτικής νευρίτιδας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν πλήρη ή σχεδόν πλήρη αποκατάσταση 1 χρόνο μετά το επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας^{20,21}.



Η συνήθης θεραπεία για τις υποτροπές είναι υψηλή δόση στεροειδών, ενδοφλέβια ή δια του στόματος. Η επιλογή των στεροειδών (συνήθως μεθυλοπρεδνιζολόνη) και η οδός ποικίλλει μεταξύ των κέντρων ΣΚΠ.

Δεν υπάρχουν ουσιαστικές αποδείξεις όσον αφορά στο βέλτιστο χρόνο για τη χορήγηση στεροειδών όταν ένας ασθενής πάσχει από υποτροπή. Ωστόσο, συχνά χορηγούνται σχετικά νωρίς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου υποτροπής. Μερικές φορές η δόση μπορεί να μειωθεί σε διάστημα μερικών ημερών.

Μερικοί ασθενείς θα βιώσουν την υποτροπή σε τόσο έντονο βαθμό, που θα απαιτείται νοσηλεία και υποστηρικτική φροντίδα, ενώ άλλοι μπορεί να την αντιμετωπίσουν στο σπίτι ή επισκεπτόμενοι τα εξωτερικά ιατρεία.

Υπάρχουν κάποια στοιχεία που αποδεικνύουν ότι μια υποτροπή βελτιώνεται εάν ο ασθενής υποβληθεί και σε

αγωγή αποκατάστασης, και όχι μόνο με στεροειδή²². Η αποκατάσταση μπορεί να συνδυάζει πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις της ΣΚΠ, συμπεριλαμβανομένης της φυσιοθεραπείας, εργοθεραπείας, διατροφικών συμβουλών και υπηρεσιών απασχόλησης. Οι υποτροπές μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγές στη θεραπεία, όπως για παράδειγμα τη διακοπή του DMT.

Οι παρενέργειες της θεραπείας με στεροειδή είναι:

Δεν παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς παρενέργειες όταν λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή για μια υποτροπή. Ωστόσο, σε μία μελέτη 55 ασθενών που είχαν λάβει υψηλή δόση στεροειδών, το 53% εμφάνισε παρενέργειες.

Οι παρενέργειες από τη θεραπεία με στεροειδή περιλαμβάνουν:

- Επιδράσεις στην γαστρεντερική οδό και φούσκωμα
- Αλλαγή στις συνήθειες του ύπνου / αϋπνία
- Αλλαγή της διάθεσης /φόβος, μανία και κατάθλιψη
- Γενική αδιαθεσία
- Μεταλλική γεύση στο στόμα (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση)
- Σύγχυση
- Κατακράτηση υγρών

Άλλες, λιγότερο συχνές, εκδηλώσεις περιλαμβάνουν:

- Υπεργλυκαιμία
- Ακμή
- Παροδική ερυθρότητα του προσώπου
- Λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Οίδημα των αστραγάλων και αύξηση βάρους
- Λοιμώξεις

Μακροπρόθεσμες επιδράσεις στην οστική πυκνότητα μπορεί να συμβούν, αλλά αυτό αποτελεί μικρότερη ανησυχία στην περίπτωση βραχυχρόνιας θεραπείας²⁴. Για ορισμένους ασθενείς με ΣΚΠ αντενδίκνυται η υψηλή δόση στεροειδών (για παράδειγμα, για όσους έχουν διαβήτη τύπου 1, χρόνιες λοιμώξεις όπως φυματίωση, σοβαρή υπέρταση, ιστορικό ψύχωσης/ μανίας). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ενδείκνυται η εναλλακτική διαχείριση των υποτροπών.

Ακόμη και αν η θεραπεία με κορτικοστεροειδή χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία των υποτροπών, υπάρχουν σχετικά λίγα στοιχεία σχετικά με το πώς οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την αποτελεσματικότητα και τη συνολική αξία αυτής της προσέγγισης. Τα αποτελέσματα μιας νέας έρευνας με 4500 ασθενείς με ΣΚΠ διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τις υποτροπές αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα από εκείνους οι οποίοι απλά παρακολουθούνται. Ωστόσο, το 34% των ασθενών αισθάνονται ότι τα συμπτώματά τους μετά από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι χειρότερα από ό,τι ήταν πριν από την υποτροπή και ότι η θεραπεία δεν είχε καμία επίδραση ή δεν επιδείνωσε τα συμπτώματα²⁵.

Πλασμαφαίρεση

Άλλες θεραπευτικές επιλογές που χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση, επίσης γνωστή ως θεραπευτική πλασμαφαίρεση, είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει τον διαχωρισμό του αίματος, με ανταλλαγή του πλάσματος (συνήθως με πλάσμα ενός δότη ή με διάλυμα αλβουμίνης), και επιστροφή των άλλων συστατικών, κυρίως ερυθρών αιμοσφαιρίων, στον ασθενή. Συνήθως προορίζεται για τους ασθενείς που δεν μπορούν να έχουν πλήρη αποκατάσταση με άλλες θεραπείες. Πρόσφατα επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι πιθανώς αποτελεσματική ως συμπληρωματική θεραπεία και ενδεχομένως

αποτελεσματική σε εξάρσεις που δεν ανταποκρίνονται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών²⁶.

2.4.6 Ο ρόλος του Νοσηλευτή ΣΚΠ

Μόνο αν οι υποτροπές περιγράφονται, καταγράφονται και αξιολογούνται με ακρίβεια μπορούν οι ασθενείς να είναι βέβαιοι για τη λήψη της σωστής θεραπείας, με βάση τα χαρακτηριστικά της νόσου τα οποία οι ίδιοι βιώνουν.

Οι Νοσηλευτές ΣΚΠ είναι όλο και πιο ενεργοί στη φροντίδα των υποτροπών, και στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει αναπτυχθεί μια νοσηλευτική υπηρεσία αντιμετώπισης υποτροπών. Η ανάπτυξη της επιταχύνθηκε καθώς τα δια του στόματος στεροειδή (τα οποία μπορούν να συνταγογραφηθούν και από μη-ιατρούς, όπως οι Νοσηλευτές ΣΚΠ) έχουν θεωρηθεί ότι έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με την IV μεθυλοπρεδνιζολόνη και υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης από τους ασθενείς²⁷. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη πρωτογενούς έρευνας που να υποστηρίζει ή να αντικρούει το ρόλο των Νοσηλευτών ΣΚΠ στη διαχείριση των υποτροπών.

Μέρος του ρόλου του νοσηλευτή ΣΚΠ περιλαμβάνει τη σωστή αναγνώριση της υποτροπής, τη σωστή αξιολόγηση της και την εφαρμογή της κατάλληλης παρέμβασης²⁸. Για να γίνει αυτό πιο αποτελεσματικά, υπάρχει ανάγκη οι Νοσηλευτές να είναι σαφείς όσον αφορά στον ορισμό μιας υποτροπής. Αυτό δεν επικεντρώνεται μόνο στα αντικειμενικώς παρατηρούμενα γεγονότα, αλλά και στο ότι πρόκειται για μια «αναφερόμενη από τον ασθενή εκδήλωση». Εάν ο ασθενής αναφέρει ότι η υποτροπή τον καθιστά δυσλειτουργικό και δηλώνει ότι αυτό ισχύει, τότε οι νοσηλευτές οφείλουν να χρησιμοποιήσουν αυτή τη δήλωση για να σχηματίσουν το πλάνο διαχείρισης της υποτροπής.

Είναι σημαντικό οι Νοσηλευτές ΣΚΠ να μπορούν να επικοινωνούν αποτελεσματικά με τον ασθενή, ώστε να οικοδομηθεί ένα αξιόπιστο κλινικό ιστορικό της υποτροπής²⁹. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν ο ασθενής βιώνει γνωστική δυσλειτουργία ή κατάθλιψη, και ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα χρειαστεί να δαπανήσει πολύ χρόνο στη μελέτη του ιστορικού των συμπτωμάτων και στη διατήρηση του ασθενούς επικεντρωμένου στην απαιτούμενη αξιολόγηση. Η έλλειψη έρευνας για την καθοδήγηση της νοσηλευτικής πρακτικής έχει οδηγήσει σε μια εξάρτηση από ομάδες εμπειρογνομόνων, για τον καθορισμό των βασικών πρακτικών πτυχών της διαχείρισης της υποτροπής, όπως η εργασία των Perrin Ross et al (2012), οι οποίοι σχεδίασαν το «Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υποτροπών στην ΣΚΠ (ARMS)», το οποίο έχει όλο και μεγαλύτερη αναγνώριση¹⁰.

Ένας βασικός ρόλος του Νοσηλευτή στη διαχείριση μιας υποτροπής είναι η ενημέρωση των ασθενών για τις πιθανές παρενέργειες της θεραπείας με στεροειδή. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα πρέπει επίσης να είναι έτοιμος να διαχειριστεί πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση σχετικά με τους λόγους για τους οποίους θα μπορούσαν να **μην** χρησιμοποιηθούν στεροειδή, ακόμη και αν ο ασθενής πιστεύει ότι βιώνει μια υποτροπή. Θα πρέπει επίσης να ενημερώνει τον ασθενή ότι είτε γίνει λήψη στεροειδών είτε όχι, το αποτέλεσμα θα είναι το ίδιο. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τον ψυχολογικό αντίκτυπο του «φαύλου κύκλου» πένθους, απώλειας και άγχους, και το κοινωνικο-οικονομικό βάρος της υποτροπής.



Ένας σημαντικός ρόλος του Νοσηλευτή στη διαχείριση των Υποτροπών είναι η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας με στεροειδή.



2.5 Περίληψη

- Η διαχείριση των οξέων υποτροπών επικεντρώνεται στην έναρξη μιας θεραπείας που θα αντιμετωπίζει τα συμπτώματα ανάλογα με την αναγκαιότητα.
- Αυτή η διαδικασία μπορεί να περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, ή, σε περίπτωση οξέων υποτροπών/ επιδεινώσεων, θεραπεία με μεγάλες δόσεις στεροειδών (ενδοφλέβια ή δια του στόματος).



Θέματα Μάθησης:

Πως μπορείτε να βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής σας (και οι εξωτερικοί ασθενείς) που υποφέρουν από υποτροπή λαμβάνουν την κατάλληλη υποστήριξη, πέρα από τη θεραπεία με στεροειδή;

Οι επαναλαμβανόμενες υποτροπές μπορεί να ένας φαύλος κύκλος πένθους, απώλειας και άγχους. Πώς θα υποστηρίξετε έναν ασθενή που μπορεί να αντιμετωπίζει αυτά τα συναισθήματα;

3 Πρόληψη των Υποτροπών και της Εξέλιξης της Νόσου: οι DMT

3.1 Μαθησιακοί Στόχοι



Σε αυτή η ενότητα θα διερευνηθούν οι αρχές των τροποποιητικών της νόσου θεραπειών (DMT) και οι διαθέσιμες θεραπείες όσον αφορά την ασφάλεια/ ανεκτικότητα, την αποτελεσματικότητα και το ρόλο του νοσηλευτή, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μετά τη μελέτη της υπο-ενότητας, θα είστε σε θέση να:

- Αναφέρετε συνοπτικά τις DMT που χρησιμοποιούνται συνήθως για τα άτομα με ΣΚΠ
- Να κάνετε διάκριση μεταξύ ανοσοτροποποιητικών και ανοσοκατασταλτικών
- Εξηγήσετε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας
- Εξερευνήσετε το ρόλο του Νοσηλευτή ΣΚΠ στην ενθάρρυνση της συνέπειας/ συμμόρφωσης
- Συνοψίσετε τις παρενέργειες της θεραπείας.

3.2 Τύποι των DMT: Ανοσοτροποποιητικά και ανοσοκατασταλτικά

Όπως περιγράφεται στην Ενότητα 1: Κατανοώντας τη ΣΚΠ, η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας είναι μια πολύπλοκη ασθένεια. Ωστόσο, η τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT) είναι τώρα ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης για τα άτομα με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, με τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών να έχουν υποβληθεί σε DMT. Η υποδόρια ιντερφερόνη β-1α και η οξική γλατιραμέρη είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα DMT. Κατά σειρά σπουδαιότητας, τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή των συγκεκριμένων DMT, όπως αναφέρθηκαν από τους νευρολόγους, είναι η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα, η προτίμηση του ασθενούς, και ο βαθμός ευκολίας³⁰

Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα των DMT έχει δύο σημαντικές συνέπειες. Πρώτον, δίνεται μεγαλύτερη σημασία στην εμφάνιση της υποτροπής, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της αρχικής θεραπείας, λόγω της δυνατότητας κλιμάκωσης της θεραπείας. Δεύτερον, έχει καταστεί δυνατή μια προσέγγιση μηδενικής ανοχής στις υποτροπές, η οποία οδηγεί στην έννοια «Καμία Ενεργότητα Νόσου» (NEDA), η οποία ορίζεται από την απουσία υποτροπών, απουσία εξέλιξης της αναπηρίας, ή εμφάνισης νέων βλαβών στη μαγνητική τομογραφία. Οι νευρολόγοι είναι διχασμένοι στη γνώμη τους σχετικά με την NEDA, και ως εκ τούτου ο βαθμός ανοχής στη φλεγμονώδη δραστηριότητα ποικίλει από χώρα σε χώρα.

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι άνθρωποι με ΣΚΠ χρειάζονται θεραπεία των υφιστάμενων ή των αναδυόμενων συμπτωμάτων (βλέπε ενότητα Διαχείριση Συμπτωμάτων), η θεραπεία DMT χρησιμοποιείται για να μειώσει τα ποσοστά υποτροπής της ΣΚΠ και σωρευτικά την αναπηρία. Επιπλέον, η θεραπεία DMT μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένους ασθενείς με SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση και αλληλοκαλυπτόμενες υποτροπές (π.χ. INFβ-1β) ή με ραγδαία επιδεινούμενη SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση ή PRMS (π.χ. μιτοξαντρόνη).



Οι DMT χρησιμοποιούνται για τη μείωση του ποσοστού των υποτροπών και των σωρευτικών αναπηριών στη ΣΚΠ.

Νέα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η έγκαιρη παρέμβαση, για παράδειγμα με ιντερφερόνη βήτα ή γλατιραμέρη σε ασθενείς με CIS, μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της κλινικά επιβεβαιωμένης ΣΚΠ^{31,32}.

Οι καθιερωμένες θεραπείες χορηγούνται παρεντερικά. Ο ασθενής μπορεί να κάνει αυτό-χορήγηση (π.χ. ιντερφερόνη βήτα, οξική γλατιραμέρη), ή μπορεί να του χορηγούνται από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης (π.χ. natalizumab). Ωστόσο, οι νεότερες θεραπείες, κυρίως η φινγκολιμόδη, η τεριφλουνομίδη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας χορηγούνται δια του στόματος.

Η έγκαιρη χορήγηση DMT περιλαμβάνει συμβατικά ανοσοκατασταλτικά που μειώνουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας έτσι τις αυτοάνοσες επιδράσεις, στις οποίες βασίζεται η παθογένεση της ΣΚΠ.

Ωστόσο, μια τέτοια θεραπεία μειώνει επίσης την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αντιδρά σε ξένα αντιγόνα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και, ενδεχομένως, σε κάποιες κακοήθειες³³.



Τα ανοσοκατασταλτικά μειώνουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας έτσι τις αυτοάνοσες επιδράσεις στις οποίες βασίζεται η παθογένεση της ΣΚΠ.

Αν και η αξιολογήση μερικών συμβατικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για την ΣΚΠ συνεχίζεται, και η μιτοξαντρόνη (υπο-ενότητα 3.9) έχει ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα, υπήρξε έμφαση στο ρόλο των ανοσοτροποποιητικών ως DMT. Οι ανοσορυθμιστές δρουν καταστέλλοντας συγκεκριμένα στάδια της αυτοάνοσης απόκρισης, και σε ιδανική περίπτωση, επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να λειτουργεί κατά των ξένων αντιγόνων.



Οι ανοσορυθμιστές δρουν καταστέλλοντας συγκεκριμένα στάδια της αυτοάνοσης απόκρισης και επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να λειτουργεί κατά των ξένων αντιγόνων.

Επί του παρόντος, οι εγκεκριμένες θεραπείες τροποποίησης της νόσου περιλαμβάνουν ιντερφερόνη βήτα, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη βήτα-1α, οξική γλατιραμέρη, και ναταλιζουμάμπη, καθώς και τις νεότερες θεραπείες με φινγκολιμόδη, τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα και αλεμτουζουμάμπη.

Μια άλλη σημαντική έννοια είναι αυτή της αναστρεψιμότητας της επίδρασης των DMT. Πολλά ανοσοτροποποιητικά έχουν δραστηριότητα μόνο όταν το φάρμακο είναι παρόν στο σώμα. Αυτό σημαίνει ότι μόλις το DMT διακοπεί, και τα επίπεδα πέσουν κάτω από τα ενεργά, χάνονται τα αποτελέσματα επί του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε αντίθεση, στις θεραπείες με μη αναστρέψιμο αποτέλεσμα (για παράδειγμα, ανοσοκατασταλτική θεραπεία η οποία αναστέλλει τη σύνθεση των λεμφοκυττάρων) απαιτείται όχι μόνο οι συγκεντρώσεις φαρμάκου να πέσουν κάτω από τα θεραπευτικά επίπεδα, αλλά επίσης και το ανοσοποιητικό σύστημα να αποκατασταθεί (στο παραπάνω παράδειγμα, μέσω της παραγωγής νέων λεμφοκυττάρων) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Υποθετικό μοντέλο αποκατάστασης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Η σημασία της αναστρεψιμότητας

Για τις DMT οι οποίες είναι μη αναστρέψιμες, δεν είναι μόνο απαραίτητο να περιμένουμε τα επίπεδα του φαρμάκου να είναι «υποθεραπευτικά», αλλά και τη φυσική ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. παραγωγή νέων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος). Για τις αναστρέψιμες DMT, οι επιδράσεις χάνονται μόλις το φάρμακο «ξεπλυθεί» (Σχήμα 1). Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις κατά την εναλλαγή σε, ή από, τα εγκεκριμένα DMT σήμερα (με βάση τις συστάσεις του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων). Συμπληρωματικές πληροφορίες και συμβουλές μπορούν να διατεθούν από τις σχετικές φαρμακευτικές εταιρείες. Επιπλέον, τα επιμέρους κέντρα μπορεί να έχουν τα δικά τους πρωτόκολλα θεραπείας. Αυτό μπορεί να έχει συνέπειες για τις συστάσεις που γίνονται όταν οι ασθενείς αλλάζουν DMT.

Προϊόν	Μετάβαση προς	Μετάβαση από	Βιβλιογραφία
Ιντερφερόνη Βήτα	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις	Δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο και η «διακοπή φαρμάκου» κατά τη μετάβαση σε άλλο παράγοντα συνήθως δεν θεωρείται απαραίτητη, εκτός εάν υπάρχουν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από την έναρξη μιας νέας θεραπείας (π.χ. ουδετεροπενία)	SmPC pentru Gilenya și Tysabri ^{34,35} Comunicare personală – Biogen Idec UK
Οξική γλατιραμέρη (Glatiramer acetate GA)	Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις	Δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο και η «διακοπή φαρμάκου» κατά τη μετάβαση σε άλλο παράγοντα συνήθως δεν θεωρείται απαραίτητη, εκτός εάν υπάρχουν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από την έναρξη μιας νέας θεραπείας (π.χ. ουδετεροπενία)	SmPC ³⁴

Φινγκολιμόδη	Οι ασθενείς μπορούν να περάσουν κατευθείαν από την IFNβ ή την οξική γλατιραμέρη υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ουδετεροπενία). Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής του natalizumab και του κινδύνου ταυτόχρονων ανοσολογικών αποτελεσμάτων για μέχρι 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της νταλιζουμάμπης, απαιτείται προσοχή κατά τη μετάβαση των ασθενών από τη νταλιζουμάμπη. Προσοχή κατά τη μετάβαση από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για την αποφυγή πρόσθετων ανοσοκατασταλτικών αποτελεσμάτων.	Κατά τη διακοπή της φινγκολιμόδης, ένα χρονικό διάστημα δύο μηνών χωρίς θεραπεία είναι απαραίτητο πριν από την έναρξη άλλων θεραπειών. Οι μετρήσεις των λεμφοκυττάρων επιστρέφουν σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας.	SmPC ³⁴
Ναταλιζουμάμπη (natalizumab)	Οι ασθενείς μπορούν να περάσουν κατευθείαν από την IFNβ ή την οξική γλατιραμέρη υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν σημεία σχετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ουδετεροπενία).	Η διάρκεια της επίδρασης (π.χ. αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα) επιμένει για 12 εβδομάδες από την τελευταία δόση. Αν και ο συνδυασμός νταλιζουμάμπης με IFNβ και	SmPC ³⁵
	Επιβεβαιώστε ότι δεν υπάρχει ανοσοκαταστολή σε ασθενείς που έχουν λάβει ανοσοκατασταλτικά με παρατεταμένη επίδραση (π.χ. μιτοξαντρόνη, αζαθειοπρίνη)	GA δεν αποδείχθηκε επικίνδυνος, η χρήση ενός ανοσοκατασταλτικού κατά τη διάρκεια αυτής της «ξέπλυσης» του φαρμάκου, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά, λόγω του κινδύνου των αθροιστικών επιδράσεων.	

Πίνακας 1: Προτεινόμενα πρωτόκολλα για τη μετάβαση από και προς εγκεκριμένες DMT σήμερα (με βάση τις συστάσεις EMEA, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά). Συγκεκριμένα κέντρα μπορούν να κάνουν τις δικές τους προτάσεις

Οι ασθενείς με ενεργή ΣΚΠ που μεταβαίνουν σε φινγκολιμόδη ή νταλιζουμάμπη από άλλες DMT είναι πιθανό να εμφανίσουν ελάττωση στη συχνότητα χρήσης των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης. Από τους ασθενείς που άλλαξαν θεραπεία σε φινγκολιμόδη, το 68% παρέμεινε ελεύθερο υποτροπών. Αυτό συγκρίνεται με το 69% των ασθενών που άλλαξαν θεραπεία σε νταλιζουμάμπη. Οι ομάδες σημείωσαν, επίσης, παρόμοια ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο και χρήσης κορτικοστεροειδών, με σημαντική μείωση σε σχέση με το έτος πριν από την αλλαγή ($p < 0,01$).³⁶

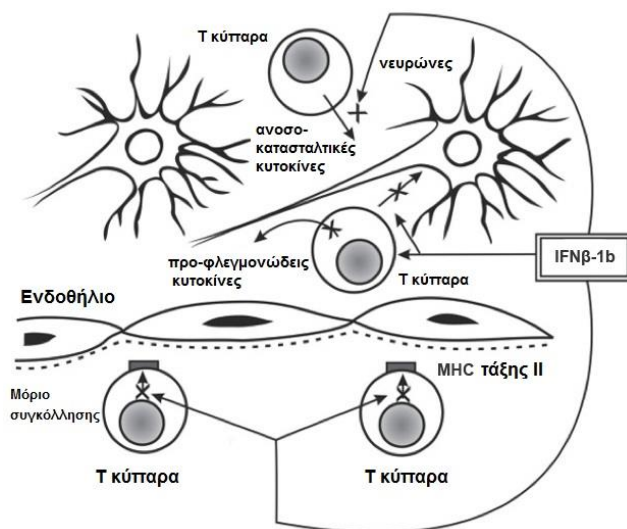
3.3 Ο Μηχανισμός δράσης των DMT

Κατανοώντας το μηχανισμό δράσης των DMT, είναι επίσης δυνατό να κατανοήσουμε και τα πιθανά αποτελέσματά τους. Οι θεραπείες για τη ΣΚΠ έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης (συνοψίζονται στον Πίνακα 2).

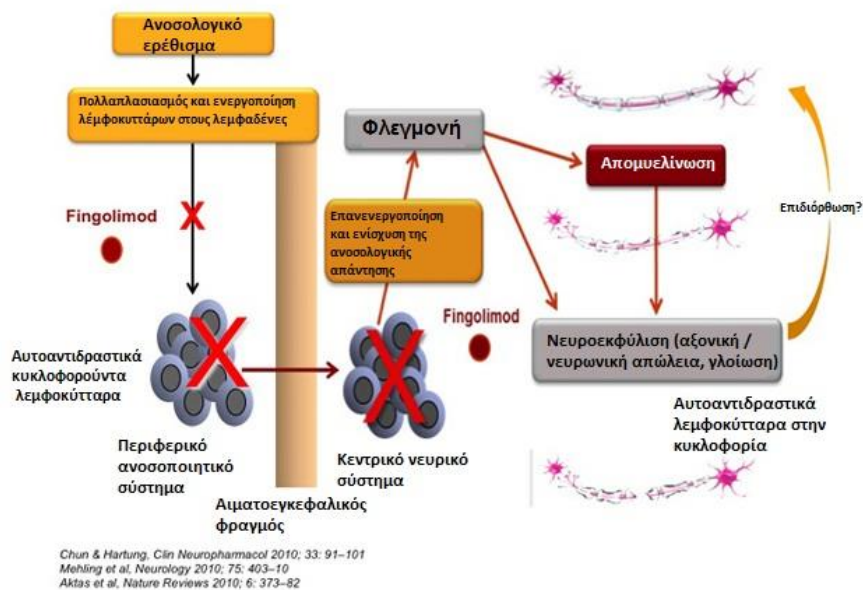
Θεραπεία	Ανοσοτροποποιητικό ή Ανοσοκατασταλτικό	Περιγραφή Μηχανισμού Δράσης
Ιντερφερόνη βήτα (1α και 1β) (Σχήμα 2)	Ανοσοτροποποιητικό	Ιντερφερόνη τύπου Ι με αντι-ϊικές και αντι φλεγμονώδεις ιδιότητες. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και μειώνει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα φλεγμονώδη κύτταρα ³⁷ .
Οξική Γλατιραμέρη	Ανοσοτροποποιητικό	Μετακινεί τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα από τον Th1 φαινότυπο προς μια επικράτηση του φαινότυπου Th2. Μεταβάλλει τα σήματα μέσω του υποδοχέα των Τ κυττάρων ³⁸
Φινγκολιμόδη (Σχήμα 3)	Εκλεκτικό ανοσοκατασταλτικό	Αναστέλλει την μετανάστευση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P). Η S1P συνδέεται με τους υποδοχείς S1P στα λεμφοκύτταρα, δίνοντάς τους σήμα να βγουν από τους λεμφαδένες και να μπουν στην κυκλοφορία ³⁹ . Η S1P ρυθμίζει επίσης ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες, όπως η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός ⁴⁰ Η φινγκολιμόδη δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα S1P, εμποδίζοντας τη δέσμευση του S1P, αποτρέποντας τα λεμφοκύτταρα από το να μεταναστεύσουν από τους λεμφαδένες. Αυτά τα λεμφοκύτταρα μπορούν και εξακολουθούν να αντιδρούν σε συστηματική λοίμωξη. ⁴¹⁻⁴⁴
Ναταλιζουμάμπη	Εκλεκτικό ανοσοκατασταλτικό	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4β1 ιντεγκρίνης, μιας πρωτεΐνης που βρίσκεται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Οι ιντεγκρίνες α4β1 αλληλεπιδρούν με το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) που επιτρέπει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο Η ναταλιζουμάμπη εμποδίζει τη μετανάστευση των φλεγμονωδών λεμφοκυττάρων διαμέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μέσα στο ΚΝΣ

Μιτοξανδρόνη	Ανοσοκατασταλτικό	Αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση των κυττάρων T και των μακροφάγων, εμποδίζοντας την αντιγραφή αυτών των κυττάρων. Μειώνει τις Th1 προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εμποδίζει την αντιγονοπαρουσίαση. ⁴⁶
Τεριφλουνομίδη	Ανοσοτροποποιητικό	Αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση. Έχει κυτταροστατική επίδραση στον πολλαπλασιασμό T και B κυττάρων. Μειώνει την παραγωγή κυτοκίνης. Παρεμβαίνει στην αλληλεπίδραση μεταξύ των T κυττάρων και των αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων (APC) ⁴⁷
Αλεμτουζουμάμπη	Ανοσοκατασταλτικό	Εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που κατευθύνεται εναντίον του αντιγόνου CD52 που εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια των T και B λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, μακροφάγων, ηωσινόφιλων, και, αλλά όχι των βλαστικών κυττάρων. Εξαλείφει τα κύτταρα που φέρουν το αντιγόνο στόχο, οδηγώντας σε ταχεία απομάκρυνση των T κυττάρων από το αίμα, τον μυελό των οστών, και τα όργανα. Ετσι, η δέσμευση του CD52 εξαντλεί τα κύτταρα-στόχους και οδηγεί σε μεγαλύτερης διάρκειας ανοσοκαταστολή ⁴⁸
Φουμαρικός Διμεθυλεστεράς (BG 12)		Ο ακριβής τρόπος δράσης είναι ακόμα ασαφής. Πειράματα in vitro δείχνουν: Αλλαγή της απάντησης των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων από Th1 σε φαινότυπο Th2 ⁴⁹ . Ρυθμίζει το οξειδωτικό στρες ⁵⁰⁻⁵² . Αναστέλλει τη συσσώρευση λευκοκυττάρων ⁵³ . Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το BG-12 θα μπορούσε να έχει διπλή νευροπροστατευτική και αντι-φλεγμονώδη δράση

Πίνακας 2: Μηχανισμός δράσης των εγκεκριμένων DTM



Σχήμα 2 – Μηχανισμός δράσης της Ιντερφερόνης βήτα-1β



Σχήμα 3 – Αλληλεπίδραση της φινγκολιμόδης με βασικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθολογία της ΣΚΠ



Πώς , και πότε θα εξηγούσατε τους κινδύνους και τα οφέλη των DMT σε κάποιον που πρόκειται να λάβει μια απόφαση σχετικά με τη θεραπεία του;

Προσπαθώ να εξηγήσω τα οφέλη και τους κινδύνους των DMT σε χρόνο κατά τον οποίο το άτομο με ΣΚΠ είναι σε θέση να ακούσει και να απορροφήσει τις πληροφορίες, δεν είναι κουρασμένο, και έχει κάποιον μαζί του/της.

Προς υποστήριξη των πληροφοριών που του δίνω, συχνά περιγράφω το μηχανισμό δράσης, για παράδειγμα χρησιμοποιώντας ένα εργαλείο που παρέχεται από την εταιρεία που παρασκευάζει το συγκεκριμένο φάρμακο. Οι περισσότερες εταιρείες παρέχουν αυτά τα εργαλεία και ο Νοσηλευτής μπορεί να χρησιμοποιήσει το εργαλείο που είναι πιο ελκυστικό σε εκείνον.

Προσπαθώ επίσης να παρέχω στο άτομο με ΣΚΠ έντυπο υλικό και πληροφορίες για να υποστηρίξω οποιεσδήποτε συνομιλίες είχαμε για την DMT, το οποίο μπορούν να πάρουν μαζί τους. Αυτό το υλικό θα πρέπει επίσης να περιέχει πληροφορίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμάκου, την οδό και τη συχνότητα χορήγησης, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και πώς αυτές παρακολουθούνται. Οι εταιρείες συχνά παρέχουν ενημερωτικό υλικό το οποίο μπορεί να δοθεί στον ασθενή.

Με ποιο τρόπο θα ελέγξετε την κατανόηση και την ικανότητά τους να λάβουν μια καλή για όλους απόφαση σχετικά με τη θεραπεία;

Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ πρέπει να εξασφαλίσει ότι το άτομο με ΣΚΠ κατανοεί τις παρεχόμενες πληροφορίες, ότι έχει πλήρη επίγνωση των πιθανών αρνητικών επιπτώσεων και τι πρέπει να κάνει αν αυτές συμβούν. Είναι πάντα χρήσιμο να συνοδεύονται από κάποιο πρόσωπο στις συνεδριάσεις

διαβούλευσης/ενημέρωσης. Ο ρυθμός και το χρονοδιάγραμμα της διαδικασίας παροχής πληροφοριών είναι πολύ σημαντικά - προσπαθήστε να μην επιβαρύνετε το άτομο με πάρα πολλές πληροφορίες, καθώς αυτό θα έχει αντίκτυπο στο κατά πόσο είναι σε θέση να τις επεξεργαστεί και να τις κατανοήσει. Ο Νοσηλευτής μπορεί να εξακριβώσει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει ζητώντας του να επαναλάβει τις πληροφορίες. Ο Νοσηλευτής μπορεί επίσης να επιβεβαιώσει την κατανόηση των πληροφοριών σε επόμενο ραντεβού. Με αυτό τον τρόπο, το άτομο με ΣΚΠ μπορεί να διαβάσει τα φυλλάδια, να αφομοιώσει τις πληροφορίες και να λάβει τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με τη θεραπεία.

Ένας αριθμός δοκιμαστικών θεραπειών με νέους μηχανισμούς δράσης είναι επίσης υπό έρευνα.

Δοκιμαστικές θεραπείες

Θεραπεία	Μηχανισμός Δράσης
Daclizumab	Μπλοκάρει την περιοχή σύνδεσης IL-2 (CD25) της άλφα-αλυσίδας του υποδοχέα IL 2 Ο υποδοχέας IL-2 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων
Laquinimod	Ενδεχομένως ρυθμίζει την ισορροπία Th 1 και 2 των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων και την επαγωγή του μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα β Μπορεί να προκαλέσει μια προς τα κάτω ρύθμιση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας II, των χημοκινών των T-κυττάρων στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος και μείωση των απαντήσεων Th17 Μείωση των περιφερικών μονοκυττάρων ⁵⁴
Rituximab	Μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει και μειώνει εκλεκτικά το CD20, ένα αντιγόνο που υπάρχει στα προδρομικά B κύτταρα και στα ώριμα B κύτταρα, αλλά όχι στα κύτταρα πλάσματος που παράγουν αντισώματα ή τα βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών Μειώνει τα κυκλοφορούντα B κύτταρα ⁴⁸
Siponimod	Από το στόματος, εκλεκτικός ρυθμιστής των υποτύπων 1 και 5 του υποδοχέα της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P), (S1P1, 5R τροποποιητής) με σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής, που οδηγεί σε σχετικά ταχεία έκπλυση (6 ημέρες). Η σύντομη ημίσεια ζωή επιτρέπει την ταχεία αποκατάσταση του αριθμού των λεμφοκυττάρων μετά τη διακοπή της αγωγής
Ocrelizumab	Εξανθρωπισμένο, ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τα B λεμφοκύτταρα που εκφράζουν το CD20. Έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα και οδηγεί σε μείωση της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, παρόμοια με το rituximab

<p>Ofatumumab</p>	<p>Εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα Τύπου Ι, (IgG 1) έναντι ενός νέου επιτόπου του CD20 στα Β λεμφοκύτταρα. Πιστεύεται ότι μεσολαβεί στη λύση των Β κυττάρων με κυτταροτοξικότητα διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα ή εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Στοιχεύει έναν επίτοπο CD20 διαφορετικό από εκείνο που στοχεύεται από το rituximab, με τη δέσμευση μικρών και μεγάλων εξωκυττάρων βρόχων του αντιγόνου επιφανείας CD20.</p>
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Πίνακας 2s: DMT υπό δοκιμή για τη ΣΚΠ

3.4 Ο ρόλος του Νοσηλευτή ΣΚΠ στην υποστήριξη των ασθενών που λαμβάνουν DMT: Γενικές Έννοιες

3.4.1 Ο ρόλος του Νοσηλευτή ΣΚΠ στην προώθηση της συνέπειας και της συμμόρφωσης στη θεραπεία

Οι ασθενείς που δεν ακολουθούν τις τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) όπως ακριβώς πρέπει, μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το μέλλον της υγείας τους και να αυξήσουν τον κίνδυνο για περισσότερες υποτροπές, δυνητικά οδηγούνται σε αναπηρία και μακροπρόθεσμα σε αυξημένες ανάγκες φροντίδας. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι περίπου το ήμισυ των ασθενών με ΣΚΠ διέκοψαν την DMT τους εντός 2 ετών από την έναρξη των φαρμάκων⁵⁵. Επιπλέον, μια μελέτη του 2010, χρησιμοποιώντας αντικειμενικές μεθόδους μέτρησης, διαπίστωσε ότι περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών με ΣΚΠ παρέλειψε πάνω από το 20% των προγραμματισμένων δόσεων τους⁵⁶. Οι λόγοι που σχετίζονται με αυτό περιλαμβάνουν την απρόβλεπτη πορεία της νόσου, τη σωματική αναπηρία, τα συναισθήματα απελπισίας και νοητικής έκπτωσης, καθώς και το γεγονός ότι οι DMT δεν παράγουν άμεσα αποτελέσματα.

Πρόσφατα υπήρξε μια μετατόπιση από τον πατερναλιστικό ιατρό που απαιτεί συνέπεια του ασθενή στην τήρηση του συνταγογραφημένου σχήματος προς το μοντέλο μιας σχέσης με τον ασθενή που απαιτεί ενημέρωση για να λάβει τεκμηριωμένη απόφαση για το αν θα ξεκινήσει μια πορεία φαρμακευτικής αγωγής (Συναίνεση). Συναίνεση είναι η αμοιβαία κατανόηση μεταξύ του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης και του ασθενή σε σχέση με ένα σχήμα θεραπείας, και σημαίνει ότι ο ασθενής συνεργάζεται ενεργά και πρόθυμα με τον κλινικό ιατρό, και αναλαμβάνει την ευθύνη για την υγεία του. Ο ενημερωμένος ασθενής μπορεί να καταλάβει τα οφέλη ή τους κινδύνους που μπορεί να έρχονται σε σύγκρουση με τις πεποιθήσεις και τις στάσεις του, ή όχι.

Η συμμόρφωση / συναίνεση του ασθενή που υπόκειται σε DMT είναι ένα ζήτημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη την πορεία της νόσου. Επιπλέον, είναι ζωτικής σημασίας οι ασθενείς που λαμβάνουν δια του στόματος θεραπεία να μην υποτιμούν την ασθένεια και τη θεραπεία τους. Θα πρέπει να γνωρίζουν τη σημασία της συμμόρφωσης / συναίνεσης και την ανάγκη να παίρνουν την DMT τους στα «σοβαρά».



Ο ασθενής ΣΚΠ πρέπει να είναι σε θέση να κατανοεί και να αναγνωρίζει τη σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία και να εκτιμά τα πλεονεκτήματά της.

Επομένως, είναι σημαντικό ο Νοσηλευτής ΣΚΠ να είναι έτοιμος να εξηγήσει τις DMT στον ασθενή. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την εξήγηση του μηχανισμού δράσης ή των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (βλέπε παρακάτω υπο-εντότητες).

Το πρώτο στάδιο της προάσπισης της συμμόρφωσης είναι η παροχή πληροφοριών. Μια μελέτη δείχνει ότι λιγότερο από το 50% των ασθενών ήταν ικανοποιημένο με τις πληροφορίες που τους παρέχονται για τις παρενέργειες και τη διαχείριση των φαρμάκων τους⁵⁷. Πριν ο ασθενής αρχίσει την DMT, οι φορείς παροχής υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να ενημερώνουν τον ασθενή και την οικογένεια του για την πορεία της νόσου. Η ενημέρωση θα πρέπει να τονίζει τους στόχους για επιβράδυνση της εξέλιξης της αναπηρίας και μείωση της συχνότητας των υποτροπών της νόσου που εμφανίζονται σε μια μαγνητική τομογραφία. Με διορατική κατανόηση της εξέλιξης της νόσου, ο ασθενής είναι σε καλύτερη θέση να λάβει αποφάσεις για τη θεραπεία του και να έχει πιο ρεαλιστικές προσδοκίες από αυτή.

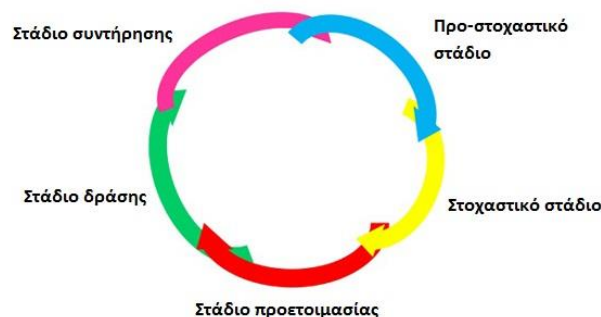
Η απόφαση για έναρξη της DMT θα πρέπει να περιλαμβάνει μια συζήτηση των εγκεκριμένων επιλογών θεραπείας, τις οδούς και τα σχήματα χορήγησης, καθώς και τις πιθανές παρενέργειες. Η

ολοκληρωμένη ενημέρωση τόσο του ασθενούς όσο και των μελών της οικογένειάς του είναι απαραίτητη σε αυτό το στάδιο για την καλλιέργεια ρεαλιστικών προσδοκιών και τη συζήτηση των αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης⁵⁸.

Η ενημέρωση των ασθενών με ΣΚΠ είναι μια στρατηγική του Νοσηλευτή για να διευκολυνθεί η συμμόρφωση, μέσω της παροχής κατανοητών πληροφοριών, σχετικά με το πώς χορηγούνται τα φάρμακα, καθώς και για τα οφέλη και τις πιθανές παρενέργειες των θεραπειών. Πολλοί ασθενείς με χρόνιες ασθένειες έχουν αμφιβολίες για το φάρμακο και αυτή η αμφιβολία μπορεί να είναι ακόμα πιο έντονη όταν τα οφέλη δεν είναι σαφή ή είναι μακρινά και δεν έχουν άμεσα αποτελέσματα⁵⁹. Οι DMT συνταγογραφούνται σε ασθενείς με ΣΚΠ όταν βρίσκονται συχνά σε ύφεση, ασυμπτωματικούς και αμφίθυμους. Είναι σημαντικό να γίνεται σαφής ο τρόπος δράσης της μείωσης υποτροπών, ότι δεν υπάρχει άμεσο όφελος, και ότι τα οφέλη θα φανούν μόνο από τη μείωση των ποσοστών υποτροπής. Εάν οι ασθενείς δεν το κατανοήσουν αυτό, μπορεί να έχουν μη ρεαλιστικές προσδοκίες από τη θεραπεία, να τους είναι δύσκολο να αντιμετωπίσουν τις ποικίλες παρενέργειες και, συνεπώς, να διακόψουν τη θεραπεία.

Οι Munschauer και Weinstock-Guttman⁶⁰ δείχνουν ότι η χρήση ενός μετά-θεωρητικού μοντέλου αλλαγής ενθαρρύνει τη συνεχή χρήση των DMT. Το μοντέλο βασίζεται στην ιδέα ότι οι στάσεις και οι πεποιθήσεις ενός ατόμου είναι δυναμικές, και η συναίνεση με τη θεραπεία μπορεί να αλλάξει σε οποιοδήποτε στάδιο (Σχήμα 4). Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ μπορεί να παρέμβει σε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα στάδια παρέχοντας ατομικές πληροφορίες, προσαρμοσμένες στη στάση του ασθενούς:

- **Προ-στοχαστικό στάδιο:** Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ παρέχει πληροφορίες για να μπορέσει ο ασθενής να κατανοήσει την ασθένεια, ενθαρρύνοντας τον να εκφράσει οποιαδήποτε εκπαιδευτικά ή προσωπικά εμπόδια στη θεραπεία.
- **Στοχαστικό στάδιο:** Σε αυτό το στάδιο ο Νοσηλευτής ΣΚΠ παρέχει πληροφορίες που επιτρέπουν στον ασθενή να περιγράψει τη διαδικασία της DMT, καθώς και τα πιθανά οφέλη και τις παρενέργειες.
- **Στάδιο προετοιμασίας:** Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ μπορεί να αξιολογήσει τις ανάγκες ενημέρωσης του ατόμου και να σχεδιάσει ατομικές συνεδρίες ενημέρωσης με τη χρήση διδακτικών βοηθημάτων.
- **Στάδιο δράσης:** Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα πρέπει να επιβλέπει τον ασθενή σε μηνιαία διαστήματα (ή συχνότερα εάν απαιτείται) για τους πρώτους 3-6 μήνες για να αξιολογεί το πώς ο ασθενής αντιμετωπίζει τη νόσο, να παρακολουθεί τις τυχόν παρενέργειες και να εκτιμήσει το επίπεδο της τεχνικής του ατόμου στις ενέσεις.
- **Στάδιο συντήρησης:** Ο ασθενής θεωρείται συμμορφωμένος με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια των τακτικών 3-6 μηνιαίων συναντήσεων παρακολούθησης. Εδώ, ο Νοσηλευτής ΣΚΠ μπορεί να αξιολογήσει οποιαδήποτε προβλήματα που μπορεί να βιώνει το άτομο, τα οποία, εάν δεν ελεγχθούν, μπορεί να οδηγήσουν στη διακοπή της θεραπείας.



Σχήμα 4 Μοντέλο μετα-θεωρητικής αλλαγής που μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη της συνέπειας του ασθενούς⁶⁰

Υπάρχουν στιγμές που ένας ασθενής μπορεί να αποθαρρυνθεί από τη θεραπεία DMT για διάφορους λόγους, όπως δερματικών αντιδράσεων ή υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων που μοιάζουν με γρίπη. Είναι σημαντικό ο Νοσηλευτής ΣΚΠ να προσφέρει υποστήριξη σε αυτές τις στιγμές και να ενθαρρύνει τους ανθρώπους να παραμείνουν στη θεραπεία. Οι ασθενείς με χαμηλή αυτό-αποτελεσματικότητα θα επωφεληθούν από αυτή την εστιασμένη υποστήριξη. Μπορούν να ενθαρρυνθούν να τηρούν ημερήσιο ημερολόγιο, το οποίο μπορούν να συζητούν σε κάθε συνεδρία. Η υπογράμμιση τυχόν δυσάρεστων παρενεργειών ή προβλημάτων μπορεί να προσφέρει την αίσθηση δέσμευσης και ελέγχου. Η αίσθηση ότι έχουν τον έλεγχο της φαρμακευτικής αγωγής τους θα ενδυναμώσει περαιτέρω τους ασθενείς με ΣΚΠ και να επιτευχθεί η συναίνεση-συμμόρφωση.

Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο βοηθώντας τα άτομα με ΣΚΠ να λάβουν την DMT τους όπως προβλέπεται. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την εκπαίδευση στην αυτο-χορήγηση των ενέσεων και συμβουλές και υποστήριξη σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ μπορεί να περάσει χρόνο με τον ασθενή για να του δείξει την υποδόρια ή την ενδομυϊκή ένεση. Μία μελέτη υποδηλώνει ότι ο Νοσηλευτής ΣΚΠ μπορεί να περάσει έως και πέντε ώρες για την εκπαίδευση του ατόμου στις τεχνικές και τη διαχείριση των παρενεργειών της ένεσης, είτε στο σπίτι είτε στην κλινική⁶¹. Αυτό δίνει στον ασθενή την ευκαιρία να εξοικειωθεί με τη διαδικασία σε ένα χαλαρό περιβάλλον και να εξασκήσει την τεχνική. Επίσης, αυτό επιτρέπει στο νοσηλευτή να παρατηρήσει αν ο ασθενής παρουσιάζει οποιαδήποτε επιδεξιότητα ή γνωστικά προβλήματα που ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στη συνέπεια και την αυτό-χορήγηση της ένεσης. Οι νοσηλευτές ΣΚΠ διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στο να βοηθήσουν τους ασθενείς να παραμείνουν συνεπείς στη φαρμακευτική αγωγή τους, εάν αυτή λαμβάνεται δια του στόματος ή με ένεση, μέσω των καθιερωμένων στρατηγικών παρακολούθησης.

Μια πρόσφατη έρευνα που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ιρλανδία για την συνεπεία στη φαρμακευτική αγωγή σε υποδόρια ιντερφερόνη βήτα-1α, χρησιμοποιώντας μηχανισμό έγχυσης RebiSmart (®) οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η μέση συμμόρφωση για μια διάρκεια 24 μηνών ήταν 95%. Αυτή η υψηλή συμμόρφωση μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην ειδική στήριξη που απολάμβαναν οι ασθενείς και στην τακτική επαφή με το πρόγραμμα υποστήριξης των ασθενών MySupport⁶² (ένα πρόγραμμα που χρηματοδοτείται από τη φαρμακευτική βιομηχανία, που παρέχει υποστήριξη στους ασθενείς με ΣΚΠ, που λαμβάνουν IFN β-1α υποδορίως) καθώς και ενδυνάμωση των κινήτρων και εμφύχωση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για δύο χρόνια ή περισσότερο.⁶³ Ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα στήριξης, το οποίο εξασφαλίζει ένα νοσηλευτή σε κάθε ασθενή αλλά και πληροφοριακό υλικό, μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες των ασθενών με ΣΚΠ να συνεχίζουν να λαμβάνουν την θεραπεία.



Με ποιο τρόπο μπορεί να προωθηθεί η συνέπεια και η συμμόρφωση στη θεραπεία;

Ένα απλό σημείο εκκίνησης για την προώθηση της συμμόρφωσης είναι η ενημέρωση των ατόμων με ΣΚΠ σχετικά με την ανάγκη για θεραπεία, και ο καθορισμός ρεαλιστικών προσδοκιών. Η σωστή παροχή συμβουλών πριν από την έναρξη της θεραπείας μπορεί να αποτρέψει προβλήματα συμμόρφωσης στη συνέχεια.

Οι άνθρωποι με ΣΚΠ θα πρέπει να ενημερώνονται ότι τα διαθέσιμα μέσα μειώνουν τη συχνότητα των υποτροπών και παρόλο που δεν θεραπεύουν τη ΣΚΠ, μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση της λειτουργίας και της ποιότητας ζωής μέσω της μείωσης των υποτροπών και της καθυστέρησης της εξέλιξης της νόσου.

Επιπλέον, τα άτομα με ΣΚΠ που είναι σε ύφεση πρέπει να καταλάβουν ότι παρά το ότι δεν βιώνουν υποτροπές ή σημάδια εξέλιξης, η νόσος μπορεί να είναι ενεργή σε υποκλινικό επίπεδο και ως εκ

τούτου, η συνέχιση της θεραπείας είναι απαραίτητη για να βοηθήσει τη μείωση της επιβάρυνσης της νόσου.

Η ενημέρωση σχετικά με τις τεχνικές έγχυσης και για το τι μπορεί να αναμένεται λογικά από τη θεραπεία, και από την ίδια την ΣΚΠ, αποτελεί βασική στρατηγική για την επιτυχή διατήρηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και θα πρέπει να είναι μια συνεχής διαδικασία.

Επιπλέον, η αξία της θεραπευτικής αγωγής και η σημασία της συνέπειας πρέπει να τονίζονται επανειλημμένα. Η επιστράτευση της οικογένειας και των φίλων έτσι ώστε να είναι σε θέση να υποστηρίξουν το άτομο με ΣΚΠ είναι επίσης μια σημαντική στρατηγική. Κατά την προώθηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία ο Νοσηλευτής θα πρέπει να γνωρίζει τα ακόλουθα:

Οι δύο κύριοι λόγοι για τους οποίους οι άνθρωποι με ΣΚΠ διακόπτουν τη θεραπεία είναι οι παρενέργειες και η έλλειψη αποτελεσματικότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κάνουν τους ασθενείς να σταματήσουν νωρίτερα, σε σχέση με την έλλειψη αποτελεσματικότητας. Κανένας αξιόπιστος και ειδικός δείκτης δεν έχει βρεθεί για να προσδιοριστεί αν η θεραπεία με DMT ενεργεί με το καλύτερο δυνατό τρόπο για ένα άτομο με ΣΚΠ.

Μερικοί άνθρωποι υποθέτουν ότι η θεραπεία τους δεν λειτουργεί όταν τα συμπτώματα δεν υποχωρούν με τακτικές ενέσεις DMT ή όταν βιώνουν νέα συμπτώματα. Αυτή η έλλειψη αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μη ρεαλιστικών προσδοκιών από τη θεραπεία.

3.4.2 Ο ρόλος του Νοσηλευτή στη διαχείριση των παρενεργιών της θεραπείας

Οι παρενέργειες των φαρμάκων της ΣΚΠ μπορεί να επηρεάσουν τη συμμόρφωση στα προκαθορισμένα σχήματα θεραπείας, όταν οι ασθενείς δεν γνωρίζουν τις πιθανές παρενέργειες και δεν ξέρουν πώς να τις διαχειριστούν. Οι Νοσηλευτές έχουν θέση-κλειδί για την ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες και για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση τους. Συχνά οι ασθενείς είναι απρόθυμοι να αρχίσουν μια DMT λόγω του φόβου των πιθανών παρενεργιών που μπορεί να διαταράξουν την καθημερινή τους ζωή. Η καθυσύχασση των ασθενών σχετικά με τους πολλούς τρόπους που μπορούν να διαχειριστούν τις παρενέργειες είναι συχνά το πρώτο βήμα για να ξεκινήσουν τη θεραπεία.

Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ πρέπει να εξασφαλίσει ότι το άτομο με ΣΚΠ είναι πλήρως ενήμερο για όλες τις πιθανές παρενέργειες από τα φάρμακα και ότι γνωρίζει τι να κάνει όταν αυτές συμβούν. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με INFβ περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη. Λιγότερο συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν αιματολογικές διαταραχές, κατάθλιψη, υπέρταση, ναυτία και έμετο, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δερματικές αντιδράσεις και σπαστικότητα. Άλλες παρενέργειες συμβαίνουν πιο σπάνια και οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των διαφορετικών DMT, ενώ συστήνεται πάντα να ελέγχονται οι συνταγογραφικές πληροφορίες για κάθε φάρμακο

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την οξική γλατιραμέρη είναι ο πόνος και οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, και αυτό που συνήθως αναφέρεται ως «σύνδρομο μετά την ένεση», το οποία αποτελείται από πόνο στο στήθος, αίσθημα παλμών και άγχος. Άλλες επιπτώσεις περιλαμβάνουν έξαψη, σφίξιμο στο λαιμό και κνίδωση. Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά και δεν απαιτούν ειδική αντιμετώπιση ^{64,65}. Είναι σημαντικό για το Νοσηλευτή να ενημερώνει τους ασθενείς και το περιβάλλον τους για αυτή την πιθανή αντίδραση. Θα πρέπει να προσπαθούν να χαλαρώσουν, να παίρνουν βαθιές ανάσες, και περιμένουν μέχρι να περάσει, για συνήθως περίπου 15 λεπτά.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την φινγκολιμόδη περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, γρίπη, διάρροια, ραχιαλγία, αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, και βήχα. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες της περιφλουνομίδης περιλαμβάνουν αύξηση της ALT, αλωπεκία, διάρροια, γρίπη, ναυτία και παραισθησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα περιλαμβάνουν έξαψη, κοιλιακό άλγος, διάρροια και ναυτία.

3.4.2.1 Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

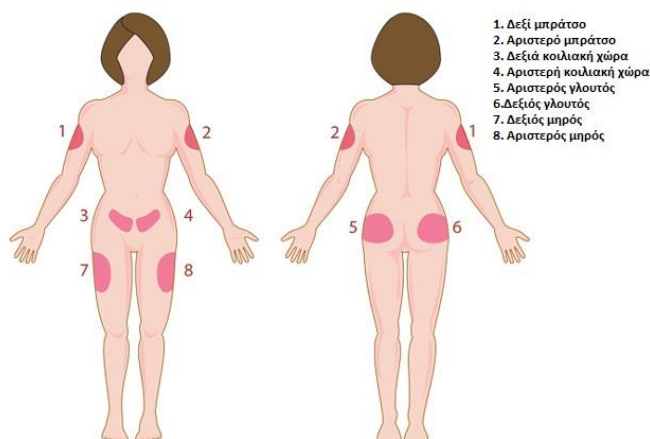
Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, εκχυμώσεις, τσούξιμο και πόνο. Μια κοινή αιτία αυτών των αντιδράσεων είναι η μη χρήση στεγνής βελόνας για την ένεση. Ακόμη και μια μικρή ποσότητα φαρμάκου που στάζει έξω από το άκρο της βελόνας μπορεί να είναι πολύ ερεθιστική για το δέρμα, καθώς το υπόλοιπο της βελόνας περνά μέσα σε αυτό. Η εισαγωγή των τεχνολογιών αυτοχορήγησης έχει κάνει την υποδόρια ένεση ευκολότερη και έχει βελτιώσει την ικανοποίηση του ασθενή⁶⁶. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να εξακολουθούν να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τις κατάλληλες τεχνικές ένεσης, καθώς και σχετικά με τις στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης. Η συχνή εναλλαγή των σημείων ένεσης, τα φάρμακα σε θερμοκρασία δωματίου, και η ψύξη ή θέρμανση του σημείου της ένεσης πριν από τη χορήγηση είναι τεχνικές που χρησιμοποιούνται με επιτυχία για τη μείωση ή την πρόληψη των αντιδράσεων στην ένεση^{64,65}. Τοπικά αναισθητικά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη του πόνου στο σημείο της ένεσης.⁶⁷

3.4.2.2 Διαχείριση του Πόνου και των Δερματικών αντιδράσεων

Ο πόνος, με τη μορφή της ευαισθησίας στην αφή, μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά την έγχυση και / ή 24- 48 ώρες μετά την ένεση. Μυϊκοί πόνοι έχουν αναφερθεί μετά την ένεση με INF β-1α και 1β.

Η οξική γλατιραμέρη και η IFNβ μερικές φορές προκαλούν μια παροδική διαξιφιστική αίσθηση που σπάνια οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας. Η Γλατιραμέρη μπορεί να προκαλέσει τοπική ερυθρότητα, φαγούρα ή φλεγμονή. Μερικοί άνθρωποι έχουν αναφέρει σκληρίες κάτω από το δέρμα μαζί με πόνο, αλλά αυτά είναι συνήθως ήπια και μειώνονται με το χρόνο. Υπάρχει μια σειρά από παρεμβάσεις για το Νοσηλευτή ΣΚΠ για τη διαχείριση αυτών των παρενεργειών. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα πρέπει να ενημερώσει το άτομο με ΣΚΠ για να:

1. Βεβαιωθεί ότι χρησιμοποιείται η σωστή τεχνική έγχυσης
2. Βεβαιωθεί ότι υπάρχει εναλλαγή στις θέσεις ένεσης και ότι δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια σημεία ξανά για τουλάχιστον επτά ημέρες (σχήμα 5)
3. Εφαρμόζει πάγο πριν και μετά την ένεση - αλλά να μην εγχέει παγωμένο διάλυμα, το οποίο θα πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Κάνει απαλό μασάζ στο σημείο της ένεσης για να διαλύσει το διάλυμα - αλλά όχι να το τρίβει
5. Να χορηγεί την ένεση μόνο σε υγιή ιστό, και μετά από μια-δύο ώρες να ελέγχει για ερυθρότητα, ευαισθησία ή πρήξιμο
6. Χρησιμοποιεί προσαρμογείς φιαλιδίου
7. Αποφεύγει την έκθεση του σημείου της ένεσης σε υπερβολική ηλιακή ακτινοβολία ή υπεριώδη ακτινοβολία
8. Χρησιμοποιεί παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη αν το επιτρέπει ο γιατρός του



Σχήμα 5 – Σημεία χορήγησης της ένεσης

Η νέκρωση στο σημείο της ένεσης (break-down του δερματικού ιστού) είναι μια σπάνια δερματική αντίδραση, αλλά αν αγνοηθεί μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως η μόλυνση και η απώλεια ιστού. Θα πρέπει να ξεκινήσουν κατάλληλες τοπικές θεραπείες με βάση τη μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, το στάδιο της πληγής και την παρουσία ή απουσία μόλυνσης, και μπορεί να χρειαστούν αντιβιοτικά αν υπάρχει μόλυνση. Αν αυτές οι παρεμβάσεις αποτύχουν και η νέκρωση στο σημείο της ένεσης συνεχίζει να είναι πρόβλημα, μπορεί να είναι αναγκαία η αναστολή ή η αλλαγή της θεραπείας.



Τι πρέπει να γνωρίζει ένα άτομο με ΣΚΠ που μαθαίνει την αυτο-χορήγηση - τεχνικές αυτό-χορήγησης, συμβουλές για την ελαχιστοποίηση της μόλυνσης, εναλλαγή του σημείου ένεσης κτλ;

Η συμμόρφωση σε οποιαδήποτε θεραπεία ΣΚΠ είναι ένα θέμα που πρέπει να αντιμετωπιστεί από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη την πορεία της νόσου. Όταν οι άνθρωποι με ΣΚΠ καλούνται να κάνουν ένεση στον εαυτό τους, οι κοινές αντιδράσεις περιλαμβάνουν το φόβο, την αποφυγή, το άγχος, δυσавтоνομικές αντιδράσεις, και αηδία. Μερικοί άνθρωποι με ΣΚΠ αποφεύγουν την αυτό-χορήγηση καλώντας τα μέλη της οικογένειάς τους να το κάνουν για αυτούς. Η εξάρτηση από άλλο

πρόσωπο για την πραγματοποίηση της ένεσης μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο στη συμμόρφωση, διότι αυτό επηρεάζει την ανεξαρτησία του ατόμου και αυξάνει την πιθανότητα να παραλείψει ενέσεις, εάν το εν λόγω μέλος της οικογένειας δεν είναι διαθέσιμο.

Πάντα προσπαθώ να παρέχω γραπτές πληροφορίες και / ή ένα DVD που περιέχει εκπαίδευση σχετικά με την τεχνική της ένεσης, την εναλλαγή των σημείων ένεσης, και τα δερματικά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν και πώς να τα διαχειριστούν. Είναι επίσης σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι η ικανότητα να μάθουν έχει να κάνει με τη γνωστική λειτουργία και την ικανότητα επεξεργασία πληροφοριών.

- Πως μπορεί ο Νοσηλευτής να κάνει αυτή την εκπαίδευση;

Η εκπαίδευση του ατόμου με ΣΚΠ στην αυτό-χορήγηση βασίζεται σε ατομικές και μη δομημένες προσεγγίσεις. Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να επιλέξετε το σωστό στυλ εκπαίδευσης για το συγκεκριμένο άτομο και να έχετε μια σχέση φροντίδας μαζί του. Αν το άτομο με ΣΚΠ έχει κίνητρο, ενδιαφέρον και έχει εξοικειωθεί με το υλικό εκ των προτέρων, τότε αυτό είναι ένα καλό σημείο εκκίνησης.

Αν είναι δυνατόν, πηγαίνετε στο σπίτι του ατόμου - αυτό είναι ένα ασφαλές περιβάλλον για το άτομο με ΣΚΠ. Επίσης, θα είστε απερίσπαστοι από άλλα καθήκοντα που μπορεί να έχετε, χωρίς να υπάρχει έλλειψη χρόνου και ανησυχία. Δοκιμάστε να είναι παρόντα και κοντινά άτομα του ασθενούς, καθώς δύο άτομα θα ακούσουν και θα δουν περισσότερα πράγματα, από ό,τι ένα.

Δοκιμάστε να είστε παρόντες τουλάχιστον στις δύο πρώτες χορηγήσεις της ένεσης. Στη συνέχεια, ρωτήστε αν το άτομο με ΣΚΠ αισθάνεται άνετα να χορηγεί την ένεση και μόνο. Προγραμματίστε μια τηλεφωνική συνεδρία την ίδια εβδομάδα και στη συνέχεια 2, 4 και 6 εβδομάδες μετά.

3.4.2.3 Διαχείριση των γριππωδών συμπτωμάτων

Γριππώδη συμπτώματα εμφανίζονται σε πολλούς ανθρώπους, 2-6 ώρες μετά την ένεση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυαλγία, κεφαλαλγία, ναυτία, ρίγη, κόπωση και πυρετό. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε 24 ώρες, αλλά μερικές φορές μπορεί να διαρκέσουν έως και για τρεις ή ακόμα και έξι μήνες. Μπορεί να βοηθήσει η τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας, εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν. Πολλοί ασθενείς βρίσκουν ότι αν αρχίσουν με χαμηλή δόση και την αυξήσουν αργά, μπορούν να προσαρμόζουν τις παρενέργειες, και τα γριππώδη συμπτώματα συχνά εξαφανίζονται⁵¹. Η χρήση αναλγητικών είναι μια δυνατότητα που μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό, και αν χρησιμοποιηθούν, ο χρόνος κατά τον οποίο λαμβάνονται μπορεί να ρυθμιστεί έτσι ώστε η πλήρης αποτελεσματικότητά τους να γίνεται αισθητή κατά τη στιγμή της ένεσης. Επιπλέον, ο χρόνος της έγχυσης μπορεί να ρυθμιστεί έτσι ώστε οι παρενέργειες να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Άλλα μέτρα που μπορούν να διερευνηθούν περιλαμβάνουν την ανασύσταση του φαρμάκου, τη θερμοκρασία του διαλύματος (κοντά στη θερμοκρασία του σώματος κατά τη στιγμή της χορήγησης), η επαρκής ενυδάτωση και μια θρεπτική διατροφή⁶⁸. Η ενθάρρυνση του ασθενή να συμπεριλάβει τα μέτρα αυτά στην καθημερινή του ρουτίνα μπορεί να βοηθήσει στη συνέπεια στην αγωγή. Εάν αυτά τα μέτρα δεν φαίνεται να λειτουργούν, μπορεί να είναι απαραίτητο ο ιατρός να μειώσει τη δόση του DMT για 3-4 εβδομάδες πριν από τη βαθμιαία εκ νέου αύξηση, ανάλογα με την ανοχή του ασθενή.

3.4.3 Εμπόδια στη Συμμόρφωση και Στρατηγικές υπερνίκησής τους

Ένα ευρύ φάσμα παραγόντων επηρεάζουν την ικανότητα του ασθενούς να τηρήσει τη θεραπεία. Η πρόσβαση και η επικοινωνία με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης αποτελούν βασικά στοιχεία για την προώθηση της συμμόρφωσης. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι ο Νοσηλευτής ΣΚΠ είναι σε θέση να αξιολογήσει όχι μόνο έναν ασθενή με ΣΚΠ για τα «κλινικά» σημεία και συμπτώματα, αλλά να μπορεί επίσης να αντιμετωπίσει τις ψυχολογικές ανάγκες και ζητήματα του ασθενούς. Μόνο με την κατάλληλη κατανόηση των ατομικών ανησυχιών και των εμποδίων μπορούν να τεθούν σε εφαρμογή αποτελεσματικές στρατηγικές για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση στη θεραπεία (Πίνακας 3) του

Εμπόδιο	Στρατηγική
Μη- ρεαλιστικές προσδοκίες	<ul style="list-style-type: none"> Ενημερώστε ότι οι υποτροπές μπορεί να ξανασυμβούν Τονίστε το γεγονός ότι οι υποτροπές μπορεί να είναι πιο συχνές ή έντονες σε περίπτωση μη θεραπείας Δώστε έμφαση στο ότι η θεραπεία μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής
Φοβία για τις ενέσεις ή τις βελόνες	<ul style="list-style-type: none"> Εξηγήστε τη σωστή προετοιμασία και την τεχνική της ένεσης Καθησυχάστε τους ασθενείς σχετικά με την ασφάλεια των ενέσεων Μελετήστε το ενδεχόμενο γνωστικού επανασχεδιασμού ή τεχνικών χαλάρωσης
Ανεπιθύμητες ενέργειες	<p>Γριππώδη συμπτώματα</p> <ul style="list-style-type: none"> Ενημερώστε τους ασθενείς σχετικά με τα συμπτώματα που πρέπει να περιμένουν Αυξήστε σταδιακά τη δόση στην ποσότητα που πρέπει Προτείνετε την προληπτική λήψη ακεταμινοφαίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών Προγραμματίστε τις ενέσεις σε ημέρες που τα συμπτώματα δεν θα είναι πολύ αποδιοργανωτικά για το πρόγραμμά σας <p>Αντιδράσεις ή πόνος στο σημείο της ένεσης</p> <ul style="list-style-type: none"> Αλλάζετε συχνά το σημείο ένεσης Πλύνετε με επιμέλεια τα χέρια σας πριν τη χορήγηση Καθαρίστε το σημείο με οινόπνευμα ή σαπούνι και νερό και αφήστε να στεγνώσει Αφήστε το φάρμακο να ζεσταθεί, και να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου Ζεστάνετε ή παγώστε το σημείο της ένεσης 30 ή 60 δευτερόλεπτα πριν από την ένεση Εξασφαλίστε την πλήρη διείσδυση της βελόνας για την πρόληψη ενδοδερμικών εγχύσεων μέσω της χρήσης αυτο-εγχυτών Χρησιμοποιήστε τοπική αναισθησία για την ελαχιστοποίηση του πόνου
Εφησυχασμός	Υπενθυμίστε στους ασθενείς ότι αν και είναι σε ύφεση, η νόσος μπορεί να είναι ενεργή σε υποκλινική επίπεδο
Κόπωση του ασθενούς από την θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> Υπογραμμίστε τη σημασία της θεραπείας για τη διατήρηση της υγείας και της ποιότητας ζωής Προσαρμόστε το πρόγραμμα ενέσεων, ώστε να ταιριάζει στο στίλ ζωής του ατόμου
Γνωστικά προβλήματα/ επιδείνωση στις λεπτές κινητικές δεξιότητες	<ul style="list-style-type: none"> Προτείνετε μεθόδους υπενθύμισης (σημειώματα, αφύπνιση) Προτείνουμε θεραπείες που προ-αναμιγνύονται σε προγεμισμένους εγχυτές Παρακαλέστε ένα μέλος της οικογένειας να αναλάβει την προετοιμασία και τη χορήγηση της ένεσης
Αλλαγή στο οικογενειακό περιβάλλον	Μιλήστε για αυτές τις αλλαγές και κανονίστε την παρουσία εσωτερικού νοσηλεύη, εάν χρειάζεται
Αλλαγή οικονομικής κατάστασης	Προτείνετε στον ασθενή προγράμματα βοήθειας που προσφέρονται από φαρμακευτικές εταιρίες.

Πίνακας 3: Εμπόδια στη Συμμόρφωση και Στρατηγικές υπερνίκησής τους

Οι ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν DMT μπορεί να προγραμματίζουν μια εγκυμοσύνη. Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη στις διαφορετικές DMT ποικίλλουν και ο νοσηλευτής ΣΚΠ πρέπει να γνωρίζει τις μέχρι σήμερα συστάσεις σχετικά με την αντισύλληψη, την εγκυμοσύνη και τους κινδύνους. Αυτή η πληροφορία μπορεί να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου καθώς περισσότερες πληροφορίες γίνονται διαθέσιμες, οπότε μπορεί να χρειαστεί να ζητήσει επιπλέον συμβουλές εμπειρογνομόνων, ίσως και να συμβουλευτεί τις φαρμακευτικές εταιρείες σε τακτική βάση (π.χ. ετήσια).

Η δημιουργία μιας ανοιχτής και ειλικρινούς σχέσης περίθαλψης μεταξύ ιατρού-ασθενούς, η καλλιέργεια ρεαλιστικών προσδοκιών σχετικά με τη θεραπεία, και η παροχή συνεχούς εκπαίδευσης για τη ΣΚΠ, την τεχνική της ένεσης, καθώς και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων είναι οι ευθύνες που τόσο ο πάροχος της υγειονομικής περίθαλψης όσο και οι ασθενείς πρέπει να αναλάβουν. Η ενδυνάμωση των κινήτρων και, ως εκ τούτου, της συμμόρφωσης των ασθενών με ΣΚΠ, θα επιτρέψει αυτοί οι ασθενείς να συνειδητοποιήσουν τα μέγιστα οφέλη της DMT.



Πως παρακολουθείται η συμμόρφωση και πως αξιολογείται η ανταπόκριση στη θεραπεία; Ποιες διαδικασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μακροπρόθεσμα;

Ενδείξεις μη συμμόρφωσης είναι οι χαμένες συναντήσεις και η επιθετικότητα από την πλευρά του ασθενούς. Οι άνθρωποι με ΣΚΠ πρέπει να ερωτηθούν για το πώς χειρίζονται το θεραπευτικό σχήμα τους με συγκεκριμένο, άμεσο και μη-συγκρουσιακό τρόπο. Η απλή ερώτηση εάν λαμβάνουν την DMT τους δεν είναι αρκετή. Τα άτομα με ΣΚΠ πρέπει να ερωτούνται με συγκεκριμένα ερωτήματα όπως «Πόσες ενέσεις παραλείψατε τον προηγούμενο μήνα;» ή «Χάσατε πολλές ενέσεις κατά τον τελευταίο μήνα, ποια ήταν τα κύρια προβλήματα από αυτό;»

Εάν ένας ασθενής εκφράσει δυσκολία στη συμμόρφωση, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να καταβάλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για να συνεργαστεί μαζί τους για να καθοριστεί μια αποδεκτή λύση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η λύση μπορεί να περιλαμβάνει να ζητηθεί βοήθεια από τα μέλη της οικογένειας ή / και τους φίλους. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστούν συστήματα υπενθύμισης, όπως ημερολόγιο φαρμάκων ή ξυπνητήρι, ειδικά για τα άτομα με ΣΚΠ που βιώνουν γνωστικές διαταραχές. Ανεξάρτητα από αυτά, πολλά βήματα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προσδιορισμό του καλύτερου τρόπου για να διατηρηθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία για κάθε ασθενή: ο προσδιορισμός ρεαλιστικών προσδοκιών, η αντιμετώπιση του άγχους της ένεσης και η διαχείριση και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.



Η βελτιστοποίηση των κινήτρων και, ως εκ τούτου η συναίνεση των ασθενών με ΣΚΠ θα τους επιτρέψει να συνειδητοποιήσουν τα μέγιστα οφέλη της DMT.



Ο Νοσηλευτής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο βοηθώντας τα άτομα με ΣΚΠ να λάβουν την DMT τους όπως προβλέπεται, είτε δια του στόματος είτε με ένεση. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την εκπαίδευση για αυτο-χορήγηση της ένεσης, συμβουλές πρόληψης, υποστήριξη σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες και διασφάλιση της κατάλληλης παρακολούθησης.

3.5 Η Ιντερφερόνη Βήτα

3.5.1 Εισαγωγή

Η ιντερφερόνη βήτα (INFβ) είναι μία από τις πιο διαδεδομένες DMT για τη ΣΚΠ. Τόσο η INFβ-1α όσο και η INFβ-1β είναι διαθέσιμες και υπάρχουν διαφορετικά σκευάσματα τα οποία χορηγούνται από διάφορες οδούς (υποδόρια-SC ή ενδομυϊκά- IM). Οι συστάσεις για τη δοσολογία ποικίλλουν ανάλογα με το προϊόν, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 4. Η PEG-ιντερφερόνη βήτα-1α είναι ένα μόριο στο οποίο η πολυαιθυλενογλυκόλη συνδέεται με την ιντερφερόνη βήτα-1α. Αυτό το φάρμακο χορηγείται υποδορίως. Η πεγκυλίωση αυξάνει τη σταθερότητα, την ημίσεια ζωή, και τη μέγιστη συγκέντρωση σε σύγκριση με το πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α. Έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία της RRMS/Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, με λιγότερο συχνή δοσολόγηση και παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με άλλες πρώτης γραμμής διαθέσιμες ενέσιμες θεραπείες. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες με αυτοχορήγηση τύπου στυλό ⁷⁰.

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Τρόπος Χορήγησης	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
INFβ-1α	Avonex	IM	30μg	Εβδομαδιαία
	Rebif	SC	22μg or 44μg	Τρεις φορές την εβδομάδα
INFβ-1β	Betaferon Extavia	SC	250μg	Κάθε δυο μέρες
Πεγκυλιωμένη INFβ -1α	Plegridy	SC	125μg	Μια φορά τις δυο εβδομάδες

Πίνακας 4: Παρασκευάσματα Ιντερφερόνης βήτα για ΣΚΠ

3.5.2 Αποτελεσματικότητα

Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικά χαρακτηριστικά της νόσου και σοβαρότητα, πιλοτικές δοκιμές όλων των προϊόντων INFβ έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα έναντι του placebo (Πίνακας 5) ⁷¹. Σε γενικές γραμμές αυτές οι μελέτες ανέφεραν μείωση του ετήσιου ρυθμού υποτροπής περίπου κατά ένα τρίτο, με διάμεσο χρόνο έως την πρώτη υποτροπή σχεδόν 1 έτος και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρέμειναν χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Αν και αυτά τα δεδομένα δεν μπορούν να καθορίσουν την επίδραση σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, είναι δυνατόν να πούμε ότι συνολικά, ο ασθενής έχει περίπου ένα τρίτο λιγότερες πιθανότητες να υποτροπιάσει σε ένα 1 έτος ⁷¹



Σε γενικές γραμμές η θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα μειώνει το ετήσιο ποσοστό υποτροπών κατά περίπου το ένα τρίτο, με το ένα τρίτο να είναι ελεύθερο υποτροπών μετά από 2 χρόνια θεραπείας

Παράγοντας	Δόση	Μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής (%)*	Ασθενείς χωρίς υποτροπές για δυο έτη (%)	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή (Ημέρες)	Μείωση της εξέλιξης της νόσου* (%)
------------	------	--------------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------------	------------------------------------

IFNβ-1α	30 μg IM εβδομαδιαία	32	38	331	37
IFNβ-1α	22 μg SC 3 φορές/εβδ.	29	27	228	23
	44 μg SC 3 φορές/εβδ.	32	32	288	31
IFNβ-1β	250μg SC ανά 2 ημέρες	34	31	295	29
Πεγκυλιω μένη IFNβ -1a	125μg SC κάθε 2 εβδ.	36	37		38

Πίνακας 5: Κύρια κλινικά αποτελέσματα από πιλοτικές δοκιμές SMRR - IFNβ *έναντι του placebo⁷¹

Κλινικές μελέτες συνέκριναν μεταξύ τους τα σκευάσματα/ δόσεις^{72,73} INFβ και την INFβ με την γλατιραμέρη^{74,75}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερες δόσεις INFβ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές από ό, τι χαμηλότερες δόσεις, αλλά τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα⁷⁴. Ως εκ τούτου, η επιλογή του προϊόντος INFβ μπορεί να καθοριστεί από τον ιατρό ή / και από την επιλογή των ασθενών. Για όσους προτιμούν ένα αυτοεγχυτή, οι διαθέσιμες συσκευές και η προτίμησή τους (π.χ. για μια «τεχνική» αντί μιας «ιατρικής» συσκευής) μπορεί επίσης να είναι σημαντική^{76,77}

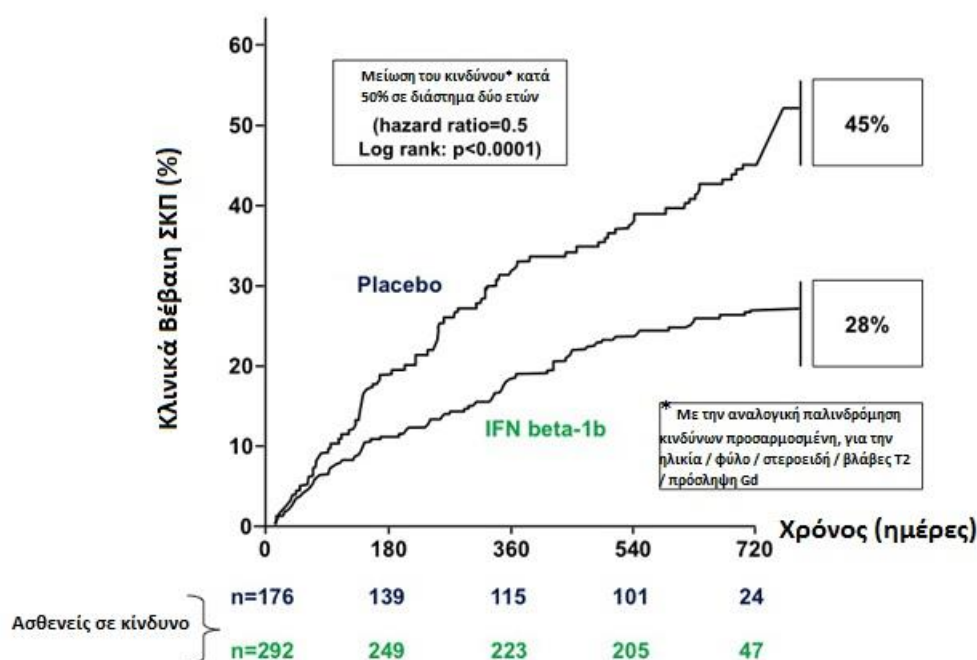
Η μακροχρόνια χρήση της IFN σε ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την εξέλιξη της SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση. Για παράδειγμα στην «LTF Study», η έναρξη της SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση καθυστέρησε για πάνω από 6 χρόνια στα άτομα που λάμβαναν συνεχώς INFβ-1β (Σχήμα 6)^{78,79}

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη βήτα-1β είχαν μια μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπών έως 40% σε 17 χρόνια.
- Η θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1β καθυστέρησε την μετάβαση σε SPMS κατά 6,6 χρόνια σε σύγκριση με άλλες DMT ή καμία θεραπεία.



Σχήμα 6: Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας θεραπείας με IFNβ στην RRMS^{789,790}

Η έγκαιρη παρέμβαση με INFβ σε ασθενείς με CIS έχει επίσης αποδειχθεί ότι καθυστερεί κατά 50% την εμφάνιση της κλινικώς βεβαιωμένης ΣΚΠ, σε μία μεγάλη διετή μελέτη³¹ (Σχήμα 7). Επιπλέον, η επιπλέον παρακολούθηση της έγκαιρης παρέμβασης βρέθηκε ότι οδηγεί σε μειωμένη υποβάθμιση της γνωστικής λειτουργίας, της ποιότητας ζωής και της εξέλιξης της αναπηρίας.⁸⁰



Σχήμα 7: Η επίδραση της IFNβ-1β στην καθυστέρηση της διάγνωσης κλινικά βεβαίας ΣΚΠ σε ασθενείς με CIS³¹



Έγκαιρη παρέμβαση με INFβ ή γλατιραμέρη σε ασθενείς με CIS έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την εκδήλωση κλινικά βεβαιωμένης ΣΚΠ. Η μακροχρόνια θεραπεία με INFβ σε ανθρώπους με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ καθυστέρησε την εξέλιξη σε SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Ασθενείς με SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που συνεχίζουν να υποφέρουν από ιδιαίτερα ενεργή νόσο, η οποία ορίζεται ως συνεχιζόμενα επεισόδια υποτροπής, μπορούν να λάβουν INFβ-1β κάθε δεύτερη μέρα^{81,82} ή INFβ-1α τρεις φορές εβδομαδιαίως. Ωστόσο, η χαμηλή δόση (εβδομαδιαία) INFβ-1α δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματική.^{83,84}

3.5.3 Παρενέργειες

Εκτός από την εκπαίδευση στην αυτό-χορήγηση, οι ασθενείς που λαμβάνουν INFβ πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι συνήθεις εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συμπτώματα γρίπης, τα οποία είναι πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας, και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (Πίνακας 6). Η σταδιακή αύξηση της δόσης των INFβ και η χρήση παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνη) μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να βεβαιώνονται ότι τα συμπτώματα αυτά είναι αναμενόμενα και, κοιτάζοντας τη θετική πλευρά, ότι σχετίζονται με τη δράση της ιντερφερόνης. Η εναλλαγή των σημείων της ένεσης μειώνει τη σοβαρότητα και τον κίνδυνο των αντιδράσεων, ενώ η χρήση αυτόματου εγχυτή μπορεί επίσης να βοηθήσει.⁷⁷

Αντίδραση	INFβ-1β 250 μg EOD (%)	Placebo (%)
Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (2 έτη)	48	9
Πρώτο έτος*	46	8
Δεύτερο έτος [†]	30 [‡]	7 [§]
Γριππώδη συμπτώματα (2 έτη)	44	18
Πρώτο έτος *	42	15
Δεύτερο έτος [†]	13 [§]	10 [§]
Κεφαλαλγία	27	17
Εξασθένιση	22	17
Λευκοπενία¶	18	6
Λοιμώξεις του άνω αναπνευστικού	18	19
Παραισθησίες	16	17
Πυρετός	13	5
Εξανθήματα	11	3
Κατάθλιψη	10	11
Εργαστηριακές εξετάσεις		
ALT ≥ 5 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς	18	5
AST ≥ 5 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς	6	1

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την IFN- Η εμπειρία από τη μελέτη BENEFIT στην πρώιμη MS

Η συχνότητα που εμφανίζεται είναι ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν τις αντίστοιχες παρενέργειες (ή που έχουν την αντίστοιχη εργαστηριακή διαταραχή) τουλάχιστον μία φορά.

* Ημερομηνία έναρξης πριν ή κατά την ημέρα 360. [†] Συνεχιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και ΑΕ με ημερομηνία έναρξης μετά από την ημέρα 360.

[‡] N = 250 IFN ασθενείς βήτα-1β έφτασαν στο δεύτερο έτος. [§] N = 107 ασθενείς που έλαβαν placebo έφθασαν στο δεύτερο έτος.

¶ Εάν αναφέρεται ως ΑΕ από τον ερευνητή

Η κατάθλιψη είναι μια ανησυχία για τους ασθενείς υπό θεραπεία με IFN, καθώς αυτή μπορεί να είναι σοβαρή σε ορισμένους από αυτούς, αλλά υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα εάν η θεραπεία με IFN-βήτα μπορεί πραγματικά να προκαλέσει κατάθλιψη. Ωστόσο, αν συμβεί, μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της αντιδραστικής κατάθλιψης (για παράδειγμα λόγω της διάγνωσης ενός ασθενούς, ή σε ένα επεισόδιο υποτροπής ή σε ένα συμβάν της ζωής του) και σε εκείνη που σχετίζεται με την INFβ. Άμεση αξιολόγηση, είτε από την ομάδα ΣΚΠ του ασθενούς ή από το φορέα παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, θα πρέπει να γίνεται για τους ασθενείς με σημαντικά συμπτώματα κατάθλιψης.

3.5.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

Η ιντερφερόνη βήτα μπορεί να επηρεάσει τη γενική εξέταση αίματος (αριθμός λευκοκυττάρων και

ουδετερόφιλων) και τα τεστ ηπατικής λειτουργίας (PIs). Είναι σημαντικό το αίμα να λαμβάνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια θεραπείας.

Αν και είναι σχετικά σπάνιο, οι ασθενείς με διαταραχές του θυρεοειδούς κατά την έναρξη, ή οι οποίοι αναπτύσσουν σημάδια και συμπτώματα που υποδηλώνουν υπερ- ή υπο-θυρεοειδισμό, θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς ^{81,82}

3.5.5 Εξουδετερωτικά Αντισώματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες που βασίζονται σε πρωτεΐνες, όπως η ιντερφερόνη βήτα και το natalizumab μπορεί να έχουν αυξημένα αντισώματα σε αυτές τις πρωτεΐνες. Σε γενικές γραμμές αυτά χωρίζονται σε αντισώματα «δεσμευτικά» και «εξουδετερωτικά» (Bab και NAb αντίστοιχα). Τα Bab μπορούν να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρωτεΐνης, ενώ τα NAb παρεμβαίνουν στη σύνδεση του υποδοχέα-στόχου και, συνεπώς, μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. ^{85,86}

Σε γενικές γραμμές, ο κίνδυνος αύξησης των NAb σε μια θεραπευτική πρωτεΐνη επηρεάζεται από έναν αριθμό παραγόντων ιδιοσυγκρασιακών του ασθενούς και προϊόντος. Αυτοί περιλαμβάνουν την οδό, τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης, τη σύνθεση αμινοξέων της πρωτεΐνης (δηλαδή πόσο «ξένη» είναι), και την ειδική σύνθεση, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας πρωτεϊνών σταθεροποιήσεως όπως η αλβουμίνη ανθρώπινου ορού ή άλλων πρωτεϊνών ⁸⁶. Επιπλέον, παράγοντες όπως ο τρόπος αποθήκευσης μπορεί επίσης να διαδραματίσει ένα ρόλο δεδομένου ότι μπορεί να προωθήσει το σχηματισμό συσσωματωμάτων τα οποία αυξάνουν την αντιγονικότητα μιας ένωσης. Επιπλέον, η δραστηριότητα των NAb και Bab εξαρτάται από τον τίτλο τους και την ανθεκτικότητα ⁸⁶

Σε γενικές γραμμές, δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν NAb, ή ποιές θα είναι οι κλινικές επιπτώσεις της ανάπτυξης των αντισωμάτων. Ωστόσο, τα NAb μπορεί να είναι πιθανά σε ασθενείς που χάνουν την ανταπόκριση στη θεραπεία μετά από μια αρχική καλή απόκριση. Στην κλινική πράξη, είναι ασυνήθιστές οι εξετάσεις για NAb εφόσον η θεραπεία δεν επηρεάζεται από τα αποτελέσματα. Για τους ασθενείς έχουν χάσει την θεραπευτική απάντηση, είναι σκόπιμη η κλιμάκωση της θεραπείας σε έναν παράγοντα δεύτερης γραμμής. Μια πρόσφατη μελέτη ερευνήσε το αν η εξέταση των αντισωμάτων (Ab) θα άλλαζε τη συνήθη φροντίδα των ασθενών υπό θεραπεία με INFβ και εάν τα Bab μπορούσαν να προβλέψουν τα NAb⁸⁷. Οι αλλαγές στη θεραπεία διέφεραν μεταξύ των δοκιμών Ab και της συνηθισμένης αγωγής (19.6% και 14.0%, αντίστοιχα, $p = 0.004$). Η πρόσβαση στις δοκιμασίες για Ab επηρέασε την διαχείριση της θεραπείας. Οι τίτλοι των Bab μπορούν να προβλέψουν την θετικότητα των NAb σε ασθενείς υπό υψηλή δόση IFNβ.

3.6 Οξική Γλατιραμέρη

3.6.1 Εισαγωγή

Η Οξική Γλατιραμέρη (Γλατιραμέρη), όπως και η ιντερφερόνη, χορηγείται ως ένεση 1 φορά ημερησίως (20 mg) SC (Πίνακας 7). Συχνά χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την RRMS/Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ.

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Χορήγηση	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
Οξική Γλατιραμέρη	Copaxone	SC	20mg	Ημερησίως

Πίνακας 7: Παρασκευάσματα γλατιραμέρης για την ΣΚΠ

3.6.2 Αποτελεσματικότητα

Πιλοτικές μελέτες για τη γλατιραμέρη έναντι του placebo ανέφεραν παρόμοια αποτελεσματικότητα με την IFNβ⁷¹ (Πίνακας 8), κάτι που επιβεβαιώνεται και από συγκριτικές μελέτες στις οποίες βρέθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα των γλατιραμέρη και INFβ-1α τρεις φορές εβδομαδιαίως μέσα σε 96 εβδομάδες ⁷⁵ και με την INFβ-1β κάθε δεύτερη μέρα για 3,5 χρόνια.⁷⁴

Παράγοντας	Δόση	Μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής * (%)	Ασθενείς χωρίς υποτροπές για 2 έτη (%)	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή (Ημέρες)	Μείωση της εξέλιξης της νόσου* (%)
Γλατιραμέρη	20 mg SC ημερησίως	29	34	287	12

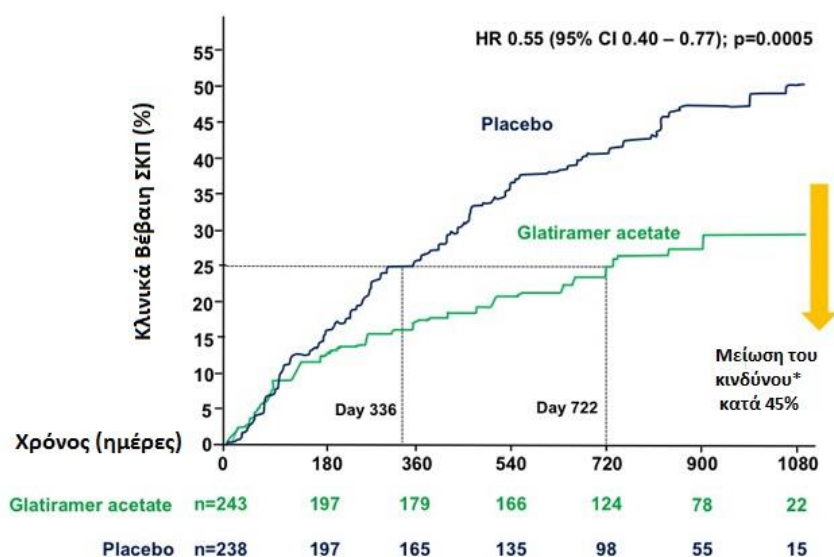
*σε σχέση με το placebo

Πίνακας 8: Αποτελεσματικότητα της γλατιραμέρης στην SMRR⁷¹



Η Γλατιραμέρη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την IFNβ τρεις φορές την εβδομάδα ή ανά δυο ημέρες, όπως αποδείχτηκε σε συγκριτικές δοκιμές.

Η Γλατιραμέρη, όπως η INFβ, έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με CIS. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η Γλατιραμέρη βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο κλινικά βεβαιωμένης ΣΚΠ κατά 45% στα 3 χρόνια σε σύγκριση με το placebo (Σχήμα 8).³²



Σχήμα 8: Η επίδραση της γλατιραμέρης στην καθυστέρηση της κλινικά βεβαίως ΣΚΠ σε ασθενείς με CIS³³

Η μελέτη CombiRx διεξήχθη για να προσδιοριστεί εάν ο συνδυασμός GA και IFN θα ήταν καλύτερος από οποιονδήποτε παράγοντα μεμονωμένα. Ο συνδυασμός αυτών των δύο συχνά συνταγογραφούμενων θεραπειών για την ΣΚΠ δεν παρήγαγε σημαντικό κλινικό όφελος σε διάστημα τριών ετών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν την ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας, αλλά δεν αποδεικνύουν επαρκή κλινική αποτελεσματικότητα για να δικαιολογείται η έγκριση αυτού του συνδυασμού φαρμάκων ⁸⁸.

3.6.3 Παρενέργειες

Εκτός από τις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως ερύθημα και πόνος, έως και το ένα τρίτο των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με γλατιραμέρη μπορεί να παρουσιάσουν αντιδράσεις μετά την ένεση, όπως αγγειοδιαστολή, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία λίγα λεπτά μετά από την ένεση⁸⁹. Η λιποατροφία είναι η απώλεια του υποδόριου λίπους. Εμφανίζεται ως μεγάλα «βαθουλώματα» στο δέρμα. Αν και δεν είναι συχνή στη μελέτη PreCise (πίνακας 8), έχει αναφερθεί στο 45% των ασθενών που λάμβαναν γλατιραμέρη, και επηρεάζει τις γυναίκες περισσότερο από ό, τι τους άνδρες⁹⁰. Άλλοι ανέφεραν εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν άγχος και κατάθλιψη, ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές.⁸⁹ Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, η γλατιραμέρη είναι καλά ανεκτή, όπως υποδεικνύεται από την εμπειρία των ασθενών στη δοκιμή PreCise (Πίνακας 9)³².

Αντίδραση	Οξική Γλατιραμέρη (%)	Placebo (%)
Λεμφαδενοπάθεια	5.3	0.4
Κνίδωση	2.5	0.4
Γριππώδη συμπτώματα	4.1	0.8
Δυσκοιλιότητα	2.5	0.8
Κνησμός	3.7	1.3
Ερύθημα	3.7	1.3
Έμετος	5.8	2.1
Εξάνθημα	3.3	1.3
Οολή ώραση	2.1	0

Πίνακας 9: Παρενέργειες κατά τη θεραπεία με γλατιραμέρη στη δοκιμή PreCise³²



Πώς μπορείτε να εξηγήσετε τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τη διαχείρισή τους, έτσι ώστε το άτομο με ΣΚΠ να μπορεί να τις αυτο-διαχειρίζεται αποτελεσματικά και να γνωρίζει πότε πρέπει να επικοινωνεί με την ιατρική ομάδα?

Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ πρέπει να εξηγεί τις πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας όσο συχνά χρειάζεται. Οι άνθρωποι με ΣΚΠ δεν συνειδητοποιούν πάντοτε τι εννοείτε: για παράδειγμα, δεν μπορούν να καταλάβουν τα «γριππώδη» συμπτώματα μέχρι να τα βιώσουν. Συχνά θα χρειάζεται τηλεφωνική υποστήριξη για να συζητήσετε τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τις βιώνουν οι ασθενείς.

Οι παρενέργειες της ιντερφερόνης βήτα που πρέπει να αναφερθούν στο άτομο με ΣΚΠ είναι:

- Γριππώδη συμπτώματα
- Πονοκέφαλοι
- Ερυθρότητα, οίδημα, ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης.
- Κατάθλιψη
- Άγχος, σύγχυση, και διαταραχές όρεξης και ύπνου

Οι παρενέργειες των ανοσοκατασταλτικών είναι πιο σοβαρές από εκείνες των ανοσοτροποποιητικών και οι ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερα προσεκτική παροχή συμβουλών.

3.7 Φινγκολιμόδη

3.7.1 Εισαγωγή

Η Φινγκολιμόδη είναι μια δια του στόματος DMT (Πίνακας 10), που έχει εγκριθεί για χρήση πρώτης γραμμής σε ορισμένες χώρες (δηλαδή ως εναλλακτική λύση για την INFβ ή την γλατιραμέρη), ενώ σε άλλες έχει εγκριθεί για την ταχέως εξελισσόμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, και για τα άτομα που συνεχίζουν να υποφέρουν από μια ιδιαίτερα ενεργή νόσο ενώ λαμβάνουν INFβ. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να προσδιοριστούν ως εκείνοι που δεν ανταποκρίθηκαν σε ένα πλήρη και επαρκή κύκλο (συνήθως τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) βήτα-ιντερφερόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν τουλάχιστον μία υποτροπή κατά το προηγούμενο έτος, ενώ ήταν σε θεραπεία, και να έχουν τουλάχιστον 9 βλάβες T2 στην μαγνητική τομογραφία ή τουλάχιστον 1 βλάβη προσλαμβάνουσα Gd.

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Χορήγηση	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
Φινγκολιμόδη	Gilenya	δια του στόματος	0,5 mg	Ημερησίως

Πίνακας 10: Σκεύασμα φινγκολιμόδης για τη ΣΚΠ

Δεδομένου ότι είναι το πρώτο δια του στόματος διαθέσιμο DMT στις περισσότερες χώρες, η φινγκολιμόδη προσφέρει μια νέα επιλογή για τους ασθενείς που, μέχρι τότε, ήταν υποχρεωμένοι να αυτο-χορηγούνται την IFN ή την γλατιραμέρη τους, ή να επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία για εγχύσεις (π.χ. natalizumab). Αν και είναι ουσιαστικά πιο βολική, μία δια του στόματος θεραπεία απαιτεί το ίδιο ποσοστό «δέσμευσης» από τον ασθενή – η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή τους είναι εξίσου σημαντική και ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να παίρνουν τη θεραπεία με DMT στα «σοβαρά». Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος να τονίσει τη σημασία της λήψης της φινγκολιμόδης κάθε μέρα, και να παρέχει βοήθεια και συμβουλές που θα ενθαρρύνουν το άτομο με ΣΚΠ να λαμβάνει τη θεραπεία του όπως προβλέπεται. Σε μια πρόσφατη αμερικανική έρευνα, η φινγκολιμόδη ήταν το DMT με τα υψηλότερα ποσοστά ασθενών, όπως ανέφεραν νευρολόγοι, που ήταν «πολύ/εξαιρετικά ικανοποιημένοι» από τη θεραπεία (31,0%), ενώ η συμμόρφωση επίσης βαθμολογήθηκε με 94% ³⁰



Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος να τονίσει τη σημασία της λήψης της φινγκολιμόδης κάθε μέρα, και να παρέχει βοήθεια και συμβουλές που θα ενθαρρύνουν το άτομο με ΣΚΠ να λαμβάνει τη θεραπεία του όπως προβλέπεται.

Ταχέως Εξελισσόμενη RRMS

Η Ταχέως εξελισσόμενη RRMS ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες βλάβες προσλαμβάνουσες Gd στη μαγνητική τομογραφία ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία. - Ενότητα 1

Η φινγκολιμόδη προκαλεί αντίστροφη αναστολή ενός μεγάλου ποσοστού λεμφοκυττάρων (τα οποία εμπλέκονται στην αυτοάνοση προσβολή), εμποδίζοντας τα να εγκαταλείψουν τους λεμφαδένες και στη συνέχεια να εισέλθουν στον ΚΝΣ ⁹¹⁻⁹³. Με τη διακοπή της θεραπείας, οι μετρήσεις λεμφοκυττάρων επιστρέφουν στο φυσιολογικό, αλλά τα οφέλη της θεραπείας χάνονται ³⁴

3.7.2 Αποτελεσματικότητα

Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την φινγκολιμόδη (FREEDOMS και TRANSFORMS).

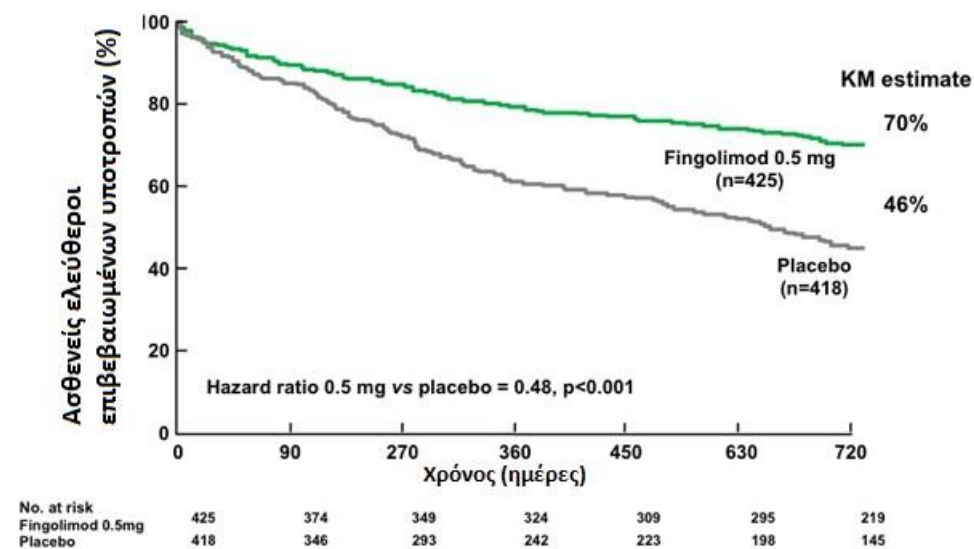
Μια μελέτη συνέκρινε τη φινγκολιμόδη με το placebo για πάνω από 2 χρόνια (FREEDOMS - Πίνακας 11) σε ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ με μεγάλη εμπειρία στη θεραπεία ⁹⁴. Η μελέτη ανέφερε μείωση 54% στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών σε σύγκριση με το placebo, και μείωση 48% στις

βεβαιωμένες υποτροπές κατά τη διάρκεια της μελέτης 2 ετών. Μετά από τα 2 χρόνια, το 70% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg δεν είχαν υποτροπές σε σύγκριση με το 46% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με placebo (Σχήμα 9) ⁹⁴. Υπήρξε επίσης μείωση της δραστηριότητας MRI, όπως μετρήθηκε από τον αριθμό των νέων βλαβών T2 (μέση τιμή 2.5 vs 9.8) και τον αριθμό των βλαβών T1 προσλαμβάνουσων Gd (μέση τιμή 0,2 έναντι 1,1). Υπήρχε επίσης σημαντικά μικρότερη απώλεια εγκεφαλικού όγκου με τη φινγκολιμόδη.

Παράγοντας	Δόση	Μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής * (%)	Ασθενείς χωρίς υποτροπές για 2 έτη (%)	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή (Ημέρες)	Μείωση της εξέλιξης της νόσου* (%)
Φινγκολιμόδη	0,5 mg δια του στόματος, μια φορά	54	70	N/R	30

*σε σχέση με το placebo

Πίνακας 11: Αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης στην θεραπεία της SMRR⁹⁴



Σχήμα 9: Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή: φινγκολιμόδη 0,5 mg σε σχέση με το placebo⁹⁴

Επιπλέον, σε μια μελέτη 1 έτους (TRANSFORMS), η φινγκολιμόδη βρέθηκε να είναι καλύτερη από την IFNβ-1α IM εβδομαδιαίως, από την άποψη του ετήσιου ποσοστού υποτροπής και των αποτελεσμάτων της μαγνητικής τομογραφίας⁹⁵. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής συνοψίζονται στον πίνακα 12.

Παράγοντας	Δόση	Ετήσιο ποσοστό υποτροπών (%)	Νέες και μεγαλύτερες βλάβες T2 (0–12 μήνες)	Βλάβες T1 προσλαμβάνουσες Gd (μετά από 12 μήνες)	Μεταβολή εγκεφαλικού όγκου (μετά από 12 μήνες)
Φινγκολιμόδη	0,5 mg από του στόματος/ 1 φορά	0,21	1,7	0,23	-0,3

IFNβ-1a	30 μg IM εβδομαδιαίως	0,42	2,6	0,51	-0,5
Σχετική μείωση (%)		52%	35%	55%	40%
p value		<0,001	0,004	<0,001	0,001

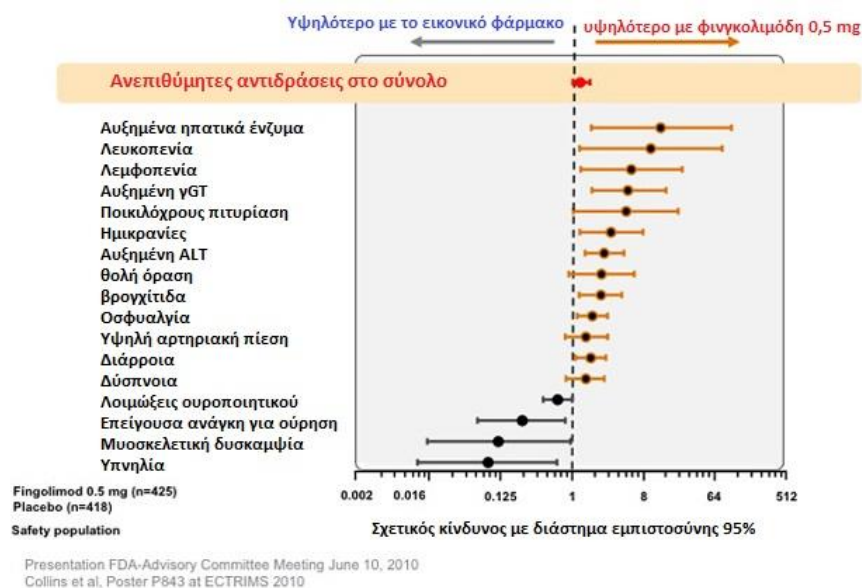
Πίνακας 12: Αποτελεσματικότητα της Φινγκολιμόδης σε σχέση με την IFNβ-1a IM⁹⁵

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη αυτή είχαν τη δυνατότητα να συνεχίσουν σε μια μελέτη επέκτασης για να λάβουν 0,5 mg φινγκολιμόδης. Εκείνοι που λάμβαναν IFNβ-1a μετέβησαν στην φινγκολιμόδη, και εκείνοι που ξεκίνησαν με φινγκολιμόδη συνέχισαν τη θεραπεία. Ένα χρόνο σε αυτήν την μελέτη επέκτασης, τα ποσοστά υποτροπής και η φλεγμονώδης δραστηριότητα στις Μαγνητικές τομογραφίες ήταν σημαντικά χαμηλότερα για εκείνους που έλαβαν φινγκολιμόδη για ολόκληρη την περίοδο των δύο ετών, σε σύγκριση με εκείνους που μετέβησαν σε αυτή.⁹⁶

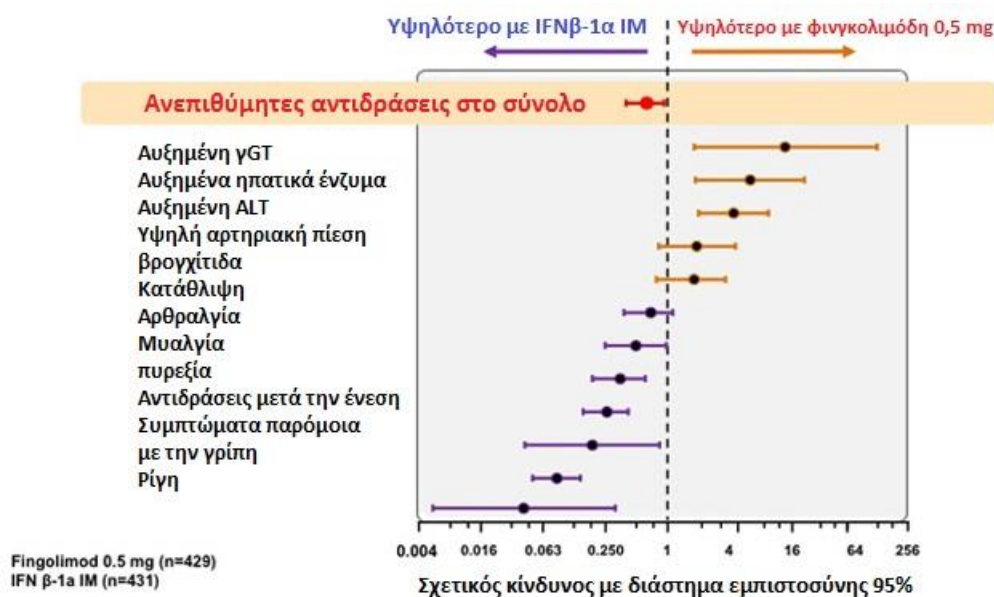
Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες δοκίμασαν διαφορετική δόση φινγκολιμόδης (1,25 mg), ωστόσο αυτή η δόση βρέθηκε να μην είναι περισσότερο αποτελεσματική από την δόση mg 0,5, αλλά συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκδηλώσεων³⁴.

3.7.3 Παρενέργειες

Οι πιο κοινές παρενέργειες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φινγκολιμόδη περιλαμβάνουν λοίμωξη με τον ιο της γρίπης, πονοκέφαλο, βήχα, διάρροια, μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη ALT) και πόνους στην πλάτη³⁴ (σχήματα 10 και 11). Άλλες εκδηλώσεις που ήταν πιο συχνές με τη φινγκολιμόδη σε σχέση με το placebo είναι δύσπνοια, υπέρταση, βρογχίτιδα, θολή όραση, ημικρανία, λεμφοπενία και λευκοπενία.⁹⁴



Σχήμα 10: Παρενέργειες: φινγκολιμόδη σε σχέση με το placebo



Fingolimod European Public Assessment Report, Feb 2011
presentation FDA-Advisory Committee Meeting June 10, 2010

Σχήμα 11: Παρενέργειες: φινγκολιμόδη σε σχέση με την IFN

Επειδή έχουν αναφερθεί παροδικές μειώσεις του καρδιακού ρυθμού σε ορισμένους ασθενείς, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για 6 ώρες μετά τη λήψη της πρώτης δόσης για σημάδια βραδυκαρδίας και να εξεταστεί αν τα συμπτώματα συνεχίζονται ³⁴. Παρά το γεγονός ότι το σημερινό Ευρωπαϊκό SmPC για τη φινγκολιμόδη συνιστά παρατήρηση για σημάδια και συμπτώματα βραδυκαρδίας³⁴, σε άλλες χώρες, συνιστάται παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) . Πρόσφατα, μια επιστολή «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» της Novartis προς τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης της Ευρώπης έκανε κάποιες συστάσεις για την περίοδο παρατήρησης των 6 ωρών: -

- Πρέπει να είναι διαθέσιμο ΗΚΓ 12 απαγωγών κατά την έναρξη και στο εξιτήριο.
- Συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ για 6 ώρες μετά την πρώτη δόση
- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας τουλάχιστον μια φορά την ώρα

Ειδικές συστάσεις για παράταση της παρακολούθησης γίνονται επίσης για ασθενείς με σημάδια και συμπτώματα που υποδηλώνουν βραδυκαρδία ή μεταβολές στο ΗΚΓ . Ορισμένα κέντρα μπορεί να έχουν προσαρμόσει τις εν λόγω συστάσεις για την ανάπτυξη των εσωτερικών τους πρωτοκόλλων.

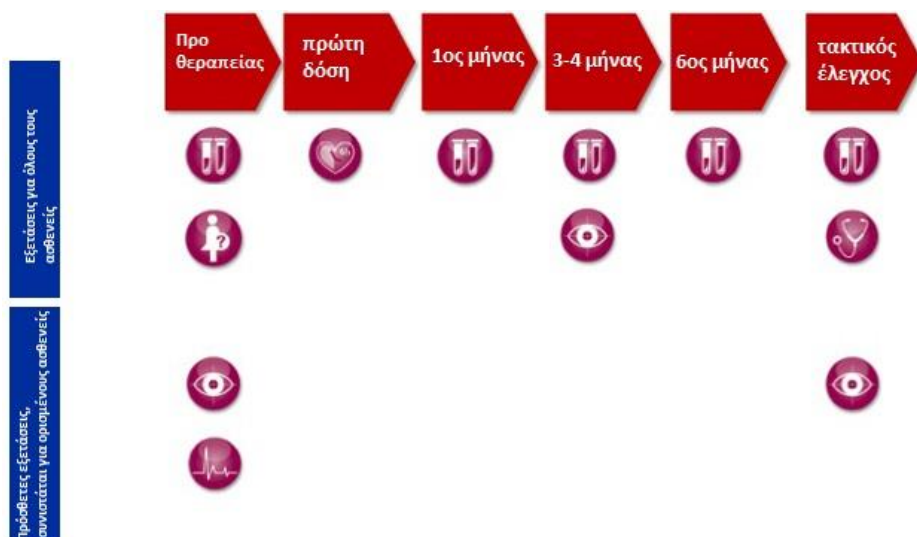
Οι ασθενείς που λαμβάνουν φινγκολιμόδη θα πρέπει επίσης να προειδοποιούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε σημάδια ή συμπτώματα της βραδυκαρδίας (π.χ. ζάλη, δύσπνοια) αμέσως στο Νοσηλευτή ΣΚΠ ή στο γιατρό τους.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας έχει επίσης αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών (0,4% στα 0,5 mg κατά το στάδιο κλινικής ανάπτυξης). Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς χρειάζονται οφθαλμολογική εξέταση 3 - 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ή αν προκύψουν οποιοσδήποτε διαταραχές της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ³⁴. Ασθενείς με διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας απαιτούν επίσης εξέταση των οφθαλμών πριν από τη θεραπεία. Εάν υπάρχει υποψία οιδήματος της ωχράς κηλίδας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας κανονικά πρέπει να υποχωρήσει με τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Είναι, ωστόσο, σημαντικό να οργανωθεί άμεση παραπομπή, αν δεν είναι βέβαιο το κατά πόσον τα συμπτώματα ενός ασθενούς υποδηλώνουν οίδημα της ωχράς κηλίδας ή οπτική νευρίτιδα που σχετίζεται με την ΣΚΠ.

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι μια ανώδυνη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πρήξιμο ή πάχυνση στον κεντρικό αμφιβληστροειδή. Συνήθως, αν και όχι πάντα, συνδέεται με θολή ή παραμορφωμένη όραση.

Άλλες εξετάσεις που μπορεί να απαιτούνται πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φινγκολιμόδη περιλαμβάνουν ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης, τεστ ηπατικής λειτουργίας, κατάσταση του έρπητα ζωστήρα (VZV), ο αριθμός των κυττάρων του αίματος και η αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων του αναπνευστικού και θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης στο γιατρό τους ή στο κέντρο ΣΚΠ ³⁴. Λόγω μιας θανατηφόρας λοίμωξης VZV κατά τις πιλοτικές μελέτες, συνιστάται να εκτελείται εμβολιασμός VZV πριν από την έναρξη της θεραπείας σε περίπτωση αρνητικής δοκιμής στο αντίσωμα VZV. Οι εξετάσεις που απαιτούνται για τη θεραπεία με φινγκολιμόδη συνοψίζονται στην Εικόνα 12.

Οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια και έως και 2 μήνες μετά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι Νοσηλευτές ΣΚΠ πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς και να τους βοηθήσουν να σχεδιάσουν τον τρόπο ζωής τους ώστε να αποφευχθεί η ανάγκη για εμβόλια κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των 2 μηνών.



Σχήμα 12: Εξετάσεις που πρέπει να γίνουν πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φινγκολιμόδη

3.7.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Όπως είδαμε, υπάρχει μια σειρά από εκτιμήσεις που απαιτούνται πριν τη λήψη της φινγκολιμόδης, μετά τη λήψη της πρώτης δόσης, αλλά και κατά τη συνήθη παρακολούθηση.

Επιπλέον, οι ασθενείς θα θεωρήσουν ότι η λήψη φαρμακευτικής αγωγής δια του στόματος είναι πιο εύκολη και πιο απλή, και φυσικά δεν θα πρέπει να κάνουν ενέσεις. Ωστόσο, αν και η φινγκολιμόδη είναι μια δια του στόματος θεραπεία, όπως και οι άλλες DMT, μπορεί να συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες, και απαιτεί την παρακολούθηση, τον έλεγχο και ένα επίπεδο δέσμευσης από τον ασθενή ως προς τη συναίνεση και τη συμμόρφωση. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ παίζει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία των οφελών της δια του στόματος θεραπείας (από την άποψη της ευκολίας), αλλά και στην εξήγηση προς τους ασθενείς των ανεπιθύμητων ενεργειών που πρέπει να γνωρίζουν, και των σημείων και

συμπτωμάτων που θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως στο Νοσηλευτή ΣΚΠ ή το Γιατρό, ή και στους δύο. Ο Νοσηλευτής ΣΚΠ είναι πιθανό να συμμετέχει στην παρακολούθηση της έναρξης της θεραπείας, παρέχοντας υποστήριξη σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και για να προωθεί τη συμμόρφωση των ασθενών στο καθορισμένο θεραπευτικό σχήμα.



Η Φινγκολιμόδη είναι μια, δια του στόματος, DMT για άτομα με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Είναι καλύτερη του placebo για 2 χρόνια και, σε μια δοκιμή 1 έτους, βρέθηκε να είναι καλύτερη από την IFNβ-1a IM εβδομαδιαίως. Υπάρχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις για εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που περιλαμβάνουν 6-ωρη παρατήρηση μετά τη λήψη της πρώτης δόσης.

3.8 Natalizumab/ Ναταλιζουμάμπη

3.8.1 Εισαγωγή

Η ναταλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό **αντίσωμα** το οποίο αναστέλλει τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ. Όπως η φινγκολιμόδη, δεν προκαλεί εξάντληση των λεμφοκυττάρων και κατά τη διακοπή της θεραπείας τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να αποκατασταθούν, και ως εκ τούτου, η δραστηριότητα της νόσου θα επιστρέψει.^{97,98}

Αντίσωμα

Τα Αντισώματα είναι φυσικά δημιουργούμενες πρωτεΐνες που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα σε απάντηση σε ξένες ουσίες. Μόλις παράγονται από τον οργανισμό, αναγνωρίζουν και δεσμεύονται σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες (αντιγόνα) σε βακτήρια, ιούς, και τοξίνες, για να βοηθήσουν το σώμα να καταπολεμήσει την ασθένεια. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η ναταλιζουμάμπη, παράγονται σε συστήματα κυτταρικής καλλιέργειας. Μπορεί να δεσμεύονται σε υποδοχείς επί των φυσιολογικών κυττάρων του σώματος. Με την αναγνώριση και τη σύνδεση με αυτούς τους υποδοχείς, τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να παρεμβαίνουν (ή να τροποποιούν) κανονικές ή μη κυτταρικές απαντήσεις. Με τον τρόπο αυτό, τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να είναι χρήσιμα στην θεραπεία ορισμένων ασθενειών.

Η χρήση της ναταλιζουμάμπη ποικίλλει σε διάφορες χώρες. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, χρησιμοποιείται για εκείνους τους ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ ή για εκείνους που συνεχίζουν να έχουν υποτροπές παρά το γεγονός ότι λαμβάνουν DMT.

Ταχέως εξελισσόμενη RRMS: Ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες βλάβες Gd προσλαμβάνουσες στη μαγνητική τομογραφία ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία

Η ναταλιζουμάμπη χορηγείται ως IV έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Πίνακας 13). Αυτό ακολουθείται από μια περίοδο παρατήρησης 1 ώρας για σημάδια υπερευαισθησίας.³⁵

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Τρόπος χορήγησης	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Natalizumab	Tysabri	Έγχυση (1 ώρα)	300 mg	1 φορά στις 4 εβδομάδες

Πίνακας 13: Ναταλιζουμάμπη για τη ΣΚΠ

3.8.2 Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της ναταλιζουμάμπης σε διάστημα 2 ετών σε πληθυσμό RRMS, που δεν έχει λάβει προηγούμενη θεραπεία, συνοψίζονται στον Πίνακα 14.⁹⁸

Παράγοντας	Δόση	Μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής *	Ασθενείς χωρίς υποτροπή για 2 έτη (%)	Μέσος χρόνος έως την πρώτη υποτροπή (Ημέρες)	Μείωση της εξέλιξης της νόσου* (%)
Natalizumab	300 mg IVI q4w	68	67	N/R	42

*σε σχέση με το placebo

Πίνακας 14: Αποτελεσματικότητα του natalizumab για την RRMS⁹⁸

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι σε πολλές χώρες το natalizumab χρησιμοποιείται μόνο αν η θεραπεία «πρώτης γραμμής» έχει αποτύχει, ή σε ταχέως εξελισσόμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Δεν είναι σαφές κατά πόσον η ναταλιζουμάμπη θα δείξει την αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές της Φάσης III σε αυτό τον πιο προηγμένο πληθυσμό ασθενών.

3.8.3 Παρενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές η ναταλιζουμάμπη ήταν καλά ανεκτό. Οι πιο συχνές παρενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ζάλη, ναυτία, κνίδωση και ρίγη που σχετίζονται με τις εγχύσεις. Έως 4% των ασθενών υπέστησαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, και λιγότερο από το 1% υπέστη αναφυλακτικές αντιδράσεις. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν υπόταση, υπέρταση, πόνο στο στήθος, δυσφορία στο στήθος, δύσπνοια και αγγειονευρωτικό οίδημα.³⁵

Αντίδραση	Natalizumab (%)	Placebo (%)
-----------	-----------------	-------------

Γενικά		
Κεφαλαλγία	38	33
Κόπωση	27	21*
Αρθραλγία	19	14
Επιτακτική ή συχνή ούρηση	9	7
Αλλεργικές αντιδράσεις	9	4*
Δυσφορία στο στήθος	5	3
Τοπική αιμορραγία	3	2
Ρίγη	3	1
Συγκοπή	3	3
Λοιμώξεις		
Ουροποιητικού συστήματος	20	17
Ανώτερου Αναπνευστικού Συστήματος	17	16
Γαστρεντερικού Συστήματος	11	9
Κολπίτιδα	10	6
Αμυγδαλίτιδα	7	5
Κατάθλιψη	19	16
Γαστρεντερικά προβλήματα		
Κοιλιακή δυσφορία	11	10
Ηπατικές ανωμαλίες	5	4
Δερματικές αντιδράσεις		
Εξάνθημα	11	9
Δερματίτιδα	7	4
Κνησμός	4	2
Διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Ακανόνιστη έμμηνος ρύση / δυσμηνόρροια	7	4
Αμηνόρροια	2	1
Νευρολογικά προβλήματα		
Ίλιγγος	6	5
Τρέμουλο	3	3
Σοβαρές αντιδράσεις		
Υποτροπή	6	13*
Χολολιθίαση	<1	<1
Ανάγκη θεραπείας αποκατάστασης	<1	,2
Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	<1	0
Κατάθλιψη	<1	<1
Αναφυλακτική αντίδραση	<1	0
Υπεραυσαισθησία	<1	0
Υποτροπή	<1	<1
Καρκίνος μαστού	<1	0
Αναφυλακτική αντίδραση	<1	0
Σπασμοί	<1	<1
Γαστρίτιδα	<1	0
Τραχηλική δυσπλασία	<1	0
Δηλητηρίαση από αλκοόλ	<1	<1
Κάκωση της κεφαλής	<1	<1
Θερμικό έγκαυμα	<1	0

Πίνακας 15: Παρενέργειες κατά τη θεραπεία με natalizumab στην RRMS⁹⁸

Η θεραπεία με νатаλιζουμάμπη έχει συσχετισθεί με την Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

(PML). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό JC (John Cunningham), η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Τέτοιες λοιμώξεις είναι συχνές αλλά παραμένουν αδρανείς σε άτομα με υγιές ανοσοποιητικό σύστημα. Πριν από την εισαγωγή του natalizumab, η PML παρατηρούνταν κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπως άτομα με HIV ή που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Τα συμπτώματα της PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται σε ημέρες έως και εβδομάδες, και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχές της όρασης, καθώς και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, της μνήμης και προσανατολισμού, που οδηγεί σε σύγχυση και σε αλλαγές της προσωπικότητας. Η εξέλιξη των προβλημάτων μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ή σοβαρή αναπηρία μέσα σε εβδομάδες ή μήνες. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ο συνδυασμός τριών παραγόντων κινδύνου -προηγούμενη θετικότητα αντισωμάτων κατά του ιού JC, ιστορικό λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, και η διάρκεια της θεραπείας με νатаλιζουμάμπη - είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη της PML σε ασθενείς με ΣΚΠ που έλαβαν θεραπεία με νатаλιζουμάμπη.⁹⁹

Έως τις 29 Φεβρουαρίου 2012, υπήρχαν 212 επιβεβαιωμένα περιστατικά PML σε 99.571 ασθενείς που έκαναν θεραπεία με νатаλιζουμάμπη (2,1 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς). Πρόσφατα στοιχεία που δημοσιεύθηκαν στο New England Journal of Medicine ⁹⁹ αλλάζουν ελαφρώς τα επίπεδα κινδύνου για τους ασθενείς με θετικά αντισώματα στον ιό JC, ως εξής:

- Χωρίς προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και έκθεση από 1 έως 24 μήνες: 0,56 ανά 1.000 (95% CI 0,36 - 0,83)
- Χωρίς προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και έκθεση από 25 έως 48 μήνες: 4,6 ανά 1.000 (95% CI 3.7 έως 5.6)
- Με προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και έκθεση από 1 έως 24 μήνες: 1,6 ανά 1.000 (95% CI 0,91 έως 2,6)
- Με προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και έκθεση από 25 με 48 μήνες: 11,1 ανά 1.000 (95% CI 8,3 - 14,5)

Τα ανοσοκατασταλτικά σε αυτό το πλαίσιο περιλαμβάνουν αρκετούς παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός ενδείξεων, για τη θεραπεία της σοβαρής ΣΚΠ, όπως μιτοξαντρόνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, και μυκοφαινόλη μοφετίλ.

Ως εκ τούτου, συνήθως συστήνεται ότι οι ασθενείς που αρχίζουν το natalizumab να κάνουν το τεστ αντισωμάτων του ιού JC.

Τεστ Αντισωμάτων JCV

Το τεστ αντισωμάτων του ιού JC καθορίζει αν ένα άτομο με ΣΚΠ έχει εκτεθεί στον ιό JC μέσω της ανίχνευσης αντισωμάτων. Ένα άτομο που έχει αντισώματα για τον ιό JC είναι σε αυξημένο κίνδυνο για PML ενώ ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός όταν η δοκιμή για αντισώματα του ιού JC είναι αρνητική. Μια εμπορική δοκιμασία για την ανίχνευση αντισωμάτων του ιού JC εισήχθη το 2011, και οι οδηγίες του φαρμάκου natalizumab τώρα αναφέρουν ότι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη του φαρμάκου, αλλά και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την ανίχνευση νέων μολύνσεων. Η δοκιμή περιλαμβάνεται πλέον ως εξέταση ρουτίνας για τους ανθρώπους που ξεκινούν θεραπεία με νатаλιζουμάμπη και μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο της PML. Το τεστ δεν δείχνει αν κάποιος θα αποκτήσει ή δεν θα αποκτήσει PML. Η δοκιμή δείχνει το σχετικό επίπεδο κινδύνου του ατόμου, και οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας. Ένα θετικό τεστ θα απαιτήσει η υγεία του ατόμου να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νатаλιζουμάμπη.

Έως το Νοέμβριο του 2013 υπήρχαν 418 επιβεβαιωμένα κρούσματα PML.¹⁰⁰ Με βάση αυτά, οι κίνδυνοι της PML είναι 1 στις 10 000, αν ο ασθενής είναι αρνητικός στον ιό JC. Εάν ο ασθενής είναι θετικός στον ιό JC, ο κίνδυνός του είναι 1 στις 1429 στα πρώτα 2 χρόνια, 1 στις 189 για τους μήνες 25-48, και 1 στις 164 για τους μήνες 49-72. Εάν ο ασθενής είναι θετικός στον ιό JC και είχε επίσης προηγούμενη ανοσοκαταστολή, οι πιθανότητες τους για PML είναι 1 στις 556 στα πρώτα 2 χρόνια και 1

στις 89 για τους ακόλουθους 25-48 μήνες.

Η προγραμματισμένη διακοπή της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για PML, αλλά καμία σχετική ελεγχόμενη μελέτη δεν έχει εξετάσει προς το παρόν τις επιπτώσεις της διακοπής της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη. Η RESTORE ήταν μια τυχαιοποιημένη, μερικώς ελεγχόμενη με placebo, διερευνητική μελέτη που εξέτασε τη δραστηριότητα της νόσου ΣΚΠ κατά τη διάρκεια διακοπής 24 εβδομάδων της θεραπείας με ναταλιζουμάμπη.¹⁰¹ Παρά τη χρήση άλλων θεραπειών, οι MRI και η κλινική δραστηριότητα της ΣΚΠ υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της διακοπής της ναταλιζουμάμπης σε μερικούς ασθενείς που δεν είχαν υποτροπές για 1 έτος. Ως εκ τούτου, η διακοπή της ναταλιζουμάμπης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής ή της δραστηριότητας της ασθένειας στην MRI σε σύγκριση με τη συνεχιζόμενη χρήση της ναταλιζουμάμπης.

3.8.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Ενώ η ναταλιζουμάμπη μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, υπάρχουν μια σειρά από προφυλάξεις και ο Νοσηλευτής ΣΚΠ πρέπει να είναι προετοιμασμένος να συμβουλευτεί κατάλληλα τον ασθενή, και εάν είναι απαραίτητο, να οργανώσει εξετάσεις, πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για αντισώματα του ιού JC. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να ενημερωθεί για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν μεταξύ των εγχύσεων, και να τις γνωστοποιεί, κατά περίπτωση. Ειδικότερα, οι ασθενείς που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη θα πρέπει, μαζί με τους φροντιστές τους, να λάβουν οδηγίες για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML (π.χ. προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, οπτικές διαταραχές, μεταβολές στη σκέψη, τη μνήμη και τον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα, γνωστικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα)³⁵



Η ναταλιζουμάμπη IV κάθε 4 εβδομάδες έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα έναντι στην RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ σε σύγκριση με το placebo και είναι γενικά καλά ανεκτό. Σύμφωνα με την ένδειξη του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, χρησιμοποιείται για την ταχέως εξελισσόμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ ή σε άτομα με ενεργό νόσο, ανθεκτικών στις DMT πρώτης γραμμής.

3.9 Μιτοξαντρόνη

3.9.1 Εισαγωγή

Η ανοσοκατασταλτική μιτοξαντρόνη έχει επίσης μελετηθεί σε άτομα με ΣΚΠ και, αν και δεν έχει εγκριθεί σε πολλές χώρες, στις Ηνωμένες Πολιτείες και αλλού έχει εγκριθεί για χρήση σε PRMS/Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες καταστάσεις.

Η μιτοξαντρόνη χορηγείται γενικά ως ενδοφλέβια ένεση σε δόση 12 mg / m² κάθε τρεις μήνες (Πίνακας 16)¹⁰²

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Οδός χορήγησης	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Μιτοξαντρόνη	Novantrone, Generics	IV	12mg/m ²	Μια φορά στους 3 μήνες

Tabelul 16: Mitoxantrone για την MS

3.9.2 Αποτελεσματικότητα

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με επιδεινούμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ ή SPMS/

Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, η μιτοξαντρόνη μείωσε την εξέλιξη της αναπηρίας σε σχέση με το placebo ¹⁰². Αν και η αρχική ανάλυση του καταληκτικού σημείου της μελέτης αυτής ήταν διαφορετική από αυτές που χρησιμοποιούνται σε άλλες μελέτες DMT, η εκτίμηση του ετήσιου ποσοστού υποτροπών έδειξε μείωση 63% το πρώτο έτος έναντι του placebo και 68% για το 2^ο έτος (μείωση κατά 66% κατά τα έτη 1 και 2 μαζί). Περισσότερο από το ήμισυ των ασθενών ήταν χωρίς υποτροπή (57%) σε σύγκριση με 37% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου κατά το τέλος του δεύτερου έτους ¹⁰².

Πρόσθετες μικρότερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει θεραπευτική επίδραση σε αυτούς τους πληθυσμούς ¹⁰³

3.9.3 Παρενέργειες

Έως 75% των ασθενών που λαμβάνουν μιτοξαντρόνη υποφέρουν από ναυτία και έμετο. Εκτός από την καταστολή του μυελού των οστών (λευκοπενία), η μιτοξαντρόνη συνδέεται επίσης με λειτουργικές καρδιακές αλλαγές (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένη εξώθηση αριστερής κοιλίας)¹⁰⁴. Ως αποτέλεσμα, συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για άτομα με ΣΚΠ που έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο¹⁰⁵ και πρέπει να γίνεται παρακολούθηση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτή θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει αξιολόγηση του κλασματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας και ένα ΗΚΓ ¹⁰⁵. Μια γενική εξέταση αίματος απαιτείται επίσης πριν από κάθε δόση.

Επιπλέον, στα άτομα με ΣΚΠ δεν πρέπει να χορηγείται αθροιστική δόση άνω των 140 mg/ m² ¹⁰⁵, κάτι που ισοδυναμεί με μόλις 11 δόσεις πάνω από το συνιστώμενο πρόγραμμα (12 mg / m²), ή με θεραπεία 3 ετών.

Από την παρακολούθηση 800 ασθενών με ΣΚΠ που είχαν λάβει μιτοξαντρόνη, υπήρχε μια αναφορά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και 5% των ασθενών είχαν ασυμπτωματική μείωση στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, η οποία ήταν επίμονη σε 11 ασθενείς. Υπήρχαν επίσης δύο περιπτώσεις λευχαιμίας, η οποία σχετιζόταν με τη θεραπεία. Οι ανησυχίες αυτές, και ιδίως η έγκριση των φινγκολιμόδη και natalizumab, σημαίνει ότι η μιτοξαντρόνη δεν θεωρείται πλέον κοινή ως θεραπεία «πρώτης γραμμής» για RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ.

3.9.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Η Μιτοξαντρόνη είναι ένα ανοσοκατασταλτικό και συνιστάται η προετοιμασία και η χορήγησή της να ακολουθεί τα βήματα που απαιτούνται για την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ¹⁰³. Οι γιατροί θα πρέπει να έχουν εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών και συνήθως συνιστάται η μιτοξαντρόνη να χορηγείται ως βραδεία έγχυση IV για να μειώνεται ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας ¹⁰³. Οι ασθενείς με ναυτία και έμετο μπορούν να επωφεληθούν από την άμεση χορήγηση αντιεμετικής θεραπείας, ενώ σε ορισμένα κέντρα, αυτή μπορεί να χορηγηθεί ως προφύλαξη πριν από την πρώτη δόση. Όπως περιγράφεται στην ενότητα 3.9.3, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί επίσης σε αξιολόγηση του ΗΚΓ και σε μια γενική εξέταση αίματος, πριν από κάθε δόση μιτοξαντρόνης ¹⁰³. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης είναι επίσης σημαντικό να επαγρυπνούμε για σημάδια εξαγγελίωσης, δεδομένου ότι σε σοβαρές περιπτώσεις, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση των ιστών¹⁰³



Η μιτοξαντρόνη είναι ένα ανοσοκατασταλτικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί SPMS/Δευτεροπαθώς Προϊούσα ΣΚ, PRMS ή σε άτομα με επιδεινούμενη RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Υπάρχει κίνδυνος αθροιστικής τοξικότητας για την καρδιακή λειτουργία και επίσης για λευχαιμία και ως εκ τούτου η διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται στα 3 έτη.



Πώς θα υποστηρίξετε το άτομο με ΣΚΠ ώστε να έχει λογικές, ρεαλιστικές προσδοκίες από τις προτεινόμενες θεραπείες;

Το άτομο με ΣΚΠ πρέπει να καταλάβει ότι οι DMT μειώνουν το ποσοστό υποτροπής κατά περίπου ένα τρίτο. Αυτό σημαίνει ότι ένα άτομο με ΣΚΠ μπορεί να εξακολουθεί να βιώνει υποτροπές. Καμία θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική για όλους και είναι δύσκολο να προβλεφθεί αν το φάρμακο θα βοηθήσει ένα συγκεκριμένο άτομο.

Η θεραπεία με DMT είναι μια μακροχρόνια θεραπεία και η αποτελεσματικότητα της δεν είναι άμεση. Οι άνθρωποι με ΣΚΠ πρέπει να το καταλάβουν, και να τους το υπενθυμίζετε σε κάθε συνεδρία παρακολούθησης. Ο Νοσηλευτής μπορεί να χρησιμοποιήσει ένα παραλληλισμό με τις μακροπρόθεσμες επενδύσεις - δεν υπάρχει άμεση απόσβεση, αλλά τα οφέλη έρχονται με τον καιρό.

Οι άνθρωποι με ΣΚΠ είναι συχνά πολύ ευάλωτοι και επισκέπτονται αμφίβολες ιστοσελίδες, αναζητώντας μια «θεραπεία». Επομένως, είναι σημαντικό να τους παρέχετε βασικά στοιχεία, ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας και να τους δίνετε «καλές» διευθύνσεις ιστοσελίδων στο Διαδίκτυο.

3.10 Τεριφλουνομίδη

3.10.1 Εισαγωγή

Η τεριφλουνομίδη, ένα δια του στόματος DMT, εγκρίθηκε τον Αύγουστο του 2013 για τη θεραπεία της RRMS/Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Εμποδίζει τη διαίρεση των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων επεμβαίνοντας στη φάση αντιγραφής του DNA του κυτταρικού κύκλου. Καθώς τα T λεμφοκύτταρα είναι ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, επηρεάζονται από την τεριφλουνομίδη και έτσι λιγότερα εισβάλλουν στο ΚΝΣ και επιτίθενται στους νευρώνες.

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Οδός Χορήγησης	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
Teriflunomide	Aubagio	Δια του στόματος	14 mg	Καθημερινά

Πίνακας 17: Η τεριφλουνομίδη για την ΣΚΠ

3.10.2 Αποτελεσματικότητα

Τα αποτελέσματα της δοκιμής TEMSO έδειξαν σημαντική μείωση στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών και την εξέλιξη της αναπηρίας τόσο με δόσεις 7mg και 14 mg ημερησίως σε σχέση με το placebo¹⁰⁷. Και οι δύο δόσεις τεριφλουνομίδης μείωσαν τον ετήσιο ρυθμό υποτροπής κατά περίπου ένα τρίτο σε σύγκριση με το placebo. Η υψηλότερη δόση (14 mg ημερησίως) μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας (που διατηρήθηκε για 12 εβδομάδες) κατά 30%.

Μια δεύτερη δοκιμή, η TOWER, έδειξε σημαντική μείωση στα ετήσια ποσοστά υποτροπής και την εξέλιξη της αναπηρίας με τη δόση 14-mg σε σχέση με το placebo¹⁰⁸. Η υψηλότερη δόση μείωσε τα ποσοστά υποτροπής κατά 36% σε σύγκριση με το placebo και μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας (που διατηρήθηκε για 12 εβδομάδες) κατά 31,5%. Τα κύρια αποτελέσματα από αυτές τις δύο μελέτες εμφανίζονται στον πίνακα 18.

Μελέτη	Δόση	Μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής* (%)	Ασθενείς χωρίς υποτροπή μετά από 2 χρόνια (%)	Μείωση της εξέλιξης της νόσου* (%)
TEMPO	14 mg δια του στόματος, ημερησίως	31.5	57	30
TOWER	14 mg δια του στόματος, ημερησίως	36	52	31,5

*σε σχέση με το placebo

Πίνακας 18: Αποτελεσματικότητα της περιφλουνομίδης για την RRMS^{107,1083}

Μια δοκιμή φάσης 3, η TENERE, συνέκρινε τις δύο δόσεις περιφλουνομίδης με την ιντερφερόνη βήτα-1α σε 324 άτομα για δυο χρόνια¹⁰⁹. Η περιφλουνομίδα δεν κατάφερε να δείξει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι της ιντερφερόνης στη μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας (πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης). Στην υψηλότερη δόση περιφλουνομίδης (14 mg), 37,8% των ασθενών είχαν επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας σε διάστημα 2 ετών, σε σύγκριση με το 42,3% των ασθενών σε θεραπεία με ιντερφερόνη. Συνολικά, οι ασθενείς ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση και λιγότερη κούραση με την περιφλουνομίδα από ό, τι με την IFNβ-1α.

Δοκιμή	Δόση	Χρόνος αποτυχίας έως την εβδομάδα 48 (%)	Ετήσιο ποσοστό υποτροπής (%)
Περιφλουνομίδα	14 mg δια του στόματος ημερησίως	37	0,26
IFNβ-1α	44 μg SC 3 x εβδομάδα	33	0,22
Τιμή-p		NS	NS

Πίνακας 19: Αποτελεσματικότητα της Περιφλουνομίδης σε σχέση με την IFNβ-1α IM

Η πιο πρόσφατη κλινική μελέτη Φάσης 3 "TOPIC" εξέτασε την επίδραση της περιφλουνομίδης έναντι του placebo σε ασθενείς με πρώτα κλινικά συμπτώματα ΣΚΠ¹¹⁰. Η μελέτη τυχαία κατέταξε 618 ασθενείς με CIS σε περιφλουνομίδα 7 mg ή 14 mg δια του στόματος άπαξ ημερησίως, ή σε placebo. Η μέση διάρκεια της έκθεσης στην περιφλουνομίδα στην "TOPIC" ήταν περίπου 16 μήνες. Η μελέτη ανέφερε ότι η περιφλουνομίδα μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τη μετατροπή σε κλινικά βεβαιωμένη ΣΚΠ σε ασθενείς με CIS. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση 37% σε σχέση με το placebo στη μετατροπή σε κλινικά βεβαιωμένη ΣΚΠ (το πρωτεύον καταληκτικό σημείο) με τη δόση των 7-mg και μείωση κατά 43% με τη δόση των 14-mg. Υπήρξε επίσης σημαντική μείωση κατά 30% -35% στο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο της νέας κλινικής υποτροπής ή βλάβης στη μαγνητική τομογραφία και με τις δύο δόσεις.

Μαζί με τα αποτελέσματα των TEMPO και TOWER, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της περιφλουνομίδης σε ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ νωρίς και αργότερα στην πορεία της νόσου τους.

3.10.3 Παρενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφοράς της αλανίνης, αλωπεκία, διάρροια, γρίπη, ναυτία και παραισθησία. Η περιφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, με βάση αναφορές σοβαρής ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με λεφλουνομίδη.

3.10.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Προειδοποιήσεις για την υγεία που σχετίζονται με τον περιφλουνομίδη περιλαμβάνουν αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πιθανή ηπατοτοξικότητα και κίνδυνο τερατογένεσης. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να διεξάγονται πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πότε	Παράμετροι για παρακολούθηση
Πριν από την έναρξη της θεραπείας	Γενική αίματος και έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (έως και 6 μήνες πριν από την έναρξη) Αρτηριακή πίεση Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση Τεστ εγκυμοσύνης
Μετά από την έναρξη της θεραπείας	Μηνιαία , έλεγχος ηπατικής λειτουργίας για τους πρώτους έξι μήνες και μετά κάθε 6 μήνες Αξιολόγηση γενικής αίματος αν υπάρχουν συμπτώματα/ ενδείξεις αιματολογικής τοξικότητας Περιοδικός έλεγχος της πίεσης της αίματος

Πίνακας 20: Κατευθυντήριες γραμμές για την παρακολούθηση της ασφάλειας για την περιφλουνομίδη

Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι πρέπει να ενημερώσουν το Νοσηλευτή τους αμέσως εάν εμφανίσουν συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων (ναυτία, εμετός, στομαχικός πόνος, απώλεια της όρεξης, κόπωση, δέρματος ή κιτρίνισμα του λευκού των ματιών, σκούρα ούρα), σοβαρά προβλήματα του δέρματος (κοκκινίλα ή απολέπιση), λοίμωξης (πυρετός, κόπωση, πόνους στο σώμα, ρίγη, ναυτία, έμετος), ή διάμεσης πνευμονοπάθειας (βήχας, δύσπνοια, με ή χωρίς πυρετό).

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να γνωρίζουν ότι πρέπει να ενημερώσουν το γιατρό εάν εμφανιστούν συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας (μούδιασμα και φαγούρα στα χέρια και τα πόδια, διαφορετικά από τα συμπτώματα της ΣΚΠ), προβλήματα στα νεφρά (πόνος στα πλευρά), υψηλό επίπεδο καλίου (ναυτία ή υψηλός καρδιακός παλμός), ή υψηλή αρτηριακή πίεση. Είναι επίσης σημαντικό οι ασθενείς να συμβουλευονται τους επαγγελματίες υγείας πριν λάβουν οποιοδήποτε νέο φάρμακο. Συμβουλευστε τον ασθενή να αποφύγει εμβολιασμούς κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, χωρίς τη συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας.

Αντισύλληψη και Εγκυμοσύνη

Με βάση τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών στο παιδί, αν έχει γίνει λήψη περιφλουνομίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η FDA κατηγοριοποιεί την περιφλουνομίδη στην κατηγορία κινδύνου εγκυμοσύνης Χ. Η περιφλουνομίδη παραμένει στο αίμα για μεγάλο χρονικό διάστημα

μετά τη διακοπή της θεραπείας, οπότε ο κίνδυνος αυτός μπορεί να συνεχιστεί για έως και δύο χρόνια. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να έχουν κάνει αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν τη φαρμακευτική θεραπεία. Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για δύο έτη μετά τη διακοπή της περιφλουνομίδης.

Οι γυναίκες που έχουν υποψίες εγκυμοσύνης ενώ παίρνουν περιφλουνομίδα, ή έως και δύο χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να επικοινωνήσουν αμέσως με το φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης τους για ένα τεστ εγκυμοσύνης. Εάν το τεστ επιβεβαιώσει την εγκυμοσύνη, το επίπεδο στο αίμα της περιφλουνομίδης μπορεί να μειωθεί γρήγορα σε ασφαλή επίπεδα με τη λήψη ορισμένων φαρμάκων (χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα). Οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να σταματήσουν τη λήψη περιφλουνομίδης. Η αφαίρεση της περιφλουνομίδης μπορεί να επιταχυνθεί με τη χρήση των φαρμάκων που περιγράφονται παραπάνω. Μια εξέταση αίματος μπορεί να επιβεβαιώσει ότι τα επίπεδα της περιφλουνομίδης είναι αρκετά χαμηλά ότι είναι ασφαλές να προσπαθήσουν να μείνουν έγκυες.

Στους άνδρες συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς η περιφλουνομίδα μπορεί να μεταδοθεί μέσα από σπέρμα και ο βαθμός διακοπτικής απορρόφησης δεν έχει περιγραφεί καλά. Ως εκ τούτου, όλα τα άτομα που παίρνουν περιφλουνομίδα πρέπει να λαμβάνουν αυστηρή αντισύλληψη.

3.11 Φουμαρικός διμεθυλεστέρας

3.11.1 Εισαγωγή

Ο Φουμαρικός διμεθυλεστέρας (DMF) είναι το πιο πρόσφατα εγκεκριμένο δια του στόματος DMT για την αγωγή υποτροπιάζουσων μορφών ΣΚΠ. Η αρχική δόση του DMF είναι 120 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, και στη συνέχεια αύξηση στα 240 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Το DMF έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία πρώτης γραμμής και θα πρέπει να θεωρείται ως τέτοιο στην επιλογή θεραπείας για τα άτομα με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Πιστεύεται ότι το DMF καταπολεμά την ΣΚΠ με διάφορους πιθανούς μηχανισμούς. Έχει βρεθεί ότι επάγει την απόπτωση των Τ-κυττάρων, ενδεχομένως προστατεύει από οξειδωτικό στρες, αναστέλλει τα μόρια προσκόλλησης, και ενδεχομένως μετατοπίζει την ανοσολογική απάντηση προς μια απόκριση Th-2 (βοηθητικά Τ-κυττάρων).

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Οδός Χορήγησης	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης
Φουμαρικός διμεθυλεστέρας	Tecfidera	Από του στόματος	120 mg x 2 ημέρα x 7 μέρες και στη συνέχεια 240 mg x 2/ημέρα	2 X Ημερησίως

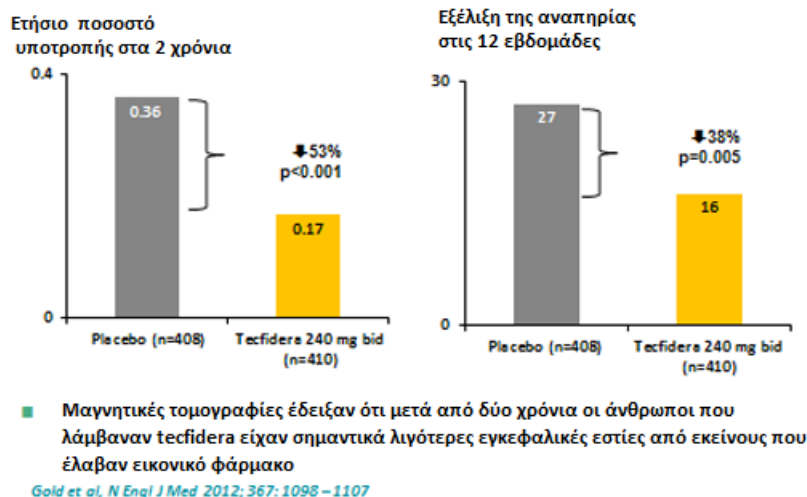
Πίνακας 21: Φουμαρικό διμεθύλιο στην ΣΚΠ

3.11.2 Αποτελεσματικότητα

Η μελέτη DEFINE (Προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του δια του στόματος φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ) συνέκρινε 240 mg DMF δύο φορές ημερησίως σε σχέση με το placebo¹¹¹. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης επιτεύχθηκε, με το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασαν μέχρι το τέλος των δύο ετών να είναι 27 % για το DMF και 46% για το placebo ($p < 0,001$). Επιπλέον, τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία του ετήσιου ποσοστού υποτροπών και ο χρόνος έως την εξέλιξη της αναπηρίας ήταν σημαντικά. Το ετήσιο ποσοστό υποτροπής ήταν 0,17 για το DMF και 0,36 για το placebo ($p < 0,001$) σε συμφωνία με μια σχετική μείωση του 53% για το DMF, και η βεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας σε όλη τη διάρκεια της μελέτης 2 ετών ήταν 16% για το DMF και 27% για το placebo ($P = 0,005$). Επίσης, οι μετρήσεις με την MRI για νέες ή μεγαλύτερες βλάβες T2 και τον αριθμό των βλαβών ήταν σημαντικά μειωμένες με το DMF, σε σύγκριση με το

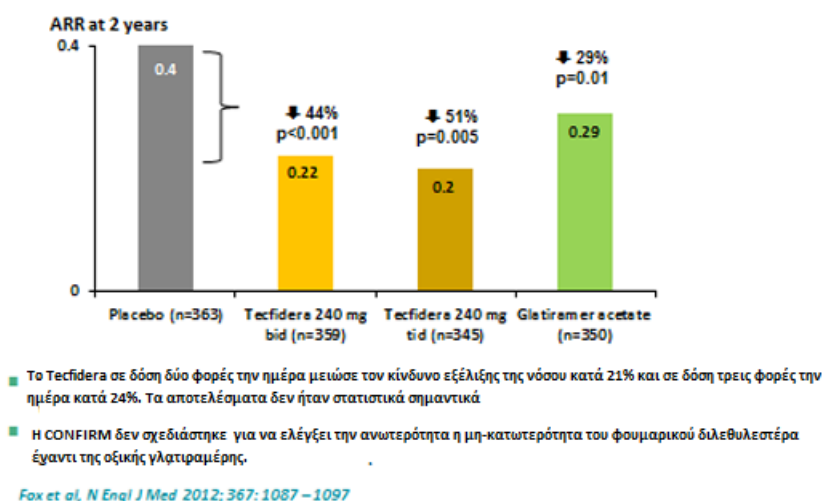
placebo.

Μελέτη DEFINE: Επίδραση του Tecfidera στο ποσοστό υποτροπής και την πρόοδο της αναπηρίας



Η CONFIRM (Συγκριτική μελέτη του δια του στόματος φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην RRMS/Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ) συνέκρινε 240 mg DMF δύο φορές ημερησίως έναντι του placebo και περιελάμβανε μια ανοιχτή συγκριτική αναφορά με την οξική γλατιραμέρη 20 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως¹¹². Το κύριο καταληκτικό σημείο του ετήσιου ποσοστού υποτροπών, ήταν σημαντικά χαμηλότερο για το DMF 0.22 δύο φορές ημερησίως με 0.29 για την οξική γλατιραμέρη, και 0,4 για το placebo, δείχνοντας μια σχετική μείωση του 44% για το φουμαρικό διμεθυλεστέρα ($p < 0.001$), και 29% για την οξική γλατιραμέρη ($p = 0.01$). Υπήρχαν επίσης σημαντικές μειώσεις σε νέες ή μεγαλύτερες βλάβες T2 σε όλα τα σκέλη θεραπείας, σε σύγκριση με το placebo ($p < 0.001$ για κάθε σύγκριση). Σε αντίθεση με τη μελέτη DEFINE, στην CONFIRM δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εξέλιξη της αναπηρίας, σε σύγκριση με το placebo.

Μελέτη CONFIRM: Επίδραση του Tecfidera στο ετήσιο ποσοστό υποτροπών



Δεν υπάρχουν head-to-head κλινικές δοκιμές που να συγκρίνουν τα DMF με άλλα DMT. Παρ'όλα αυτά, οι Hutchinson et al πραγματοποίησαν πρόσφατα μια μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας συγκρίσεις μικτών θεραπειών¹¹³. Οι συγκρίσεις αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως απουσία επαρκών άμεσων head-to-head συγκρίσεων και επιτρέπουν την ανάλυση σε κλινικές δοκιμές. Οι ερευνητές ανέλυσαν στοιχεία από 27 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές τροποποιητικών της νόσου θεραπειών με τη χρήση τυποποιημένων δόσεων εγκεκριμένων από την FDA και απέδειξαν ότι τα 240 mg DMF δύο φορές ημερησίως μειώνουν σημαντικά το ετήσιο ποσοστό υποτροπών σε σύγκριση με το placebo, την IFN, την οξική γλατιραμέρη, και την τεριφλουνομίδη. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση του DMF με την φινγκολιμόδη. Το Natalizumab ήταν ανώτερο από την DMF στη μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπών σε αυτή τη μετα-ανάλυση.

3.11.3 Παρενέργειες

Το DMF μπορεί να προκαλέσει έξαψη (π.χ. αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα, κνησμό, ή / και αίσθημα καύσου). Το 40% των ασθενών που έλαβαν DMF αναφέρουν έξαψη που ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Η λήψη του DMF με τροφή μπορεί να μειώσει την έξαψη. Το DMF μπορεί επίσης να προκαλέσει γαστρεντερικές (GI) εκδηλώσεις (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, και δυσπεψία). Οι πιο κοινές γαστρεντερικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν: κοιλιακό άλγος (18% έναντι 10%), διάρροια (14% έναντι 11%), ναυτία (12% έναντι 9%). Η συχνότητα εμφάνισης των παρενεργειών μειώθηκε με τον χρόνο της θεραπείας. Το DMF δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας, σοβαρές λοιμώξεις, ή ευκαιριακές λοιμώξεις.

Μια περίπτωση PML έχει αναφερθεί σε ένα άτομο που είχε ήδη λάμβανε φουμαρικό διμεθυλεστέρα¹¹⁴. Ο ασθενής, ο οποίος στη συνέχεια πέθανε από επιπλοκές από πνευμονία, λάμβανε ήδη φουμαρικό διμεθυλεστέρα για περισσότερα από τέσσερα χρόνια. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν άμεσα υπεύθυνος ή εάν άλλοι παράγοντες προκάλεσαν αυτή την περίπτωση PML. Η Biogen συνεργάζεται με τις ρυθμιστικές αρχές για να διασφαλίσουν ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες για το φουμαρικό διμεθυλεστέρα περιλαμβάνουν τις κατάλληλες προειδοποιήσεις.

Παρενέργειες του Tecfidere 240 mg BID με εμφάνιση $\geq 2\%$ σε σχέση με το placebo	Tecfidera (n=769)	Placebo (n=771)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Λεμφοπενία	2%	<1%
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Κοιλιακό άλγος	18%	10%
Διάρροια	14%	11%
Ναυτία	12%	9%
Έμετος	9%	5%
Δυσπεψία	5%	3%
Αγγειακές διαταραχές		
Εξάψεις	40%	6%
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού		
Κνησμός	8%	4%
Εξάνθημα	8%	3%
Ερύθημα	5%	1%
Εξετάσεις	6%	4%
Αλβουμίνη στα ούρα	4%	2%
Αυξημένες τιμές στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση		

3.11.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Συστήνεται πλήρης εξέταση αίματος πριν την έναρξη του DMF, η οποία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση για την παρακολούθηση της ασφάλειας. Πρόσθετες γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να γίνονται, εάν ενδείκνυται κλινικά. Η συνέχιση της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα πρέπει να εξετάζεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη¹¹⁵.

Ανάλυση ούρων θα πρέπει να γίνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με DMF, μετά από 6 μήνες θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 6 έως 12 μήνες, και όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ηπατικές τρανσαμινάσες θα πρέπει επίσης να ελέγχονται (εντός 6 μηνών) πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αξιολόγηση των τρανσαμινασών συνιστάται μετά από 6 μήνες θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 6 έως 12 μήνες και όπως ενδείκνυται κλινικά.¹¹⁵

Ο Φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, η χορήγηση με τροφή μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της έξαψης. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και άθικτα και να μην συνθλίβονται ή να μασώνονται. Μην αναμειγνύετε το περιεχόμενο της κάψουλας με τροφή. Προθεραπεία με ασπιρίνη μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα της έξαψης, αλλά αυτή η μέθοδος δεν αναφέρεται στις επισημάνσεις του προϊόντος.

Ο Φουμαρικός διμεθυλεστέρας κατατάσσεται στην Κατηγορία Εγκυμοσύνης C: δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα εντόπισαν προβλήματα επιβίωσης των απογόνων, στην ανάπτυξη, στη σεξουαλική ωρίμανση, και νευροσυμπεριφορικές λειτουργίες. Όλες οι γυναίκες ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με DMF πρέπει, επομένως, να ενημερώνονται σχετικά με τη χρήση των κατάλληλων μέσων αντισύλληψης. Αν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρυνθεί να εγγραφεί στο Μητρώο Εγκυμοσύνης Tecfidera.¹¹⁵

3.12 Αλεμτουζουμάμπη

3.12.1 Εισαγωγή

Η Αλεμτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, εγκρίθηκε το Σεπτέμβριο του 2013 για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών οι οποίοι έχουν RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ με ενεργή νόσο η οποία ορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Η Αλεμτουζουμάμπη έχει ένα νέο σχήμα δοσολογίας και χορήγησης που αποτελείται από 2 ετήσιους κύκλους θεραπείας. Το πρώτο μέρος χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 5 διαδοχικές ημέρες, και το δεύτερο για 3 ημέρες, 12 μήνες αργότερα.

Γενική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία	Τρόπος χορήγησης	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Αλεμτουζουμάμπη	Lemtrada	IV	12 mg/ημέρα για 5 μέρες το πρώτο μέρος, και, το δεύτερο μέρος 3 μέρες μετά από 1 έτος .	Ετησίως

Πίνακας 23: Αλεμτουζουμάμπη για τη ΣΚΠ

3.12.2 Αποτελεσματικότητα

Δύο πιλοτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 συνέκριναν τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη με υψηλή υποδόρια δόση ιντερφερόνης βήτα-1α σε ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ που είχαν ενεργή νόσο και ήταν είτε νέοι στη θεραπεία (CARE-MS I), ή οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει, ενώ βρίσκονταν σε προηγούμενη θεραπεία (CARE-MS II). Στην ομάδα CARE-MS I, Η Αλεμτουζουμάμπη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από την ιντερφερόνη βήτα-1α στη μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής. Η διαφορά που

παρατηρήθηκε στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αναπηρίας δεν ήταν στατιστικά σημαντική¹¹⁶. Στην ομάδα CARE-MS II, η Αλεμτουζουμάμπη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από την ιντερφερόνη βήτα-1α στη μείωση του ετήσιου ποσοστού υποτροπής, και η συσσώρευση αναπηρίας επιβραδύνθηκε σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη έναντι της ιντερφερόνης βήτα -1α.¹¹⁷

Καταληκτικό Σημείο	Ιντερφερόνη β- 1α	Αλεμτουζουμάμπη	Ποσοστό (95% IC)	Τιμή P
Ποσοστό υποτροπής (%)	4	22	0.45 (0.32 – 0.63)	<0.00
Χωρίς υποτροπή μετά από 2 χρόνια (%)	5 9	78	-	<0.00 01
Σωρευτική αναπηρία (%)	1 1	8	0.70 (0.40 – 1.23)	Ns

Πίνακας 24: Κύρια αποτελέσματα που δείχνουν την αποτελεσματικότητα στην ομάδα CARE-MS I¹¹⁶

Καταληκτικό Σημείο	Ιντερφερόνη β- 1α	Αλεμτουζουμάμπη	Ποσοστό (95% IC)	Τιμή P
Ποσοστό υποτροπής (%)	5	35	0,51 (0.39 – 0.65)	<0.0001
Χωρίς υποτροπή μετά από 2 χρόνια (%)	4 7	65	-	<0.0001
Σωρευτική αναπηρία (%)	2 0	13	0,58 (0.38 – 0.87)	0.0098

Πίνακας 25: Κύρια αποτελέσματα που δείχνουν την αποτελεσματικότητα στην ομάδα CARE-MS II¹¹⁷

Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε μια υποομάδα των ασθενών της CARE-MS II που είχαν την πιο ενεργό νόσο - 2 ή περισσότερες υποτροπές κατά το έτος πριν από την τυχαιοποίηση, και 1 ή περισσότερες αλλοιώσεις προσλαμβάνουσες γαδολίνιο κατά την αφετηρία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 24% των 101 ασθενών με δυσκολία θεραπείας που έλαβαν αλεμτουζουμάμπη δεν είχαν δραστηριότητα της ασθένειας για 2 χρόνια (P = 0.0002) σε σύγκριση με 0% των 42 ομοίως με δύσκολη θεραπεία ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη. Η μη-δραστηριότητα της ασθένειας ορίστηκε ως πλήρης απουσία υποτροπών, χωρίς συσσώρευση της αναπηρίας, όπως μετράται με τη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS), και χωρίς νέες αλλοιώσεις προσλαμβάνουσες γαδολίνιο ή εμφάνιση ή αύξηση βλαβών στις T2 ακολουθίες. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η Αλεμτουζουμάμπη ωφελεί τους ασθενείς με ΣΚΠ με δύσκολη θεραπεία.

3.12.3 Παρενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του αλεμτουζουμάμπη σχετίζονται με αντιδράσεις στην έγχυση, λοιμώξεις (ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του ουροποιητικού συστήματος), λεμφοπενία και λευκοπενία. Σοβαρές αυτοάνοσες καταστάσεις μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αλεμτουζουμάμπη συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδούς και την αυτοάνοση θρομβοπενία, οι οποίες απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση και διαχείριση. Ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα διαχείρισης και παρακολούθησης κινδύνων είναι τώρα σε ισχύ για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη για να εξασφαλιστεί η έγκαιρη ανίχνευση και η διαχείριση αυτών των αυτοάνοσων εκδηλώσεων. Προσεκτική επιλογή των ασθενών και προγράμματα διαρθρωμένης παρακολούθησης επιτρέπουν την αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών με αποτέλεσμα ένα ευνοϊκό προφίλ κινδύνου-οφέλους.

3.12.4 Παρατηρήσεις για τους Νοσηλευτές

Οι Νοσηλευτές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για όλες τις πιθανές παρενέργειες της αλεμτουζουμάμπης. Λοιμώξεις και/ή ανάπτυξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (ανωμαλίες του θυρεοειδούς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, και, ενδεχομένως, νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Goodpasture) είναι οι κύριες ανησυχίες. Η παρακολούθηση για την έγκαιρη ανίχνευση αυτών των πιθανών παρενεργειών είναι απαραίτητη και θα αποτελέσει βασικό ρόλο για το Νοσηλευτή ΣΚΠ. Η παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνει εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας και εκπαίδευση των ασθενών έτσι ώστε οι παρενέργειες να μπορούν να εντοπιστούν νωρίς και να αντιμετωπιστούν πριν προκύψουν σημαντικές επιπλοκές. Το σχήμα

σπάνιας χορήγησης της αλεμουζουμάμπης θα μπορούσε να αποτελέσει πρόκληση για τους νοσηλευτές ΣΚΠ όσον αφορά την ενθάρρυνση των ασθενών να διατηρήσουν την επικοινωνία και την τακτική παρακολούθηση

119

3.13 Άλλες νέες θεραπείες

Η Θεραπεία για την ΣΚΠ είναι ένας ταχέως εξελισσόμενος τομέας με πολλούς παράγοντες υπό εξέλιξη, που θα μπορούσαν να καταστούν διαθέσιμοι για κλινική χρήση στο μέλλον. Αυτοί περιλαμβάνουν δια του στόματος θεραπείες, όπως λακτινιμόδη και σιπονιμόδη ¹²⁰, και παρεντερικοί παράγοντες όπως δακλιζουμάμπη, ocrelizumab και ofatumumab ¹²¹. Η πλειοψηφία τους δοκιμάζεται στην RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Μια σημαντική ανικανοποίητη ανάγκη παραμένει η θεραπεία της νόσου σε προοδευτική ΣΚΠ.¹²¹



3.14 Περίληψη

- Διάφορες DMT είναι διαθέσιμες για ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, κατάλληλες για χρήση στα άτομα με CIS ή με ήπια δραστηριότητα της νόσου, άτομα με εξαιρετικά ενεργό νόσο, και επίσης για άτομα στα οποία υπήρξε αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής.
- Για τους περισσότερους ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ η αρχική θεραπεία θα είναι IFNβ ή η γλατιραμέρη. Αυτές απαιτούν χορήγηση με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση και ο Νοσηλευτής ΣΚΠ παίζει σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των ασθενών στο πώς να αυτο-χορηγούν το DMT τους, είτε χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα, είτε αυτο-εγχυτή.
- Σε ορισμένες χώρες, η δια του στόματος φινγκολιμόδη και natalizumab είναι εναλλακτικές λύσεις για την IFNβ ή την γλατιραμέρη για την RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, ενώ σε άλλες η φινγκολιμόδη και η natalizumab χρησιμοποιούνται για ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν σε θεραπεία πρώτης γραμμής (π.χ. IFNβ) ή εκείνους με εξαιρετικά ενεργό RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ
- Για τους ασθενείς με SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που συνεχίζουν να παρουσιάζουν υποτροπές, έχει χρησιμοποιηθεί IFNβ-1β, και ορισμένα κέντρα θα συνεχίσουν την υπάρχουσα DMT σε έναν ασθενή, για όσο υπάρχει κλινικό όφελος. Η μιτοξαντρόνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, ή την Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, για καθορισμένη χρονική διάρκεια μόνο, λόγω ανησυχιών για μακροπρόθεσμη τοξικότητα.
- Είναι σημαντικό να ενημερώνουμε τους ασθενείς για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, πώς να διαχειριστούν τις πιο κοινές εκδηλώσεις και πότε θα πρέπει να αναφέρουν συγκεκριμένα γεγονότα στο κέντρο ΣΚΠ ή στο γιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.
- Επιπλέον, κάθε DMT έχει διαφορετικές απαιτήσεις για συνήθεις εξετάσεις και τεστ και είναι σημαντικό οι ασθενείς να έχουν ενημερωθεί και να παρακολουθούνται κατάλληλα για να διασφαλιστεί το ότι αυτές διεξάγονται όπως απαιτείται.



Σημείο Μάθησης:

- Ποιές DMT χρησιμοποιούνται για τα άτομα με ΣΚΠ στο κέντρο σας; Πώς θα βοηθήσετε τους ασθενείς να λαμβάνουν τις DMT τους όπως προβλέπεται και πως θα διασφαλίσετε ότι είναι πλήρως ενημερωμένοι σχετικά με τα πιθανά οφέλη από τη θεραπεία, και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες;

- Πώς θα μπορούσε η εισαγωγή της δια του στόματος θεραπείας να αλλάξει το ρόλο που έχετε με τους ασθενείς, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν τις DMT παρεντερικά;

4 Η θεραπεία των συμπτωμάτων ΣΚΠ

4.1 Στόχοι μάθησης



Σε αυτή την ενότητα θα επανεξετάσουμε την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ΣΚΠ. Μετά την ολοκλήρωση αυτής της ενότητας, θα είστε σε θέση:

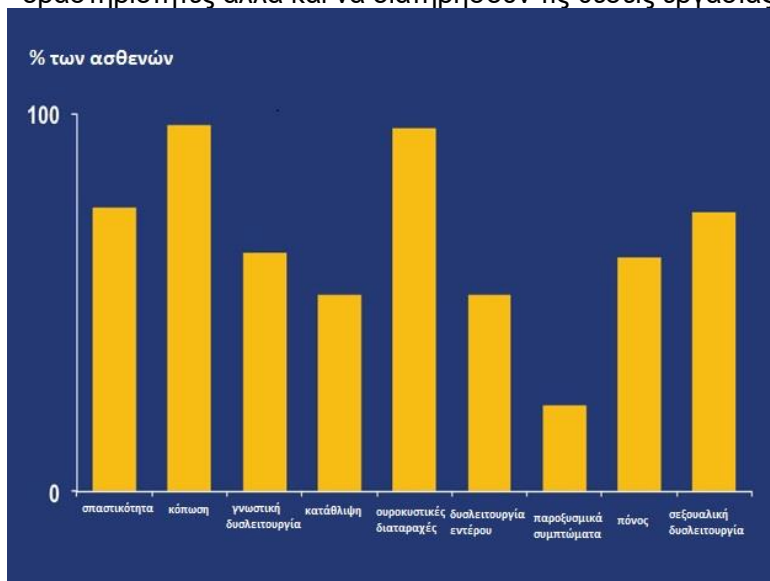
- Να συνοψίζετε τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν στα άτομα με ΣΚΠ
- Να περιγράψετε την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων.

4.2 Εισαγωγή: Η σημασία της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων

Intro

Τα άτομα με ΣΚΠ παρουσιάζουν μια σειρά συμπτωμάτων, τα οποία είναι το αποτέλεσμα της προόδου της νόσου (Σχήμα 13)¹.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να μην βελτιωθούν μόνο με DMTs και να απαιτείται εξατομικευμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, ή για γρήγορα αποτελέσματα που αφορούν και την ποιότητα ζωής.² Αν βελτιώνουμε τα συμπτώματα, οι ασθενείς μπορούν να διατηρήσουν την ποιότητα ζωής τους και την ικανότητά να εκτελέσουν καθημερινές δραστηριότητες αλλά και να διατηρήσουν τις θέσεις εργασίας τους.^{2,3}



Σχήμα 13: Τα συμπτώματα της ΣΚΠ¹

Η διαχείριση των συμπτωμάτων είναι ένα σημαντικό μέρος της φροντίδας ατόμων με ΣΚΠ. Αν δεν αντιμετωπίζονται, τα συμπτώματα μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανότητά τους να συμμετέχουν πλήρως στην καθημερινή ζωή και να συνεχίζουν να δουλεύουν.^{1,3} Επιπλέον, τα συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν σε άλλα συμπτώματα: π.χ. η κόπωση θα οδηγήσει τον ασθενή σε λιγότερη κίνηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σπαστικότητα, δυσκοιλιότητα και κατάθλιψη.¹ Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, ένα άλλο κοινό σύμπτωμα στα άτομα με ΣΚΠ μπορεί να επηρεάσει τον ύπνο, πράγμα που μπορεί να επηρεάσει, με την σειρά του, τη γνωστική λειτουργία και να επιδεινώσει την κατάθλιψη.

Για να σπάσει ο λεγόμενος «κύκλος των συμπτωμάτων» χρειάζεται μια εξατομικευμένη προσέγγιση εστιασμένη στις ανάγκες του ασθενούς και μπορεί να περιλαμβάνει θεραπεία με φάρμακα ή / και μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως την αποτελεσματική επικοινωνία με τον ασθενή. Ως εκ τούτου, ο νοσηλεύτης που ειδικεύεται στη ΣΚΠ είναι ένα σημαντικό μέλος της διεπιστημονικής ομάδας (MDT) και μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στην κάλυψη ατομικών αναγκών του ασθενούς.¹



Ο νοσηλεύτης που ειδικεύεται στην ΣΚΠ είναι ένα σημαντικό μέλος της MDT και μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στην κάλυψη ατομικών αναγκών των ασθενών.

Για να παρέχει την βέλτιστη υποστήριξη και τις κατάλληλες συμβουλές σε άτομα με συμπτώματα ΣΚΠ, ο

νοσηλευτής πρέπει να γνωρίζει τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας και, σε περίπτωση της φαρμακευτικής θεραπείας, να κατανοεί τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας, να γνωρίζει τα τυπικά σχήματα της δοσολογίας, και τις πιθανές παρενέργειες που μπορεί να εμφανίσει ο ασθενής.

Οι ακόλουθες ενότητες συνοψίζουν κάποιες από τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τα πιο συχνά συμπτώματα των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι σημαντική και η παρηγορητική στρατηγική φροντίδας, οπότε αυτό το τμήμα θα πρέπει να μελετηθεί μαζί με την Ενότητα 5 (Φροντίδα και Υποστήριξη).

4.3 Βάδισμα

4.3.1 Γενικές πληροφορίες

Η μειωμένη ικανότητα βάδισης είναι ένα από τα σημάδια που σχετίζονται με την ΣΚΠ και μπορεί να επηρεάζει πάνω από τα τρία τέταρτα των ατόμων με ΣΚΠ.^{122, 123} Η απώλεια της ικανότητας βάδισης κάνει τους ασθενείς να χρειάζονται βοήθεια για να μετακινηθούν ή για μια αναπηρική καρέκλα, που οδηγεί σε δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες και την μείωση της ποιότητας ζωής.¹²³⁻¹²⁵ Επιπλέον, υπάρχει μια σημαντική επίδραση στην οικογένεια ή στον φροντιστή του ασθενούς.¹²⁶



Η μειωμένη ικανότητα βάδισης είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία που σχετίζονται με την ΣΚΠ.

4.3.2 Αντιμετώπιση

Η συνήθης προσέγγιση όσον αφορά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι η φυσική αποκατάσταση, με τη θεραπεία της σπαστικότητας, όπου ενδείκνυται.¹²³ Η θεραπεία της σπαστικότητας μπορεί να βοηθήσει στο βάδισμα, με την βελτίωση του μυϊκού τόνου, αλλά δεν επηρεάζει τα βασικά προβλήματα του βαδίσματος.⁸⁸ Σε προχωρημένα στάδια της ΣΚΠ, μπορεί να είναι αναπόφευκτη η χρήση ηλεκτρονικών αναπηρικών αμαξιδίων.¹²⁷

4.3.3 Φαμπριδίνη/Fampridine

Η **Fampridine** (φαμπριδίνη) είναι μια νέα θεραπεία που εγκρίθηκε από τον EMEA για την **Βελτίωση της Βάδισης** σε άτομα με RRMS και SPMS. Σε δύο κλινικές μελέτες, 35% και 43% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.^{128, 129} Σε αυτούς τους ασθενείς, η ταχύτητα βάδισης αυξήθηκε κατά περίπου 25% (περίπου 15,5 εκατοστά / δευτερόλεπτο) σε μια απόσταση 7,62 m (25 γιάρδες). Το δισκίο παρατεταμένης απελευθέρωσης λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, σε διάστημα 12 ωρών.¹³⁰

Βελτίωση βαδίσματος

Η αποτελεσματικότητα της φαμπριδίνης μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ «Timed 25-foot Walk» (T25FW, "Περπάτημα 25 υάρδες με χρονομέτρηση"). Η ταχύτητα βαδίσματος των ασθενών χρονομετρήθηκε σε μια απόσταση των 25 υάρδων και ένας ασθενής ορίστηκε ως ανταποκρινόμενος αν περπάτησε με μεγαλύτερη ταχύτητα σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις επισκέψεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε σύγκριση με τις μέγιστες ταχύτητες χωρίς θεραπεία.^{128, 129, 131} Τα αποτελέσματα των μελετών φάσης 3 ήταν παρόμοια. Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση αυξήθηκε με φαμπριδίνη (34,8% σε σύγκριση με 8,3% και 42,9% σε σύγκριση με 9,3%, $p < 0,001$ και στις δύο μελέτες). Οι ασθενείς με βελτιώσεις αύξησαν την ταχύτητα βαδίσματος κατά περίπου 25%, ή μια αύξηση της τάξης του 0,51 υάρδες / δευτερόλεπτο (περίπου 15,5 εκατοστά / δευτερόλεπτο). Χρησιμοποιήθηκε και η κλίμακα βαδίσματος-12 στην ΣΚΠ (MSWS-12) για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς και παρατηρήθηκε βελτίωση και σε αυτή την μέτρηση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαμπριδίνη, αλλά και ανταπόκριση στη θεραπεία χρησιμοποιώντας το T25FW, που ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Η **φαμπριδίνη** λειτουργεί με τη βελτίωση της ικανότητας των νευρώνων να μεταδίδουν σήματα και έτσι δρα προς την βελτίωση των νευρολογικών προβλημάτων που σχετίζονται με την απομυελίνωση.^{129,131,132}

Fampridine

Η φαμπριδίνη μπλοκάρει το κανάλι του καλίου,^{131, 132} παρατείνοντας έτσι την εισροή του Na^{++} και παρατείνοντας το δυναμικό δράσης των νευρώνων, μειώνοντας την ποσότητα του ρεύματος που απαιτείται για τη μετάδοση του νευρικού σήματος. Επιπλέον, αυξάνει την εισροή ασβεστίου στις νευρικές απολήξεις, που μπορεί να βελτιώσει την μετάδοση σημάτων σε άλλα νεύρα ή στους μυς.¹³¹

Η φαμπριδίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Έτσι, ακόμη και αν δεν υπάρχει αποδεδειγμένος κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ, υπάρχουν αυξημένοι κίνδυνοι για τους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η φαμπριδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min. Συνιστάται την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς.¹³⁰

Ακόμη και αν η φαμπριδίνη είναι συνήθως καλά ανεκτή, ο μηχανισμός δράσης της μπορεί να προκαλέσει σπασμούς (κρίσεις). Πράγματι, έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της χρήσης της φαμπριδίνης, ειδικά στις πρώτες μελέτες, όταν χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις (π.χ. 20 mg) και οι κλινικές δοκιμές δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν την έκταση του κινδύνου των δύο εγκεκριμένων ημερήσιων δόσεων των 10 mg φαμπριδίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης.¹²⁸⁻¹³¹ Οι ασθενείς που είχαν επιληπτικές κρίσεις στο παρελθόν, δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με φαμπριδίνη.¹³⁰

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη φαμπριδίνη είναι ήπιες και περνάνε χωρίς ειδική θεραπεία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι: ζάλη / προβλήματα ισορροπίας, άγχος, αϋπνία, κόπωση, πόνος στην πλάτη και γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, εμετό, διάρροια, δυσκοιλιότητα).¹²⁸⁻¹³¹

Δεν αναφέρθηκαν εγκυμοσύνες κατά τη χρήση φαμπριδίνης, αλλά μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν επηρεάσει το έμβρυο και για αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹³⁰

4.4 Σπαστικότητα

4.4.1 Γενικές πληροφορίες

Έως τρία τέταρτα των ατόμων με ΣΚΠ παρουσιάζουν σπαστικότητα, και το ποιοί μύες επηρεάζονται εξαρτάται από τη θέση των βλαβών της ΣΚΠ.¹ Η σπαστικότητα σχετίζεται με μια σειρά από επιπλέον συμπτώματα όπως ο πόνος, δυσλειτουργίες του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Η σπαστικότητα επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα των ατόμων να συνεχίζουν να εκτελούν τις καθημερινές δραστηριότητες.^{1,133} Η σπαστικότητα μπορεί να αντισταθμίσει την αδυναμία των μυών σε άτομα με ΣΚΠ και για αυτό το λόγο η θεραπεία μπορεί να αποκαλύψει την αδυναμία.¹

4.4.2 Αντιμετώπιση

Σε ασθενείς που πάσχουν από σπαστικότητα, μπορεί να βοηθήσει η φυσιοθεραπεία και ένα πρόγραμμα ασκήσεων, σχεδιασμένο προσεκτικά. Οι ασκήσεις θα πρέπει να σχεδιαστούν προσεκτικά, σε συνεργασία με εμπειρογνώμονες στην αποκατάσταση και θα πρέπει να περιλαμβάνουν ασκήσεις ευλυγισίας, αερόβιες και χαλάρωσης.^{1,134}

Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι συνήθως η βακλοφένη ή η τιζανιδίνη.^{1,2} **(Πίνακας 26).**

Ουσία	Δόση	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Παρατηρήσεις
Baclofen	Αρχική δόση: 5 mg από το στόμα, 2-3 φορές την ημέρα. Τιτλοδότηση: όχι συχνότερα από κάθε 3 ημέρες Τυπική αποτελεσματική δόση: 20 mg 3 × ημερησίως. Μέγιστη δόση: 100 mg, εκτός αν ο ασθενής βρίσκεται σε νοσοκομείο υπό προσεκτική ιατρική παρακολούθηση. ¹³⁵ Μπορεί να χρειαστούν έως και 200 mg ημερησίως. ²	Οι περισσότερες εμφανίζονται στην αρχή της θεραπείας: Καταστολή Υπνηλία Ναυτία Λιγότερα συχνές: Ξηροστόμια, ζάλη Κόπωση, Σύγχυση Σπάνια: Παραίσθησία, Κατάθλιψη Ειδικά σε ασθενείς με επιληψία, μπορεί να εμφανισθεί μια μείωση της οδού της κρίσης. Υπάρχει πιθανότητα επιδείνωσης των ψυχιατρικών προβλημάτων. Οι ασθενείς με προϋπάρχοντα ψυχιατρικά προβλήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να είναι υπό στενή παρακολούθηση. ¹³⁵	Η κατάποση των δισκίων με τροφή ή με γάλα βοηθά στην ανακούφιση της ναυτίας. Η επίδραση της βακλοφένης στην αρτηριακή πίεση μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση της αντιυπερτασικής θεραπείας και για αυτό το λόγο χρειάζεται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για την υπέρταση. ¹³⁵

Tizanidine	<p>3-4 φορές την ημέρα¹</p> <p>Αρχική δόση: 1mg ή 2mg πριν τον ύπνο (λόγω του κινδύνου της καταστολής), τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα</p> <p>Τιτλοδότηση: όχι περισσότερο από το ήμισυ της δόσης ανά εβδομάδα, ανάλογα με την αντίδραση.</p> <p>Μέγιστη δόση: 12 mg (εφάπαξ δόση) και όχι περισσότερο από 32 mg καθημερινά^{1,136}</p>	<p>Καταστολή Υπόταση, Ζάλη, Κόπωση</p> <p>Ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές (δυσκοιλιότητα)</p> <p>Σπάνια παραισθησίες και αδυναμία^{1,136}</p>	<p>Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το αλκοόλ μπορεί να επιδεινώσει τις καταπραυντικές επιδράσεις της τιζανιδίνης.</p> <p>Η επίδραση της Τιζανιδίνης για την πίεση του αίματος μπορεί να είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, οπότε συνιστάται προσοχή.</p> <p>Λόγω του (χαμηλού) κινδύνου ηπατικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να γίνουν ηπατικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε δόσεις μεγαλύτερες από 12 mg/ημέρα.¹³⁶</p> <p>Χρειάζεται προσοχή όταν διακόπτεται η θεραπεία με τιζανιδίνη καθώς αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπέρτασης ως αντίδραση της διακοπής.¹³⁶</p>
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Πίνακας 26: Ουσίες πρώτης γραμμής για την σπαστικότητα

Η Βακλοφαίνη και η τιζανιδίνη από το στόμα έχουν παρόμοιες επιδράσεις στην σπαστικότητα.¹ Σε μια συστηματική ανασκόπηση,¹³⁷ τα στοιχεία για την βακλοφαίνη είναι περιορισμένα, αλλά παρατηρήθηκαν μειώσεις της σπαστικότητας, τουλάχιστον σε μερικές μελέτες.¹³⁷ Υπάρχουν ενδείξεις πως η βακλοφαίνη βελτιώνει τις κινήσεις, τη συχνότητα των συσπάσεων και πιθανώς το βάδισμα. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η βακλοφαίνη μπορεί να βελτιώσει την λειτουργική ικανότητα.

Παρόλο ότι τα στοιχεία για την τιζανιδίνη έχουν περιγραφεί ως πιο πλήρη, η αποτελεσματικότητά της έχει περιγραφεί ως παρόμοια, δεδομένου ότι σε κάποιες μελέτες περιγράφονται βελτιώσεις στην δοκιμή με εκκρεμές και στη δοκιμή της σπαστικότητας, καθώς επίσης και στον μυϊκό τόνο. Πάντως, όπως και στην περίπτωση της βακλοφαίνης, δεν εντοπίστηκε καμία επίπτωση στην λειτουργική ικανότητα.¹³⁷ Μια ανάλυση των συγκριτικών μελετών δεν δείχνει καμία διαφορά μεταξύ της τιζανιδίνης και της βακλοφαίνης.¹³⁷

Σε μη περιπατητικούς ασθενείς, που δεν απαντάνε στην βακλοφαίνη ή τιζανιδίνη, μπορεί να είναι αποτελεσματική για την σπαστικότητα η δαντρολένη. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα.^{1,137} Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αδυναμία και γαστρεντερικά προβλήματα) αποτελούν εμπόδια στη χρήση της δαντρολένης,¹³⁷ και χρειάζεται συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας λόγω του κινδύνου ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας.¹ Για την σπαστικότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η διαζεπάμη, αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η βακλοφαίνη και η τιζανιδίνη, διότι συχνά προκαλεί παρενέργειες, όπως καταστολή και αδυναμία.¹³⁷ Οι ασθενείς που παίρνουν διαζεπάμη θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την αντίδραση της καταστολής και να συστήνεται να λαμβάνουν το φάρμακο πριν από τον ύπνο.¹

Το Nabiximol είναι ένα εκχύλισμα κάνναβης το οποίο δρα επί των κανναβινοειδών υποδοχέων του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Έχει εγκριθεί για την ΣΚΠ ως συμπληρωματική θεραπεία, για τα άτομα στα οποία η σπαστικότητα και οι μυϊκοί σπασμοί δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλα διαθέσιμα φάρμακα.^{138 139} Είναι διαθέσιμο ως στοματικό spray. Ως παρενέργειες αναφέρθηκαν: ζάλη, υπνηλία και ήπιος πονοκέφαλος. Περιστασιακά, το spray μπορεί να προκαλέσει στοματική ευαισθησία και για αυτό είναι σημαντικό να αλλάζεται τακτικά η θέση που γίνεται ο ψεκάσμος. Περίπου τα μισά από τα άτομα με ΣΚΠ έχουν θετική απάντηση στο nabiximol. Μετά από περίπου μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας είναι εμφανής αν ο ασθενής ανταποκρίνεται ή όχι. Η δόση μπορεί να ελέγχεται στη συνέχεια μεταβάλλοντας τον αριθμό των ημερήσιων χορηγήσεων.

Οι συνδυαστικές θεραπείες μπορεί να είναι χρήσιμες για την ελαχιστοποίηση των δόσεων του κάθε φαρμάκου που λαμβάνεται και συνεπώς την ελαχιστοποίηση της σοβαρότητας των παρενεργειών.¹ Οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται βοήθεια για να κάνουν ένα σχέδιο θεραπείας, δεδομένου ότι τα φάρμακα έχουν διαφορετικά σχέδια χορήγησης.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε φάρμακα από το στόμα ή δεν μπορούν να ανεχθούν τις θεραπείες, μπορεί να αισθάνονται καλύτερα με θεραπεία με ενδοραχιαία βακλοφαίνη. Η αντλία με βακλοφαίνη είναι ένας καθετήρας που εμφυτεύεται χειρουργικά, που οδηγεί κατευθείαν την βακλοφαίνη ενδοραχιαία, εντός του χώρου όπου ρέει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό γύρω από το νωτιαίο μυελό. Οι περισσότεροι χρήστες λένε ότι η προγραμματιζόμενη αντλία δεν προκαλεί δυσφορία, δεν είναι περιοριστική και δεν επηρεάζει την κινητικότητα. Μετά από μια δοκιμαστική ένεση, η αντλία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περαιτέρω χορήγηση.¹ Αποδείχθηκε ότι η ενδοραχιαία βακλοφαίνη βοηθά στην ανακούφιση της ακαμψίας και των σπασμών, ιδιαίτερα σε αμφίπλευρη σπαστικότητα των ποδιών.^{1,134}

Η απότομη διακοπή της ενδοραχιαίας βακλοφαίνης είχε ως αποτέλεσμα συμπτώματα στέρησης, όπως υψηλό πυρετό, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, υπερβολική σπαστικότητα ριμπάουντ και μυϊκή δυσκαμψία, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν οδηγήσει σε ραβδομυόλυση, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και θάνατο. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους θα πρέπει να γνωρίζουν πόσο σημαντικό είναι να προσέχουν να ξαναγεμίσουν τακτικά την αντλία και να αναγνωρίζουν τα πρώτα σημάδια της στέρησης βακλοφαίνης. Οι ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο (π.χ. με βλάβες του νωτιαίου μυελού στο επίπεδο Θ6 ή παραπάνω, με δυσκολίες επικοινωνίας ή αυτοί που παρουσίασαν στο παρελθόν συμπτώματα στέρησης της βακλοφαίνης από το στόμα ή ενδοραχιαία) χρειάζονται επιπλέον προσοχή.

Η βοτουλινική τοξίνη έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια, αν και δεν παρασκευάστηκε για τον σκοπό αυτό, για τη διαχείριση της σπαστικότητας σε άτομα με ΣΚΠ, με βάση αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς που είχαν εγκεφαλικά επεισόδια, όπου αποδείχθηκε αποτελεσματική.² Σε μερικές χώρες, ορισμένα παρασκευάσματα μπορεί να εγκρίνονται για σπαστικότητα ή ακόμα για την σπαστικότητα της ΣΚΠ. Η θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη θεωρείται μόνο λύση έκτακτης ανάγκης, αν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει. Ανάμεσα στις παρενέργειες που περιγράφονται είναι δυσκολία στην κατάποση, στην ομιλία ή την αναπνοή, αίσθημα κόπωσης και αδυναμία - το τελευταίο αποτελεί ιδιαίτερη αιτία ανησυχίας σε ασθενείς με ΣΚΠ.²

4.5 Κόπωση

4.5.1 Γενικές πληροφορίες

Τα περισσότερα άτομα με ΣΚΠ παρουσιάζουν κόπωση.¹ Η κόπωση μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής και την ικανότητα να συνεχίσουν την απασχόληση.^{139,140} Έως και ένα τρίτο των ατόμων με ΣΚΠ δηλώνει ότι η κόπωση είναι το σύμπτωμα που τους ενοχλεί περισσότερο, και η κόπωση μπορεί να οδηγήσει σε εγκατάσταση ή επιδείνωση άλλων συμπτωμάτων, όπως κατάθλιψη, εξασθένηση της νοητικής λειτουργίας και, μέσω του αντίκτυπου που έχει στην ικανότητα κίνησης, μυϊκή αδυναμία.



Έως και ένα τρίτο των ατόμων με ΣΚΠ δηλώνει ότι η κόπωση είναι το σύμπτωμα που τους ενοχλεί περισσότερο, και η κόπωση μπορεί να οδηγήσει σε εγκατάσταση ή επιδείνωση άλλων συμπτωμάτων, όπως κατάθλιψη, εξασθένηση της νοητικής λειτουργίας και, μέσω του αντίκτυπου που έχει στην ικανότητα κίνησης, μυϊκή αδυναμία.

4.5.2 Αντιμετώπιση

Η μη-φαρμακευτική θεραπεία για την κόπωση μπορεί να περιλαμβάνει ένα γιλέκο ψύξης,

κλιματιζόμενα δωμάτια και κρύο ντους ή κρύα ποτά για την μείωση της υψηλής θερμοκρασίας. Επιπλέον, η αερόβια άσκηση και η εργοθεραπεία μπορούν επίσης να είναι χρήσιμες σε ασθενείς με κόπωση (Σχήμα 14).



Σχήμα 14: Διαχείριση της κόπωσης¹

Η φαρμακευτική θεραπεία για την ανακούφιση της κόπωσης είναι με διέγερση του ΚΝΣ με μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη, αμανταδίνη, και ακόμη και αν δεν είναι διαθέσιμη σε πάρα πολλές χώρες, δεξτροαμφεταμίνη¹ (Πίνακας 27).

Ουσία	Δόση	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Παρατηρήσεις
Amantadine	100 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν αναπτυχθεί ανοχή θα γίνει προσωρινή διακοπή για 2-3 εβδομάδες, με σκοπό την επέκταση των θεραπευτικών οφελών. ¹	Γενικά καλά ανεκτή (<10% των ασθενών διέκοπταν τη θεραπεία σε κλινικές μελέτες) Γενικά ήπιες: Έντονα όνειρα Ναυτία Υπερκινητικότητα Άγχος Αϋπνία Δυσκοιλιότητα Εξανθήματα	Συνήθως είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής

		Πολύ πιο σπάνια: Παραισθήσεις ¹	
Modafinil	100-200 mg ημερησίως (συνήθως η δεύτερη δόση λαμβάνεται πριν τις 14:00 μετά μεσημβρίας για την αποφυγή της αύπνιας)	Γενικά καλά ανεκτό. Το πιο συχνά: Ναυτία Δυσκοιλιότητα Ευερεθιστότητα Ταραχή Απώλεια της όρεξης ¹ Η αύπνια είναι μια πιθανή αντίδραση, αλλά δεν αναφέρθηκε στις δοκιμές για την ΣΚΠ ¹⁴¹ Σπάνιες αντιδράσεις, αλλά σοβαρές: δερματικές αντιδράσεις, ψυχιατρικές αντιδράσεις και υπέρταση ¹⁴¹	

Πίνακας 27: Φαρμακευτικές θεραπείες για την κόπωση

Καμία από αυτές τις ουσίες δεν έχουν εγκριθεί για τη διαχείριση της κόπωσης σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας,^{1,141} για παράδειγμα η μεθυλφαινιδάτη συστήνεται για την θεραπεία της Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ), η μοδαφινίλη για την υπερβολική υπνηλία σε ασθενείς με ναρκοληψία, και η αμανταδίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία των συμπτωμάτων της γρίπης.

Η αμανταδίνη θεωρείται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την κόπωση.^{141,142} Τέσσερις βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες παρουσίασαν τις επιδράσεις της αμανταδίνης, και ανέφεραν βελτίωση στην κόπωση και ότι οι ασθενείς προτιμούν την αμανταδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.^{141,142} Συνολικά, 20-40% των ατόμων με ΣΚΠ με μέτρια κόπωση, αισθάνθηκαν μείωση της κούρασης, για σύντομο χρονικό διάστημα, με αμαντιδίνη.^{1,2,143}

Σε τρεις κύριες μελέτες αποδείχθηκε ότι η μοδαφινίλη βελτιώνει την κόπωση.¹⁴⁴⁻⁴⁶ Ωστόσο, δύο άλλες μελέτες δεν βρήκαν καμία βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.^{147,148} Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) δηλώνει ότι τα οφέλη της μοδαφινίλης υπερτερούν τους κινδύνους μόνο σε περίπτωση της ναρκοληψίας.¹⁴¹

4.6 Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης

4.6.1 Γενικές έννοιες

Πολλά άτομα με ΣΚΠ παρουσιάζουν δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.^{1,149} Οι βλάβες της ΣΚΠ οδηγούν σε αστάθεια του εξωστήρα μυ και σε προβλήματα του σφιγκτήρα, που μπορούν να οδηγήσουν σε συμπτώματα της υπερδραστικής ουροδόχου κύστης (συχνουρία, ακράτεια), ή προβλήματα κατακράτησης ούρων^{1,150} Το σύνδρομο της υπερδραστικής ουροδόχου κύστης /η αστάθεια του εξωστήρα είναι το πιο συχνό πρόβλημα, που αναφέρθηκε από περίπου 60% των ατόμων με ΣΚΠ.¹⁵⁰

4.6.2 Αξιολόγηση: Ο ρόλος του νοσηλευτή που ειδικεύεται στην ΣΚΠ

Οι ασθενείς μπορεί να διστάζουν να αναφέρουν την ακράτεια και τα άλλα προβλήματα της ουροδόχου κύστης, επειδή πολλοί άνθρωποι μπορεί να αισθάνονται αμηχανία ή ντροπή για αυτά τα ζητήματα. Επομένως, είναι σημαντικό να είναι έτοιμος ο νοσηλευτής να ανοίξει αυτό το θέμα με τους ασθενείς του και να σκεφτεί πώς μπορεί να το συζητήσει με προσοχή και διακριτικότητα. Απλές ερωτήσεις μπορούν να

βοηθήσουν τους ασθενείς να μιλήσουν για τα συμπτώματά τους, σε ένα ανοικτό και αξιόπιστο περιβάλλον.¹⁵¹



Οι ασθενείς μπορεί να διστάζουν να αναφέρουν την ακράτεια και άλλα προβλήματα της ουροδόχου κύστης, και είναι σημαντικό να είναι έτοιμος ο νοσηλευτής να ανοίξει αυτή την συζήτηση με τους ασθενείς του.

4.6.3 Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των προβλημάτων της ουροδόχου κύστης και του εντέρου απαιτεί μια ολοκληρωμένη και ολιστική προσέγγιση, που χρησιμοποιεί παρεμβάσεις σε διάφορα στάδια. Παρά το γεγονός ότι η συμπεριφορική θεραπεία και η άσκηση της ουροδόχου κύστης (π.χ.. **ασκήσεις Kegel**) μπορεί να είναι χρήσιμα για τους ασθενείς με υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν φαρμακευτική αγωγή - το κύριο συστατικό της θεραπείας είναι τα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως οξυβουτινίνη, τολτεροδίνη, σολιφενακίνη, τρόσπιο ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.^{1,152} Ακόμα και αν έχουμε στοιχεία ότι αυτά τα φάρμακα θεραπεύουν την υπερδραστήρια ουροδόχο κύστης, υπάρχουν λιγότερες πληροφορίες για την χρήση τους στα άτομα με ΣΚΠ.¹⁵² Μια συστηματική ανασκόπηση προσδιόρισε μόνο πέντε μελέτες, από τις οποίες μόνο μία μελέτη για την οξυβουτινίνη έχει αποδείξει σημαντική αποτελεσματικότητα για την συχνουρία.¹⁵²

Η αντιχολινεργική θεραπεία συνδέεται με τυπικές παρενέργειες, όπως ξηροστομία, θολωμένη όραση και δυσκοιλιότητα, και ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι νεότερες δραστικές ουσίες (π.χ.. τολτεροδίνη, φεσοτεροδίνη, δαριφενακίνη, τρόσπιο και σολιφενακίνη) συνδέονται σπάνια με τα προβληματικά αντιχολινεργικά συμπτώματα, και μερικές από αυτές επιτρέπουν την προσαρμογή της δόσης, για να επιτευχθεί ένας αποδεκτός συμβιβασμός μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας.^{151,153} Επιπλέον, οι παλαιότερες αντιμускаρινικές δραστικές ουσίες έχουν συσχετισθεί με γνωστικές αλλαγές. Αυτό το γεγονός είναι πολύ πιο σπάνιο με τα νεότερα φάρμακα, ιδιαίτερα με το τρόσπιο.

Οι ασκήσεις Kegel

Οι ασκήσεις Kegel μπορεί να είναι χρήσιμες τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες που έχουν προβλήματα με ακράτεια ούρων ή με ακράτεια κοπράνων. Ο σκοπός των ασκήσεων Kegel είναι η βελτίωση του μυϊκού τόνου, με την ενίσχυση του πυελικού εδάφους. Οι ασκήσεις Kegel μπορεί να γίνουν οποτεδήποτε και οπουδήποτε. Οι περισσότεροι άνθρωποι προτιμούν να τις κάνουν ξαπλωμένοι ή καθιστοί. Μετά από 4-6 εβδομάδες, οι περισσότεροι άνθρωποι παρατηρούν κάποια βελτίωση, αλλά μπορεί να περάσουν μέχρι και 3 μήνες πριν να παρατηρήσουν κλινικά οφέλη. Οδηγίες για τις ασκήσεις Kegel:¹⁵¹

- Τραβήξτε προς τα μέσα ή σφίξτε τους πυελικούς μυς, σαν να προσπαθείτε να σταματήσετε τη ροή των ούρων
- Κρατήστε μερικά δευτερόλεπτα
- Χαλαρώστε και επαναλάβετε
- Κάντε τουλάχιστον τρία σετ των 10 συστολών ανά ημέρα

Για όσους δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής ή σε αυτούς που έχουν υποτροπιάζουσες μορφές ουρογεννητικών λοιμώξεων, μπορεί να χρειαστεί παραπομπή σε ουρολόγο.¹ Μερικές στρατηγικές θεραπείας για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αντιχολινεργικά, είναι **"η διαδερμική διέγερση του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου" (PTNS / TPTNS)** που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ορισμένους ουρολόγους για να παρέχει μακροπρόθεσμο έλεγχο της υπερδραστηριότητας της ουροδόχου κύστης, χωρίς τις παρενέργειες των αντιχολινεργικών θεραπειών.¹⁵⁴ Σε μια μελέτη του PTNS που έγινε σε 70 άτομα με ΣΚΠ, οι καθημερινές συνεδρίες TPTNS για 3 μήνες οδήγησαν σε αισθητή κλινική βελτίωση σε πάνω από 80% των ασθενών.¹⁵⁵ Ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να προσδιορίσουμε με βεβαιότητα τον κατάλληλο ρόλο αυτής της θεραπείας, κυρίως λόγω των ανεπαρκών μελετών.

"Η διαδερμική διέγερση του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου" (PTNS / TPTNS)

Αυτή η διαδικασία προϋποθέτει ότι, για την θεραπεία της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης, πρέπει να εισαχθεί μια λεπτή βελόνα σε ένα νεύρο λίγο πάνω από τον αστράγαλο. Μέσω βελόνας μεταδίδεται ένα χαμηλό ηλεκτρικό ρεύμα που στη συνέχεια μεταφέρεται στα νεύρα που ελέγχουν τη λειτουργία της κύστης.

Για τους ασθενείς με επίμονη υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ΣΚΠ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ χρησιμοποιείται πιο συχνά η βοτουλινική τοξίνη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.¹⁵⁶ Σε μια μελέτη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, στα τρία τέταρτα αναφέρθηκαν κλινικές βελτιώσεις, και οι μισοί από τους ασθενείς ανέφεραν πλήρη επιτυχία (πλήρης εγκράτεια). Η έλλειψη απάντησης στη θεραπεία ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με προχωρημένη ΣΚΠ.¹⁵⁹ Σε αυτή τη μελέτη δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές της αγωγής, αλλά μεταξύ των πιθανών επιπλοκών αναφέρεται πόνος, αιματουρία και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.^{157, 159}

Αλλαντική (βοτουλινική) τοξίνη

Για τη θεραπεία της υπερδραστηριότητας της ουροδόχου κύστης, η βοτουλινική τοξίνη αραιώνεται σε φυσιολογικό ορό και εγχέεται εντός του εξωστήρα μυ σε μικρές ποσότητες, αποφεύγοντας τον τριγωνικό μυ, κατά τη διάρκεια της κυστεοσκόπησης. Γίνεται αναλγησία, π.χ. με εισπνοή αναισθητικού όπως υποξείδιο του αζώτου και οι ασθενείς θα πρέπει να μάθουν να χρησιμοποιούν τον καθετήρα μόνοι τους, διότι μπορεί να προκύψει μια αύξηση του όγκου μετά την κένωση.

Η νυχτερινή ακράτεια και η συχνή ανάγκη για ούρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι δύο από τα πιο δυσάρεστα προβλήματα που σχετίζονται με δυσλειτουργίες του ουροποιητικού. Για τους περισσότερους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, τα συμπτώματα ανακουφίζονται σημαντικά αν παίρνουν αντιμουσκαρινικό από το στόμα, πριν τον ύπνο. Μερικές φορές, εξακολουθούν να υπάρχουν δυσκολίες και μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική για τη νύχτα η δεσμοπρεσσίνη, η οποία μειώνει τον όγκο των ούρων που παράγονται κατά τη διάρκεια της νύχτας από τους νεφρούς (που είναι η πιο παραγωγική περίοδος). Δρα για 3-6 ώρες και δεν υπάρχει κίνδυνος όταν λαμβάνεται ακριβώς όπως συνιστάται από τον ιατρό. Η δεσμοπρεσσίνη λαμβάνεται συνήθως ως spray. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά είναι απαραίτητο για τον χρήστη να καταλάβει τον κίνδυνο της κατακράτησης μεγαλύτερης ποσότητας νερού εάν χρησιμοποιείται περισσότερο από μία φορά σε 24 ώρες. Δεν συστήνεται σε άτομα άνω των 65 ετών.

Μπορεί να είναι απαραίτητο για τους ασθενείς που πάσχουν από κατακράτηση να μάθουν να χρησιμοποιούν τον καθετήρα μόνοι τους, και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να βοηθήσουν οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές.^{1,149}

4.7 Εντερική δυσλειτουργία

4.7.1 Γενικές έννοιες

Τα εντερικά συμπτώματα της ΣΚΠ περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, αίσθημα επείγουσας ανάγκης και ακράτεια κοπράνων. Τα μαλακά κόπρανα που δεν οφείλονται σε μια λοίμωξη ή σε φάρμακα είναι συνήθως το αποτέλεσμα του μπλοκαρίσματος των κοπράνων, όπου τα μαλακότερα κόπρανα από απομακρυσμένη θέση του εντέρου ρέουν δίπλα από το "εμπόδιο". Η δυσκοιλιότητα είναι η πιο κοινή μορφή των εντερικών συμπτωμάτων και ορίζεται ως σπάνια αφόδευση, ελλιπής ή με δυσκολία.

4.7.2 Αξιολόγηση: Ο ρόλος του νοσηλευτή ΣΚΠ

Η διαχείριση της δυσλειτουργίας αρχίζει με μια εκτίμηση από το ιατρικό προσωπικό, και στην συνέχεια χρειάζεται μια στενή συνεργασία με τον ασθενή, ώστε να μπορεί να γίνει μια σωστή προσέγγιση που θα ικανοποιήσει τις προσωπικές του ανάγκες. Οι παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στην δυσκοιλιότητα είναι η μειωμένη κινητικότητα, η κατανάλωση μειωμένης ποσότητας υγρών που έχει ως σκοπό την ελαχιστοποίηση της ακράτειας ούρων, τα αντιχολινεργικά φάρμακα που λαμβάνονται για τα συμπτώματα της ουροδόχου κύστης και οι κακές διατροφικές συνήθειες. Η ακράτεια κοπράνων μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της μειωμένης αίσθησης του περινέου και του ορθού, της αποδυνάμωσης των σφιγκτήρων, της συσσώρευσης των κοπράνων η οποία οδηγεί σε υπερφόρτωση και υπερχειλίση, ή ένος συνδυασμού αυτών των παραγόντων.

4.7.3 Αντιμετώπιση

Γενικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας του εντέρου ενός ατόμου με ΣΚΠ είναι: να

διατηρήσει μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, να καταναλώνει αρκετή ποσότητα υγρών, να υπάρχει μια ρουτίνα αφόδευσης και να χρησιμοποιεί κλύσματα ή καθαρτικά. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα στοιχεία ότι αυτά τα μέτρα θα είναι χρήσιμα.¹⁶⁰ Δεν συνιστάται μακροχρόνια φαρμακευτική θεραπεία για την πρόληψη των εντερικών διαταραχών, και μπορεί να οδηγήσει σε εθισμό. Όμως, η φαρμακευτική αγωγή δεν μπορεί πάντα να αποφεύγεται.¹⁶¹

Για τη θεραπεία της ακράτειας κοπράνων, χρησιμοποιήθηκε και η διέγερση του ιερού νεύρου.¹⁶² Η διαδικασία αυτή δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη για κάποιους από αυτούς.

4.8 Σεξουαλική δυσλειτουργία

4.8.1 Γενικές έννοιες

Η φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία περιλαμβάνει μια σειρά πολύπλοκων σωματικών και ψυχολογικών παραγόντων, που διαταράσσονται εύκολα σε μια χρόνια ασθένεια, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα σεξουαλικά προβλήματα δεν είναι μόνο ενοχλητικά, αλλά μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των συντρόφων τους.¹⁶³ Το πιο διαδεδομένο πρόβλημα των ανδρών με ΣΚΠ είναι η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ), που εκτιμάται ότι επηρεάζει μέχρι και το 70% των ασθενών.^{164,165}

4.8.2 Αξιολόγηση. Ο ρόλος του νοσηλευτή ΣΚΠ

Ο νοσηλευτής που ειδικεύεται στη ΣΚΠ μπορεί να εξετάσει το θέμα της σεξουαλικής υγείας και πρόνοιας με πολλούς τρόπους. Ένα πρώτο βήμα μπορεί να είναι η προσέγγιση του θέματος με μια ανοιχτή ερώτηση, όπως για παράδειγμα: «Πολλοί άνθρωποι με ΣΚΠ θεωρούν ότι έχουν κάποια προβλήματα με τη σεξουαλική λειτουργία και είναι ένα πολύ κοινό πρόβλημα - εσείς είχατε τέτοια προβλήματα;» Αυτό μπορεί να ανοίξει τη δυνατότητα να ξεκινήσει αμέσως μια συζήτηση σχετικά με τη σεξουαλικότητα και τις προσωπικές σχέσεις, ή μπορεί να επιτρέψει στο άτομο την ευκαιρία να επιστρέψει στη συζήτηση όταν αισθάνεται έτοιμος. Μπορεί να παρέχονται στους ασθενείς πληροφορίες σχετικά με τις τοπικές υπηρεσίες συμβουλευτικής και υποστήριξης. Το άτομο και ο/η σύντροφός του πρέπει να είναι σε θέση να συμβουλευτεί έναν ειδικό σε σεξουαλικά θέματα, και να τους παρέχονται συμβουλές σχετικά με τα λιπαντικά και τη χρήση σεξουαλικών βοηθημάτων, καθώς και γενικές πληροφορίες σχετικά με τις σεξουαλικές σχέσεις.¹⁶⁶

4.8.3 Αντιμετώπιση

Οι θεραπείες για την σεξουαλική δυσλειτουργία των ασθενών με ΣΚΠ και των δύο φύλων είναι σε μεγάλο βαθμό ίδιες με αυτά που είναι διαθέσιμα για το γενικό πληθυσμό, και εξαρτώνται κυρίως από την αιτιολογία του προβλήματος. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5) από το στόμα μπορεί να συστήνονται στους ασθενείς με ΣΚΠ και υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι το sildenafil μπορεί να είναι αποτελεσματικό για τα δύο φύλα, σε μια δόση έως και 100 mg, αν και τα στοιχεία για τους άνδρες συστήνουν μια δόση πιο ισχυρή.¹⁶⁷ Η ταδαλαφίλη έχει το πλεονέκτημα ότι είναι αποτελεσματική για έως και 36 ώρες, πράγμα που σημαίνει ότι απαιτεί λιγότερο σχεδιασμό και λιγότερη πίεση για την εκτέλεση της σεξουαλικής δραστηριότητας με πρόγραμμα. Σε μια ιταλική μελέτη, 78% των ανδρών με ΣΚΠ ανταποκρίθηκαν θετικά σε δόσεις ταδαλαφίλης των 10-20 mg, και είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη στυτική λειτουργία και στα αποτελέσματα της σεξουαλικής ικανοποίησης.¹⁶⁸

Για τον έλεγχο της κολπικής ξηρότητας είναι διαθέσιμη μια σειρά τοπικών λιπαντικών, τζελ και κρέμες, και η θεραπεία με ανδρογόνα όπως μεθυλοτεστοστερόνη ή δεϋδροεπιανδροστερόνη μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της λίμπιντο, ιδιαίτερα σε γυναίκες με χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων.¹⁶⁹ Ωστόσο, δεν συστήνεται μακροχρόνια χρήση της τελευταίας, λόγω των παρενεργειών της.

Στις γυναίκες με ΣΚΠ μπορεί να συμβάλουν περαιτέρω στη βελτίωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας οι ασκήσεις του πυελικού εδάφους, χωριστά ή σε συνδυασμό με κολπική νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση ή διαδερμική διέγερση του κνημιαίου νεύρου.¹⁷⁰

Η πιο σημαντική παρέμβαση είναι μια ανοικτή συζήτηση με τον ασθενή και τον/την σύντροφο του και παραπομπή σε έναν ειδικό, αν θέλει και είναι αναγκαία.

4.9 Κατάθλιψη

4.9.1 Γενικές έννοιες

Περισσότερο από το ήμισυ των ατόμων με ΣΚΠ θα παρουσιάζει κατάθλιψη σε κάποιο σημείο της ζωής τους.¹ Η κατάθλιψη μπορεί να σχετίζεται με τις διαδικασίες της ασθένειας, με τις προκλήσεις της ζωής με ΣΚΠ, με την τροποποιητική θεραπεία της νόσου ή ένα συνδυασμό αυτών των παραγόντων.¹ Οι άνθρωποι με ΣΚΠ υποφέρουν συχνότερα από αγχώδεις διαταραχές και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αυτοκτονίας.

4.9.2 Αξιολόγηση: Ο ρόλος του νοσηλευτή ΣΚΠ

Τα άτομα με ΣΚΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα κατάθλιψης κατά τη διάρκεια των εξετάσεων και να ενθαρρύνονται να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα στον νοσηλευτή ή/και στον γιατρό τους. ¹Υπάρχουν κλίμακες και ειδικά εργαλεία για την εντόπιση της κατάθλιψης και για την εκτίμηση της σοβαρότητας / αν χρειάζεται θεραπεία. Το άγχος θα πρέπει να εκτιμάται, διότι είναι μια ένδειξη του κινδύνου κατάθλιψης, η οποία είναι μεγαλύτερη κατά τα πρώτα πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι μελέτες δείχνουν θετικές συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών του άγχους και της κατάθλιψης, υποδεικνύοντας ότι οι δύο ασθένειες είναι συνδεδεμένες. Επίσης αποδείχθηκε ότι ο άγχος είναι πιο έντονο στην περίοδο όταν επιβεβαιώνεται η διάγνωση, ιδιαίτερα στις γυναίκες.^{171,172}



Τα άτομα με ΣΚΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται για την κατάθλιψη κατά τη διάρκεια των εξετάσεων ρουτίνας και να ενθαρρύνονται να δηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα ή προβλήματα στον νοσηλευτή ή/ και στον γενικό γιατρό.

4.9.3 Αντιμετώπιση

Όταν χρειάζεται, θα πρέπει να ξεκινήσει φαρμακευτική αγωγή για την κατάθλιψη, συνήθως με SSRIs ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Οι παρενέργειες της θεραπείας με SSRIs είναι η απώλεια της όρεξης, υπνηλία ή διαταραχές ύπνου, ζάλη και ρίγη, ναυτία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κόπωση, αύξηση βάρους και σεξουαλική δυσλειτουργία. Σπάνια μπορεί να συμβεί μια αντίδραση παρόμοια με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, στην αρχική θεραπεία με SSRIs. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπερθερμία και ακαμψία, σπασμούς και σύγχυση.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά σχετίζονται με αντιχολινεργικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων ξηροστομία, διεσταλμένες κόρες, υπερπυρεξία, κατακράτηση ούρων και δυσκοιλιότητα. Άλλες αντιδράσεις είναι ζάλη, αδυναμία και άγχος / αϋπνία.

4.10 Νοητικές λειτουργίες

4.10.1 Γενικές έννοιες

Η μείωση της νοητικής λειτουργίας συναντάται σε περίπου 45-65% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτή μπορεί να συμβεί στα πρώιμα στάδια της νόσου και η νοητική λειτουργία συνεχίζει να επιδεινώνεται με την πρόοδο της νόσου.¹⁷⁴ Τα κύρια συμπτώματα είναι οι δυσκολίες στη συγκέντρωση, η πνευματική εξάντληση και κόπωση, μαθησιακές δυσκολίες και διαταραχές μνήμης.

4.10.2 Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν φάρμακα που να έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των γνωστικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ. Η

χρήση της δονεπεζίλης, η οποία έχει παρασκευαστεί για άλλο σκοπό, για τη θεραπεία 69 ασθενών με ΣΚΠ έχει αποδειχθεί ότι έχει θετικά αποτελέσματα, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μεγαλύτερες μελέτες.¹⁷⁵ Μια μελέτη για την μεμαντίνη σταμάτησε νωρίς λόγω αποδείξεων ότι τα νευρολογικά συμπτώματα επιδεινώθηκαν με τη θεραπεία.¹⁷⁶ Η ριβασιγμίνη δεν είχε σημαντικές επιπτώσεις στα γνωστικά προβλήματα των ασθενών με ΣΚΠ, στις μικρές μελέτες που έγιναν μέχρι τώρα, αλλά τώρα ερευνάται σε μια μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη, σε 200 ασθενείς.¹⁷⁷ Λόγω των σημαντικών επιπτώσεων των νοητικών βλαβών επάνω σε κάθε πτυχή της ζωής, είναι ζωτικής σημασίας η αξιολόγηση από τους ειδικούς και η πρόσβαση στην υποστήριξη από ειδικούς.

4.11 Ο πόνος

4.11.1 Γενικές έννοιες

Τα άτομα με ΣΚΠ αισθάνονται περισσότερο πόνο από ό, τι εθεωρείτο μέχρι σήμερα¹. Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου το ήμισυ των ασθενών εμφανίζουν μια σειρά τέτοιων συμπτωμάτων¹⁷⁸ (Πίνακας 28). Οι ασθενείς με ΣΚΠ συχνά δυσκολεύονται να περιγράψουν ή να εντοπίσουν τον πόνο ή την δυσφορία που αισθάνονται.

Τύπος	Παραδείγματα και συχνότητα	Θεραπεία
Οξύς	Παροξυσμικός πόνος	Αντιεπιληπτικά
	Νευραλγία του τριδύμου (1,9 έως 3%)	Αντιεπιληπτικά ή αντισπασμωδικά
	Σημείο Lhermitte (> 25%)	Χειρουργικές επεμβάσεις
	Δυστονικοί σπασμοί (10-20%)	Αντισπασμωδικά
Χρόνιος	Πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης	Αντιεπιληπτικά
	Δυσαισθησίες στα άκρα	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
	Σπασμοί, κράμπες (κοινά)	Οπιοειδή ναρκωτικά
	Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (Complex regional pain syndrome) (σπάνια)	Αποκλεισμός νεύρων, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Πίνακας 28: Σύνδρομο πόνου στη ΣΚΠ¹⁷⁸

Ο οξύς πόνος μπορεί να επιδεινωθεί ή να γίνει πιο συχνός όσο προχωράει η ΣΚΠ. Ο παροξυσμικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση, ανάλογα με το ποιο νεύρο επηρεάζεται, η νευραλγία τριδύμου μπορεί να συμβεί σε μέχρι και 3% των ασθενών¹.

Νευραλγία τριδύμου

Η νευραλγία τριδύμου περιγράφεται ως μια αίσθηση σαν «ηλεκτροπληξία» στο πρόσωπο, η οποία διαρκεί μερικά δευτερόλεπτα έως ένα λεπτό, αλλά επαναλαμβάνεται πολλές φορές την ημέρα. Προκαλείται από μια ανώμαλη νευρική σηματοδότηση μέσα στο τριδυμο νεύρο, ένα νεύρο κεντρικής σημασίας για την αισθητικότητα του προσώπου.

4.11.2 Αντιμετώπιση

Πολλές από τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τον πόνο σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, βασίζονται στην εμπειρία και όχι σε κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας¹⁷⁸ και χρησιμοποιούνται περισσότερες δραστικές ουσίες. (Πίνακας 29).

Δραστική ουσία	Τυπικές χρήσεις για τη θεραπεία της ΣΚΠ *	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες
Αντιεπιληπτικά		
Καρβαμαζεπίνη	Νευραλγία τριδύμου Σημείο Lhermitte Παροξυσμικός πόνος ++	Αλλαγή γεύσης, Αταξία Καταστολή του νωτιαίου μυελού Δυσκοιλιότητα Διπλωπία, Ζάλη, Δυσαρθρία Γαστρεντερικές ενοχλήσεις, Υπονατριαιμία Μειωμένη ευκινησία Καταστολή
Λαμοτρογίνη	Νευραλγία τριδύμου	Αταξία Θολή όραση, Διπλωπία, Ζάλη, Πονοκέφαλος, Αϋπνία, Ευερεθιστότητα
Πρεγκαμπαλίνη	Κεντρικός νευροπαθητικός πόνος Παροξυσμικός πόνος Νευραλγία τριδύμου	Θολή όραση ή διαταραχές οπτικής οξύτητας Ζάλη, Ίλιγγος Υπνηλία / κόπωση Διαταραχές της διάθεσης Αταξία / τρόμος Γαστρεντερικά συμπτώματα ¹⁷⁹ .
Γκαμπαπεντίνη	Κεντρικός νευροπαθητικός πόνος, Σημείο Lhermitte Παροξυσμικός πόνος Νευραλγία τριδύμου	Αταξία, Διπλωπία, Κόπωση Γαστρεντερικές ενοχλήσεις, Νυσταγμός Καταστολή Τρέμουλο
Κλοναζεπάμη	Παροξυσμικός πόνος	Αταξία, Ζάλη, Λήθαργος Καταστολή
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά		

Αμιτριπτυλίνη	Κεντρικός νευροπαθητικός πόνος	Θολή όραση, Δυσκοιλιότητα, Μούδιασμα Ξηροστομία, Καταστολή Κατακράτηση ούρων
Μυοχαλαρωτικά		
Μπακλοφαίνη	Επώδυνοι τονικοί σπασμοί Νευραλγία τριδύμου	Ζάλη, Κόπωση Γαστρεντερικές ενοχλήσεις, Κρίσεις Προσωρινή υπνηλία, Αδυναμία
<p>* Ορισμένα φάρμακα δεν είναι διαθέσιμα σε όλες τις χώρες. Όχι απαραίτητα με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες. ‡Ο παροξυσμικός πόνος αναφέρεται στον συχνό πόνο, με μικρή διάρκεια και με ξαφνική εμφάνιση (όπως το σημείο Lhermitte ή παροξυσμικός πτυελικός πόνος)</p>		

Πίνακας 29: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία επώδυνων συνδρόμων στη ΣΚΠ¹⁷⁸

Για τον οξύ παροξυσμικό πόνο η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα αντιεπιληπτικά. Μερικά παραδείγματα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι η καρβαμαζεπίνη, η γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, Λεβετιρασετάμη και λαμοτριγίνη¹⁸⁰.

Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να προκαλέσει λευκοπενία, θρομβοπενία, και, σπάνια, ακοκκιοκυτταραιμία και αναιμία. Ως εκ τούτου, συνήθως συνιστάται να γίνουν εξετάσεις αίματος πριν από τη θεραπεία.¹⁸¹ Οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη (πχ. πυρετός, κόκκινο λαιμό) ή μώλωπες / δερματικές αντιδράσεις.¹⁷⁹ Λόγω του κινδύνου των ηπατικών ανωμαλιών, γίνονται εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι η καρβαμαζεπίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατριαιμία.¹⁷⁹ Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καρβαμαζεπίνη μπορεί να έχουν περισσότερες παρενέργειες από εκείνους που λαμβάνουν λαμοτριγίνη και γκαμπαπεντίνη, και η διακοπή της θεραπείας μπορεί να είναι πιο συχνή στην περίπτωση τους.¹⁷⁸

Η πρεγκαμπαλίνη είναι μια εγκεκριμένη θεραπεία για τη θεραπεία του κεντρικού και περιφερικού πόνου. Η κανονική δόση είναι 150 mg ανά ημέρα, που χορηγείται σε δύο ή τρεις δόσεις, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 300 mg ανά ημέρα μετά από 3-7 ημέρες και, αν είναι απαραίτητο, έως τη μέγιστη δόση των 600 mg ανά ημέρα, μετά από ένα περαιτέρω χρονικό διάστημα των 7 ημερών. Οι παρενέργειες της πρεγκαμπαλίνης είναι παρόμοιες με εκείνες της γκαμπαπεντίνης, και σε άτομα με ΣΚΠ που λάμβαναν πρεγκαμπαλίνη είναι σημαντικό να αξιολογηθεί κατά πόσον τα τυχόν οπτικά συμπτώματα εμφανίζονται ως ανεπιθύμητη ενέργεια στη θεραπεία ή ως ένα σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι μεγαλύτερες δόσεις γκαμπαπεντίνης που χρησιμοποιούνται για το νευροπαθητικό πόνο μπορούν να προκαλέσουν πιο συχνές ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από ό, τι η πρεγκαμπαλίνη, - αν και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες που να έχουν γίνει σε άτομα με ΣΚΠ.

Λεβετιρασετάμη και λαμοτριγίνη

Άλλες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται (αν και δεν έχουν εγκριθεί για τον νευροπαθητικό πόνο) έχουν διαφορετικό προφίλ για τις παρενέργειες. Η λεβετιρασετάμη σχετίζεται με ρινοφαρυγγίτιδα, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση και ζάλη. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει ανορεξία, μεταβολές της διάθεσης (κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ευερεθιστότητα), τρόμο, γαστρεντερικά προβλήματα και επιληπτικές κρίσεις.¹⁸² Ωστόσο, συνήθως δεν είναι απαραίτητες οι ηπατικές εξετάσεις ή εξετάσεις αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρομοίως, η λαμοτριγίνη μπορεί να σχετίζεται με επιθετικότητα ή ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, εξάνθημα και γαστρεντερικές διαταραχές.¹⁸³

Η θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε άτομα με ΣΚΠ είναι εξαιρετικά εξατομικευμένη¹. Για τον παροξυσμικό πόνο μπορεί να χρειαστεί μια συνδυαστική θεραπεία ενώ ο πόνος του τριδύμου μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιεπιληπτικά και αντισπασμωδικά όπως βακλοφέννη ή μισοπροστόλη.^{1,180,184} Οι μικρές μελέτες σχετικά με τις επιλογές θεραπείας για τη νευραλγία του τριδύμου δείχνουν ότι οι

περισσότεροι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη).¹⁷⁸ Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον νευροπαθητικό πόνο, αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ποικίλες και σημαντικές (βλέπε παράγραφο *Κατάθλιψη*).¹⁸⁵ Για εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να επιχειρηθούν επεμβάσεις μικροαγγειακής αποσυμπίεσης ή χειρουργική επέμβαση.¹⁷⁸

Γενικά, τα δεδομένα δείχνουν ότι περίπου 50% των ασθενών μπορεί να ανταποκρίνονται σε θεραπεία πρώτης γραμμής με αντιεπιληπτικά για την αντιμετώπιση των συνδρομών πόνου στη ΣΚΠ, αλλά η απάντηση ποικίλλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση και αξιολόγηση.¹⁷⁸



Περίπου 50% των ασθενών μπορεί να ανταποκρίνονται σε θεραπεία πρώτης γραμμής με αντιεπιληπτικά φάρμακα για τα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου στην ΣΚΠ.

Το σημείο Lhermitte είναι ένα αίσθημα ως «ηλεκτροσόκ» στο σώμα, συχνά κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, όταν ο ασθενής σκύβει το κεφάλι του.¹ Αυτό μπορεί να συμβεί σε ένα τέταρτο έως ένα τρίτο των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και όταν προκαλεί προβλήματα μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά.¹

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος εμφανίζεται συχνά σε άτομα με ΣΚΠ και, όπως και στον οξύ νευροπαθητικό πόνο, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οπιοειδή, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή το μπλοκάρισμα των νεύρων.^{1,180} Οι δυστονικοί σπασμοί μπορεί να προκαλέσουν οξύ, αλλά και χρόνια πόνο και μπορούν να ανακουφιστούν με αντισπασμωδικά (βλέπε ενότητα «Σπαστικότητα»).

Ανάλογα με την τοπική ιατρική πρακτική, οι ασθενείς με χρόνια πόνο μπορούν να επωφεληθούν από την παροχή συμβουλών σε κλινικές που ειδικεύονται στην αντιμετώπιση των προβλημάτων του πόνου, για αξιολόγηση και διαχείριση. Οι εξειδικευμένες κλινικές προσφέρουν διαφορετικές θεραπείες, αλλά τέτοιες κλινικές δεν βρίσκονται σε όλα τα ιατρικά κέντρα.

4.12 Ο ρόλος της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής

Η Συμπληρωματική και Εναλλακτική Ιατρική (ΣΕΙ) αναφέρεται σε εκείνες τις μορφές θεραπείας που δεν χρησιμοποιούνται πολύ συχνά από την "ορθόδοξη" ιατρική πρακτική. Οι συμπληρωματικές θεραπείες περιλαμβάνουν εκείνες τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται ως συμπλήρωμα στην ορθόδοξη ιατρική. Οι εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν εκείνες τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται στη θέση των πιο συμβατικών προσεγγίσεων

Μεταξύ ενός τρίτου και δύο τρίτων των ατόμων με ΣΚΠ χρησιμοποιούν συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική για διαφορετικούς λόγους και συχνά σε συνδυασμό με τη συμβατική θεραπεία.¹⁸⁶ Πολλοί από εκείνους που χρησιμοποιούν την συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική ισχυρίζονται ότι επωφελοούνται από αυτές τις θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά.¹⁸⁶ Οι ασθενείς χρησιμοποιούν την ΣΕΙ περισσότερο στη μετάβαση από μέτρια σε σοβαρή αναπηρία, (πχ μείωση της βαδιστικής ικανότητας). Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς μπορεί να δοκιμάσουν κάθε πιθανή θεραπεία για την ασθένεια ή τα συμπτώματά της, ενώ οι ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου μπορεί παραιτηθούν στη σκέψη ότι πάσχουν από ανίατη ασθένεια.¹⁸⁷

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πιο κοινή χρήση της ΣΕΙ είναι οι βιταμίνες / μέταλλα (89%, n = 24), τα φυσικά προϊόντα χωρίς βιταμίνες ή μέταλλα (NP) (44%, n = 12), τεχνικές χαλάρωσης (33%, n = 9) και ειδικές δίαιτες (30%, n = 8).¹⁸⁸

Υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με αυτούς τους παράγοντες. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι ορισμένα από

αυτά αλληλεπιδρούν με τις συμβατικές θεραπείες (π.χ. το βαλσαμόχορτο που λαμβάνεται με τα SSRIs μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο σεροτονίνης) (Πίνακας 30).¹⁸⁶ Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες που βασίζονται σε ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την ΣΕΙ, έτσι ώστε να μπορούν να κάνουν συνειδητές επιλογές, και θα πρέπει να συμβουλευούνται να ενημερώνουν το νοσηλευτή ή το γιατρό τους για τις συμπληρωματικές θεραπείες που χρησιμοποιούν, ώστε να εξασφαλίζεται η ασφαλής χρήση τους και για την αποτροπή των πιθανών επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων.



Μεταξύ ενός τρίτου και δύο τρίτων των ατόμων με ΣΚΠ χρησιμοποιούν συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν τη χρήση τους στον νοσηλευτή ΣΚΠ ή στον γιατρό τους.

Παράγον	Προέλευση	Παρατηρήσεις
Λιπαρά οξέα ωμέγα-3	Τα λιπαρά οξέα που πρέπει να λαμβάνονται από τη διατροφή (π.χ., σόγια, ψάρια και ιχθυέλαια όπως σκουμπρί ή σολομό)	Μια κλινική μελέτη έδειξε μια τάση χαμηλότερων βαθμών στην κλίμακα EDSS, αλλά η μελέτη ήταν περιορισμένη. Φαίνεται να είναι χωρίς κίνδυνο. Αναφέρθηκαν δυσπεψία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις, που δεν ήταν σοβαρές.
Λιποϊκό οξύ	Αντιοξειδωτικό και συμπλήρωμα διατροφής	Σε μια μικρή μελέτη, βελτίωσε τα σημεία φλεγμονής σε άτομα με ΣΚΠ. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικά προβλήματα και πονοκέφαλοι, χωρίς να είναι σοβαρά.
Ginkgo biloba	Κινεζική παραδοσιακή βοτανική θεραπεία .	Ενώ είναι αμφιλεγόμενο ότι μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα για τα άτομα με ΣΚΠ.
		Καλά ανεκτό.
Ginseng	Κινεζική παραδοσιακή βοτανική θεραπεία .	Λένε ότι μειώνει την κόυραση, αλλά δεν έχει αποδεκτά ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλούν παρενέργειες (υπέρταση, διέγερση, ευερεθιστότητα και αϋπνία).
Το πράσινο τσάι	Λέγεται ότι έχει ανοσοτροποποιητική δράση.	Υπάρχουν περιορισμένες ή λείπουν στοιχεία από κλινικές μελέτες για τα άτομα με ΣΚΠ, ξεκινούν κάποιες μελέτες. Γενικά είναι καλά ανεκτό, αν και οι μεγάλες δόσεις που χρησιμοποιούνται σε μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο οδήγησαν σε ηπατικά προβλήματα.

Βιταμίνη D	<p>Η βιταμίνη παράγεται στο δέρμα, με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία.</p> <p>Τα χαμηλά επίπεδα (σε τρόφιμα και στις εξετάσεις) σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της ΣΚΠ σε επιδημιολογικές μελέτες.</p>	<p>Υπάρχουν τώρα κλινικές μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της σε ασθενείς με ΣΚΠ.</p> <p>Ορισμένα κέντρα συστήνουν συμπλήρωση με 1000iu την ημέρα, ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες.</p>
Κάνναβη	<p>Μπορεί να ανακουφίσει τον πόνο και την σπαστικότητα.</p> <p>Το δραστικό συστατικό, THC, μπορεί να είναι διαθέσιμο σε ορισμένες χώρες ως ελεγχόμενη ουσία (π.χ. για την αύξηση της όρεξης σε ασθενείς με AIDS, ως αντιεμετικό σε ασθενείς με καρκίνο)</p>	<p>Ερευνήθηκε σε αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες για τη σπαστικότητα στην ΣΚΠ. Γενικά η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση στη σπαστικότητα, αλλά δεν εντοπίστηκαν βελτιώσεις σε αντικειμενικές μετρήσεις.</p>
Το βαλσαμόχορτο	<p>Λέγεται ότι έχει αντικαταθλιπτική δράση και μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι είναι ανώτερη από το placebo και ισοδύναμο με τα συμβατικά αντικαταθλιπτικά¹⁸⁶</p>	<p>Γενικά είναι καλά ανεκτό, αλλά μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία και μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα στο κυτόχρωμα P450.</p>
Η διατροφή	<p>Υπάρχουν πολλά "δίαιτες για ΣΚΠ", τα οποία συνήθως σημαίνουν μειωμένα λιπαρά ή/ και υψηλή κατανάλωση ψαριών.</p>	<p>Δεν υπάρχουν επιβεβαιωμένες πληροφορίες και είναι σημαντικό να εξασφαλίσουμε ότι οι προτεινόμενες δίαιτες δεν επηρεάζουν την ισορροπημένη διατροφή στο σύνολο.</p>

Πίνακας 30: Συμπληρωματικά και εναλλακτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα¹⁸⁶

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας δημοσίευσε πρόσφατα έναν οδηγό που βασίζεται σε κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση των ΣΕΙ σε ΣΚΠ.¹⁹⁰ Ο οδηγός απευθύνεται σε διάφορα θέματα, συμπεριλαμβανομένου του κατά πόσο οι θεραπείες ΣΕΙ βελτιώνουν τα συμπτώματα και την πρόληψη των υποτροπών ή ορισμένες αναπηρίες, εάν η χρήση της ΣΕΙ επιδεινώνει την ΣΚΠ ή προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, εάν η ΣΕΙ παρεμβαίνει με στις τροποποιητικές της νόσου θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την ΣΚΠ.

Μεταξύ των συστάσεων είναι η χρήση του εκχυλίσματος κάνναβης από το στόμα για τα συμπτώματα της σπαστικότητας και του πόνου (αλλά όχι για τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο) (Επίπεδο Α).



4.13 Περίληψη:

- Εκτός από τις θεραπείες τροποποίησης της νόσου, τα άτομα με ΣΚΠ μπορεί να χρειαστούν μια σειρά από θεραπείες για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας.
- Αν δεν αντιμετωπιστούν, αυτά τα συμπτώματα επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής και έχουν σημαντική επίπτωση στην ικανότητα εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- Οι θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ συχνά βασίζονται στην κλινική εμπειρία και όχι στις κλινικές δοκιμές.
- Για σύνθετες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί να συμβουλευτείτε με έναν άλλο ειδικό, όπως ένα ουρολόγο για τα προβλήματα της ουροδόχου κύστης.

Σύμπτωμα	Θεραπεία		Παρατηρήσεις για τους νοσηλευτές
Κόπωση	<ul style="list-style-type: none"> Διέγερση του ΚΝΣ (πεμολίνη, μοδαφινίλη) Αμανταδίνη Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SSRIs) όπως η φλουοξετίνη 		<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να εμφανιστεί ανησυχία και προβλήματα ύπνου Βοηθήστε τους ασθενείς με το δοσολογικό σχήμα, την τιτλοδότηση της δόσης , σταδιακά ανοδική
Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης	<ul style="list-style-type: none"> Αντιχολινεργικά (όπως οξυβουτινίνη) Αντιμουσκαρινικοί (όπως τολτεροδίνη) α-αποκλειστές (όπως τεραζοσίνη) 		<ul style="list-style-type: none"> Ελέγξτε αν υπάρχουν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος Παρακολουθήστε την κατακράτηση Παρακολουθήστε την ισορροπία υγρών Παρακολουθήστε το γενικό σχήμα αποβολής, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή συμβολή των άλλων φαρμάκων Παρέχετε στρατηγικές για την αποφυγή παρενεργειών, για παράδειγμα ξηροστομία
Εντερική δυσλειτουργία	Δυσκοιλιότητα <ul style="list-style-type: none"> Μαλακτικά κοπράνων Παράγοντες για την δημιουργία κοπράνων Μίνι-κλύσματα Διεγερτικά Υπόθετα 	Έκτακτη ανάγκη / διάρροια <ul style="list-style-type: none"> Παράγοντες για την δημιουργία κοπράνων Αντιχολινεργικά Αντιμουσκαρινικά 	<ul style="list-style-type: none"> Παρέχετε σχέδια , πολλά φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μακροπρόθεσμα Λαμβάνετε υπόψη τις επιπτώσεις των φαρμάκων που συμβάλλουν στα προβλήματα, για παράδειγμα στεροειδή ή αντιβιοτικά Λαμβάνετε υπόψη θέματα που αφορούν τον τρόπο ζωής Ενθαρρύνετε τον αθλητισμό και την κίνηση
Πόνος	<ul style="list-style-type: none"> Αντιεπιληπτικά (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, νοτριπτυλίνη) Υδροχλωρική ντουλοξετίνη 		<ul style="list-style-type: none"> Προσέξτε για τυχόν συμπτώματα καταστολής Ξεκινήστε με χαμηλή δόση και τιτλοποιείτε σταδιακά Παρακολουθήστε τα αποτελέσματα. Αλλάξτε τη θεραπεία όταν χρειάζεται. Υποστηρικτικές μέθοδοι μπορεί να βοηθήσουν

Σπαστικότητα	<ul style="list-style-type: none"> • Ανταγωνιστές GABA (βακλοφαίνη από στόμα ή ενδοραχιαία) • α-αγωνιστές (τιζανιδίνη) • Αντιεπιληπτικά φάρμακα (διαζεπάμη, κλοναζεπάμη, γκαμπαπεντίνη) • Βοτουλινική τοξίνη 	<ul style="list-style-type: none"> • Προγραμματίστε τις δόσεις, ώστε να διατηρηθεί η θεραπευτική δράση • Τιτλοποιήστε την δόση προς τα πάνω (ειδικά την βακλοφαίνη) • Παρακολουθήστε τα συμπτώματα καταστολής ή τα γνωστικά. Μπορεί να χρειαστεί να αλλάξετε τη δόση ή το φάρμακο • Μπορεί να είναι χρήσιμος ο συνδυασμός φαρμάκων • Για ενδοραχιαία βακλοφαίνη πρέπει να τοποθετηθεί χειρουργικά μια ρυθμιζόμενη αντλία
Κατάθλιψη	<ul style="list-style-type: none"> • SSRIs και SNRIs (π.χ. Φλουοξετίνη, σετραλίνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη, υδροχλωρική ντουλοξετίνη) • Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτίνη, νοτριπτίνη) • Άτυπα αντικαταθλιπτικά (π.χ. Βενλαφαξίνη, βουπροπιόνη) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αξιολογήστε τον τύπο και τη σοβαρότητα της κατάθλιψης • Λαμβάνετε υπόψη τις επιπτώσεις των φαρμάκων που συμβάλλουν στο πρόβλημα (π.χ. Ιντερφερόνη) • Εκτιμήστε την οικογενειακή κατάσταση / δίκτυο υποστήριξης • Εξετάστε τον κίνδυνο αυτοκτονίας • Προωθήστε την χρήση των ψυχιατρικών υπηρεσιών • Ενημερώστε τον ασθενή ότι οι επιδράσεις των φαρμάκων μπορεί να γίνουν αισθητές μόνο μετά από μερικές εβδομάδες • Συμβουλευστε τους ασθενείς να μη σταματήσουν τη θεραπεία απότομα • Κάνετε τακτικά μια επανεκτίμηση του ασθενή • Η παροξετίνη μπορεί να λαμβάνεται το πρωί ή το βράδυ και μπορεί να ανακουφίσει το άγχος • Παρακολουθήστε την λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος με βενλαφαξίνη (μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών)

Πίνακας 31: Θεραπείες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων

- Ο νοσηλευτής πρέπει να γνωρίζει τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάζει ένας ασθενής και να είναι προετοιμασμένος να κάνει ερωτήσεις σχετικά με τα "προσωπικά" συμπτώματα, για τα οποία οι ασθενείς μπορεί να είναι μην θέλουν να μιλήσουν με δική τους πρωτοβουλία.
- Για το σκοπό αυτό, ο νοσηλευτής πρέπει να κτίσει μια σχέση που βασίζεται στην εμπιστοσύνη και να γνωρίζει τις ειδικές θεραπείες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν.
- Επιπλέον, οι ασθενείς συχνά μπορεί να αποφασίσουν να λαμβάνουν συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες. Είναι σημαντικό για την ομάδα που φροντίζει τον ασθενή με ΣΚΠ να ενημερώνεται για αυτές τις θεραπείες, για να δίνουν συμβουλές αν χρειαστεί.



Θέματα Μάθησης:

Πώς θα αξιολογήσετε τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ασθενή με ΣΚΠ και πώς θα αποφασίσετε αναλόγως αν χρειάζεται να συστήσετε φαρμακευτική αγωγή;

Ποιές στρατηγικές χρησιμοποιείτε για να βεβαιωθείτε ότι οι ασθενείς αναφέρουν όλα τα συμπτώματα και περιγράφουν επαρκώς πόσο σοβαρά είναι αυτά τα συμπτώματα;

Ποιοί παράγοντες επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο θα επιλέξετε τις μεθόδους



Περίληψη της ενότητας

- Η διαχείριση των οξέων υποτροπών επικεντρώνεται στην έναρξη μιας θεραπείας που θα αντιμετωπίζει τα συμπτώματα ανάλογα με την αναγκαιότητα.
- Αυτή η διαδικασία μπορεί να περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, ή, σε περίπτωση οξέων υποτροπών/ επιδεινώσεων, θεραπεία με μεγάλες δόσεις στεροειδών (ενδοφλέβια ή δια του στόματος).
- Διάφορες DMT είναι διαθέσιμες για ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, κατάλληλες για χρήση στα άτομα με CIS ή με ήπια δραστηριότητα της νόσου, άτομα με εξαιρετικά ενεργό νόσο, και επίσης για άτομα στα οποία υπήρξε αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής.
- Για τους περισσότερους ασθενείς με RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ η αρχική θεραπεία θα είναι IFNβ ή η γλατιραμέρη. Αυτές απαιτούν χορήγηση με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση και ο Νοσηλευτής ΣΚΠ παίζει σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των ασθενών στο πώς να αυτο-χορηγούν το DMT τους, είτε χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα, είτε αυτο-εγχυτή.
- Σε ορισμένες χώρες, η δια του στόματος φινγκολιμόδη και ναταλιζουμάμπη είναι εναλλακτικές λύσεις για την IFNβ ή την γλατιραμέρη για την RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ, ενώ σε άλλες η φινγκολιμόδη και η ναταλιζουμάμπη χρησιμοποιούνται για ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν σε θεραπεία πρώτης γραμμής (π.χ. IFNβ) ή εκείνους με εξαιρετικά ενεργό RRMS/ Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα ΠΣ
- Για τους ασθενείς με SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που συνεχίζουν να παρουσιάζουν υποτροπές, έχει χρησιμοποιηθεί IFNβ-1β, και ορισμένα κέντρα θα συνεχίσουν την υπάρχουσα DMT σε έναν ασθενή, για όσο υπάρχει κλινικό όφελος. Η μιτοξαντρόνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην SPMS/ Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, ή την Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση, για καθορισμένη χρονική διάρκεια μόνο, λόγω ανησυχιών για μακροπρόθεσμη τοξικότητα.
- Είναι σημαντικό να ενημερώνουμε τους ασθενείς για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, πώς να διαχειριστούν τις πιο κοινές εκδηλώσεις και πότε θα πρέπει να αναφέρουν συγκεκριμένα γεγονότα στο κέντρο ΣΚΠ ή στο γιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.
- Επιπλέον, κάθε DMT έχει διαφορετικές απαιτήσεις για συνήθειες εξετάσεις και τεστ και είναι σημαντικό οι ασθενείς να έχουν ενημερωθεί και να παρακολουθούνται κατάλληλα για να διασφαλιστεί το ότι αυτές διεξάγονται όπως απαιτείται.
- Εκτός από τις θεραπείες τροποποίησης της νόσου, τα άτομα με ΣΚΠ μπορεί να χρειαστούν μια σειρά από θεραπείες για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας.
- Αν δεν αντιμετωπιστούν, αυτά τα συμπτώματα επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής και έχουν σημαντική επίπτωση στην ικανότητα εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ συχνά βασίζονται στην κλινική εμπειρία και όχι στις κλινικές δοκιμές.
- Για σύνθετες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί να συμβουλευτείτε έναν άλλο ειδικό, όπως ένα ουρολόγο για τα προβλήματα της ουροδόχου κύστης.

Βιβλιογραφία

1. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11 Suppl 5): S12–8.
2. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: Clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S146–53.
3. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: An unmet need. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 5: S139–45.
4. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11):1511–22.
5. NHS England. Clinical commissioning policy: Disease Modifying Therapies for Patients with multiple sclerosis. May 2014. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>
6. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 939–46.
7. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1262–8.
8. Matheson B, Porter F. The evolution of a relapse clinic for multiple sclerosis: challenges and recommendations. *Br J of Nursing* 2006; 2 (4):180–186.
9. Liu C, Blumhardt LD. [Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better?](#) *Mult Scler* 1999; 5(1):22–8.
10. Ross AP, Halper J, Harris CJ. Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective. *Int J MS Care* 2012; 14(3):148–159.
11. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12):1368–1374.
12. Confavreux C and Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1313–20.
13. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(3): 362–5.
14. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006921.
15. NICE 2003. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8.
16. National Institute of Clinical Excellence UK. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. October 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186>
17. Kopke S, Kasper J, Muhlhauser I, Nubling M, Heesen C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 2009; 15(1):96–104.
18. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, et al. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000; 7(3): 281–9.
19. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7): 1479–84.
20. Beck RW and Cleary PA. Optic neuritis treatment trial: One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 773–5.
21. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, et al. Visual symptoms after optic neuritis. Results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997; 17(1): 18–23.
22. Craig J, Young CA, Ennis M, et al. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74 (9): 1225–30.

23. Burgess M. Improving relapse management in multiple sclerosis: a nurse-led model. *Br J Neurosci Nurs* 2011; 7: 441–4.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, *et al*. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893–9.
25. Nickerson M, Marrie R A. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. *BMC Neurol* 2013; 13(1):119.
26. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76(3):294–300.
27. Morrow SA, McEwan L, Alikhani K, Hyson C, Kremenchutzky M. MS patients report excellent compliance with oral prednisone for acute relapses. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(3):352–4.
28. Multiple Sclerosis Nurse Specialist Consensus Committee (1998) Multiple Sclerosis: Best Practices in Nursing Care, New York NY MSNCC
29. Warner, R; Thomas, D and Martin, R (2005) Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. *British Journal of Nursing* 2005; 14 (14): 746–753.
30. Hanson KA, Agashivala N, Wyrwich KW, *et al*. Treatment selection and experience in multiple sclerosis: survey of neurologists. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:415–22.
31. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, *et al*. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67(7): 1242–9.
32. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503–11.
33. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258(7): 1304–11.
34. Gilenya SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24443/SPC/Gilenya+0.5mg+hard+capsules> (accessed 23rd January 2012).
35. Tysabri SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18447/SPC/TYSABRI+300+mg+concentrate+for+solution+for+infusion> (Accessed Jan 23rd, 2012).
36. Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T, Korn JR. Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1461–71.
37. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3(6): 397–401.
38. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, *et al*. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2000; 105(7): 967–76.
39. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, *et al*. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427(6972): 355–60.
40. Spiegel S and Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(5): 397–407.
41. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, *et al*. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21453–7.
42. Gräler MH and Goetzl EJ. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. *FASEB J* 2004; 18(3): 551–3.
43. Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, *et al*. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. *Science* 2005; 309(5741): 1735–9.
44. Wei SH, Rosen H, Matheu MP, *et al*. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1228–35.

45. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for MS: Natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 510–8.
46. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(12 Suppl 6): S15–8
47. Warnke C, Meyere zu Hörste G, Hartung HP, *et al.* [Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis.](#) *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 333–40.
48. Linker R and Kieseier BC. Innovative monoclonal antibodies therapies in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(1): 43–52.
49. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, *et al.* The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139(3): 390–5.
50. Chen XL, Dodd G, Thomas S, *et al.* Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(5): H1862–70.
51. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, *et al.* An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236(2): 313–22.
52. Venugopal R and Jaiswal AK. Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 1998; 17(24): 3145–56.
53. Loewe R, Pillinger M, de Martin R, *et al.* Dimethylfumarate inhibits tumor-necrosis-factor-induced CD62E expression in an NF-kappa B-dependent manner. *J Invest Dermatol* 2001; 117(6): 1363–8.
54. Wegner C, Pfortner R, Bruck W. Laquinimod rescue therapy in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2010; 16: S41–196. Abstract P251.
55. Wong J, Gomes T, Mamdani M, *et al.* Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(3): 429–33.
56. Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. Objective adherence monitoring in MS: initial validation and association with self-report. *Mult Scler* 2010; 16(1): 112–20.
57. Kendrew P, Ward F, Buick D, *et al.* Satisfaction with information and its relationship with adherence in patients with chronic pain. *Int J Pharm Pract* 2001; 9(Suppl): 5.
58. Ross AP. Tolerability, adherence, and patient outcomes. *Neurology* 2008; 71(24 Suppl 3): S21–3. [Abstract](#)
59. Elwyn G, Edwards A, Britten N. 'Doing Prescribing': how clinicians work differently for better, safer care. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 1: i33–6
60. Munschauer FE and Weinstock-Guttman B (2005) Importance of adherence to and persistence with prescribed treatments in patients with Multiple Sclerosis. Available: www.touchneurology.com/importance-adherence-persistence-with-a1879-1.html.
61. Burgess M. The use of interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis and the MS nurses' role. *Bri J Neurosci Nurs* 2005; 1(3): 132–8
62. http://www.rebismart.com/en/patient_services/patient_services.html
63. [Willis H, Webster J, Larkin AM, Parkes L.](#) An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 843–51.
64. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence long term. *Medscape J Med.* 2008;10:225. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/579961>
65. Brandes DW, Callender T, Lathi E, *et al.* A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1): 77–92.
66. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, *et al.* Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156–62.
67. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11 Suppl 5): S35–41.

68. Filipi M, Beavin J, Brillante R, *et al.* Nurses' Perspective on Approaches to Limit Flu-Like Symptoms during Interferon Therapy for Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2014; 16: 55–60.
69. Remington G, Rodriguez Y, Logan D, *et al.* Facilitating Medication Adherence in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2013; 15(1): 36–45.
70. Calabresi P, Kieisier B, Arnold D, *et al.* Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13 (7): 657–665.
71. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. [Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review](#). *Arch Int Med* 2002; 162(19): 2161–9.
72. Durelli L, Verdun E, Barbero P, *et al.* [Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study \(INCOMIN\)](#). *Lancet* 2002; 359(9316):1453–60.
73. Schwald SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicentre, randomised, assessor-blinded comparison of low dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031–48
74. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, *et al.* 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889–97.
75. Mikol DD, Berkhof F, Cheng P, *et al.* REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis; a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–14.
76. Brochet B, Lemaire G, Beddiaf A. *et al.* l'Epicure Study Group. [Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis \(MS\) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices](#). *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(6–7): 735–40.
77. Kozubski W. Autoinjector improves injection-related tolerability issues in patients with multiple sclerosis – exploring the new Extaviject™ 30G system for the injection of interferon beta-1b. *Eur Neurol Rev* 2010; 5(2): 77–81
78. Ebers G *et al.* Presented at 58th American Academy of Neurology Annual Meeting; April 2006; San Diego, CA.
79. Goodin DS *et al.* Presented at 131st ANA Annual Meeting, October 2006; Chicago, IL.
80. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, *et al.* [Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study](#). *Lancet* 2007; 370(9585): 389–97.
81. Betaferon SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1809/SPC/Betaferon> (Date accessed January 25th, 2012).
82. Extavia SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21659/SPC/Extavia/> (Date accessed January 25th, 2012).
83. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, *et al.* Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 706–10.
84. Avonex SmPC. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516>
85. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 379–96.
86. van Beers MM, Jiskoot W, Schellekens H. On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30(10): 767–75.
87. Fox E, Green B, Markowitz C, *et al.* The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014; 14:73
88. Lublin F, Cofield S, Cutter G, *et al.* Randomized study comparing interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3): 327–40.
89. Copaxone SmPC.

90. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, *et al.* [Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate.](#) *Can J Neurol Sci* 2004; 31(1): 58–63.
91. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91–101.
92. Aktas O, Küry P, Kieseier B, *et al.* [Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis.](#) *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7): 373–82.
93. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, *et al.* [Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis.](#) *Neurology* 2010; 75(5): 403–10.
94. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.* [A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.](#) *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
95. [Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.](#) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
96. [Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al.](#) Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520–9.
97. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402–9.
98. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
99. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, *et al.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–80.
100. Ward-Abel N, Vernon K, Warner R. An exciting era of treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Br J Neuroscience Nursing* 2014; 10 (1): 21–28.
101. Fox R, Cree B, De Seze J, *et al.* MS disease activity in RESTORE: A randomized, 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17): 1491–1498.
102. Hartung HP, Gonsette R, König N, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–25.
103. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461–74.
104. Mitoxantrone
SmPC. [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+\(Mitoxantrone\)+2+mg+ml+Sterile+Concentrate](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/10050/SPC/Mitoxantrone+(Mitoxantrone)+2+mg+ml+Sterile+Concentrate) (accessed 23rd January 2012).
105. Novantrone US prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf (Accessed 23rd January 2012).
106. LePage E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17(7): 867–75.
107. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293–1303.
108. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Vermersch *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3):247–56.
109. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi L, *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-16.
110. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, *et al.* Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(10):977–86.
111. Gold R, Kappos L, Arnold D, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098–107.

112. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
113. Hutchinson M, Fox R, Havrodova E, *et al.* Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4):613–27.
114. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>
115. Dimethyl fumarate SmPC <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28593/SPC/Tecfidera+120mg+gastro-resistant+hard+capsules/>
116. Cohen J, Coles A, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819–28.
117. Coles A, Twyman C, Arnold D, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829–39.
118. Krieger S, *et al.* Alemtuzumab is efficacious in highly-active RRMS patients in CARE-MS II. *CMSC-ACRIMS 2013; Abstract DX01*.
119. Caon C, Meyer C, Mayer L, Shelton Smith M. Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis and Impact on Nursing Role. *Int J MS Care* 2013; 15(4): 159–168.
120. Nicholas R, Giannetti P, Alsanousi A, *et al.* Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 255–74.
121. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, *et al.* New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343–66.
122. Baum HM, Rothschild BB. Multiple sclerosis and mobility restriction. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64(12): 591–6.
123. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 229–39.
124. Salter AR, Cutter GR, Tyry T, *et al.* Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 493–500.
125. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 28(12): 1043–57.
126. Dunn J. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10(4): 433–40.
127. Souza A, Kelleher A, Cooper R, *et al.* Multiple sclerosis and mobility-related technology: sytematic review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(3): 213–23.
128. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, *et al.* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 494–502.
129. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, *et al.* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 732–8.
130. Fampyra SmPC <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25003/SPC/Fampyra+10+mq+prolonged-release+tablets/> - Accessed January 14th, 2012).
131. Hayes 2012
132. Judge SI and Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: Neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther* 2006; 111(1): 224–59.
133. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, *et al.* Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(3): 186–9.
134. Schapiro RT and Langer SL. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994; 7(3): 229–33.
135. Baclofen SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23850>

136. Tizanidine SmPC. Actavis Pharma <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24095/SPC/Tizanidine+2mg+Tablets> – Date accessed January 14th, 2012.
137. Paisley S, Beard S, Hunn A, *et al.* Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8(4): 319–29.
138. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, *et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122–31.
139. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, *et al.* A double-blind randomized placebo-controlled parallel-group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32(5): 451–9.
140. Edgely K, Sullivan M, Deboux E. A survey of multiple sclerosis: part 2. Determinants of employment status. *Can J Rehab* 1991; 4: 127–32.
141. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(2): 207–16.
142. [Tsang BK](#) and [Macdonell R](#). Multiple sclerosis - diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician* 2011; 40(12): 948–55.
143. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, *et al.* Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45(11): 1956–61.
144. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, *et al.* Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249(8): 983–7.
145. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, *et al.* Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–83.
146. Lange R, Volkmer M, Heesen C, *et al.* Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256(4): 645–50.
147. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, *et al.* Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7): 1139–43.
148. Möller F, Poettgen J, Broemel F, *et al.* HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(8): 1002–9.
149. Foster HE Jr. Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR* 2002; 21: Spring.
150. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol.* 1999; 161(3): 743–57.
151. Rosenberg MT and Dmochowski RR. Overactive bladder: Evaluation and management in primary care. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(2): 149–56.
152. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, *et al.* Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD004193.
153. Staskin DR and MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: The issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006; 119(3 Suppl 1): 9–15.
154. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri A, *et al.* long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010; 183(1): 234–40.
155. De Sèze M, Raibaut P, Gallien P, *et al.* Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *Neurol Urodyn* 2011; 30(6): 306–11.
156. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, *et al.* Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55(1): 100–19.
157. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, *et al.* Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurol Urodyn* 2006; 25(2): 110–5.

158. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, *et al.* The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J Urol* 2010; 184(3): 1011–6.
159. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, *et al.* Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 642–8.
160. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *et al.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.
161. Preziosi G and Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3(4): 417–23.
162. Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Neuromodulation for functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4): 545–53.
163. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, *et al.* The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1131–36.
164. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, *et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6): 418–27.
165. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, *et al.* Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain* 1994; 117(Pt 6): 1303–10.
166. NCCCC (National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Multiple sclerosis; National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/409ed7a2-ae44-472f-ba3bab7164229493>
167. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, *et al.* Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60(2): 77–9.
168. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7(6): 2192–200.
169. Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4 Suppl): S19–24.
170. Lúcio AC, D'Ancona CA, Lopes MH, Perissinotto MC, Damasceno BP. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13): 1761–8.
171. [Giordano A](#), [Granello F](#), [Lugaresi A](#), *et al.* Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 86-91.
172. Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, *et al.* [A Large-Scale Study of Anxiety and Depression in People with Multiple Sclerosis: A Survey via the Web Portal of the UK MS Register](#). *PLoS One* 2012; 7(7): e41910. Epub 2012 Jul 30.
173. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2002; 17(1): 23–9.
174. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, *et al.* Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 187–94.
175. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, *et al.* Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63(9): 1579–85.
176. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, *et al.* Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009; 72(19): 1630–3
177. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, *et al.* Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(4): 476–81.
178. Solaro C, Tanganelli P, Messmer Uccelli M. Pharmacological treatment of pain in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(9): 1165–74.
179. Lyrica SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/14651/SPC/Lyrica+Capsules/>
180. Pöhlmann W and Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 291–342.

181. Tegretol
SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1328/SPC/Tegretol+Chewtabs+100mg%2c+200mg%2c+Tegretol+Tablets+100mg%2c+200mg%2c+400mg/> (Accessed 18-Jan 2012).
182. Keppra
SmPC. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16231/SPC/Keppra+250%2c500%2c750+and+1000+mg+filmcoated+Tablets%2c+100+mg+ml+oral+solution+and+100+mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/> (Date accessed 18th Jan 2012).
183. Lamictal SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4228>
184. Kassirer M. Multiple Sclerosis and Pain: A Medical Focus. *Int J MS Care* 2000; 2(3): 30–34.
185. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12(9 Suppl): S269–78.
186. Yadav V, Shinto L, Bourdette B. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 381–95.
187. Kochs L, Wegener S, Sühnel A, Voigt K, Zettl UK. [The use of complementary and alternative medicine in patients with multiple sclerosis: A longitudinal study](#). *Complement Ther Med* 2014; 22
188. Masullo L, Papas MA, Cotugna N, Baker S, Mahoney L, Trabulsi J. Complementary and Alternative Medicine Use and Nutrient Intake Among Individuals with Multiple Sclerosis in the United States. *J Community Health* 2014 Jul 1. [Epub ahead of print]
189. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD000448.
190. Yadav V, Bever C, Bowen J, *et al*. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82; 1083–1092.