



MODULE 4: Behandeling van MS

Nederlands Version





MODULE 4: Behandeling van MS



1 Inleiding

Intro

Deze module behandelt het farmacologische management van multiple sclerose (MS). We staan stil bij de ziektemodificerende therapieën (ziekeeremmers) en bij de verpleegkundige aspecten die daarmee samenhangen. Verder komen ook strategieën inzake symptoommanagement aan bod. Daarnaast worden strategieën voor symptoommanagement besproken met de nadruk op farmacologisch management.

Hoewel ziektemodificerende therapieën (ziekeeremmers) worden gebruikt om de frequentie van relapsen te beperken en de progressie van de handicap te vertragen, zullen er bij de meeste MS-patiënten nu en dan symptomen opduiken¹. Andere patiënten zullen tijdens de behandeling relapsen doormaken die op hun beurt nieuwe symptomen kunnen doen ontstaan¹. Ziekeeremmers worden beschouwd als een behandeling "op langere termijn" of als een investering in de toekomst; daarom moeten ze worden gecombineerd met actief symptoommanagement¹⁻³.

Doordat nieuw onderzoek en opkomende therapieën het behandelingsparadigma voor MS veranderen, veranderen ook de taken van de verpleegkundige evenals de geassocieerde vereisten ervan. Verpleegkundigen die gespecialiseerd zijn in de verzorging van MS-patiënten dienen op de hoogte te blijven van MS-onderzoek en de beschikbare ziektemodificerende middelen omdat patiënten erop gebrand zijn deze nieuwe behandelingen te gebruiken. Verpleegkundigen dienen, als ze mensen met MS met succes en proactief willen ondersteunen, ook op de hoogte te zijn van de nieuwe en soms complexe behandelingen met geneesmiddelen; deze kunnen echter vaak gecompliceerde bijwerkingen hebben. De criteria voor gebruik van deze behandelingen verschillen van land tot land.

Aan het einde van deze module zult u een beeld hebben van wat ziekteremmers voor MS-patiënten kunnen betekenen, in hoeverre ze doeltreffend zijn, welke ongewenste effecten het vaakst worden gemeld en hoe ziekteremmers gewoonlijk voor de verschillende types van patiënten worden aangewend. Tot slot overlopen we ook de medicatie voor de meer gebruikelijke symptomen waarmee MS-patiënten te maken krijgen.

2 Behandeling van een acute episode

2.1 Leerdoelstellingen



In dit hoofdstuk gaan we dieper in op het beheer van acute MS-symptomen. Nadat u dit hoofdstuk heeft ingestudeerd, zult u op de volgende punten beter onderlegd zijn:

- De impact van relapsen op een individuele patiënt uitleggen
- Toelichten hoe men omgaat met een patiënt die een eerste MS-aanval doormaakt
- De aanpak van relapssymptomen beschrijven
- De voordelen en bijwerkingen van een behandeling met steroïden beschrijven.

Intro

2.2 Inleiding

De meeste MS-patiënten maken op een bepaald ogenblik in hun ziekteproces een acute exacerbatie (of relaps) van hun symptomen door. Patiënten met relapsing-remitting MS (RRMS) kunnen van hun relaps herstellen; dit neemt niet weg dat na verloop van tijd ook functie-uitval kan optreden.

De meeste RRMS-patiënten evolueren echter naar secundair-progressieve MS (SPMS), waarbij de invaliditeitsgraad toeneemt. Patiënten met primair-progressieve MS (PPMS) kunnen op bepaalde ogenblikken in het ziekteproces af te rekenen krijgen met een acute verslechtering van symptomen die een behandeling vergen.

2.3 Eerste aanval

MS kan zich onder verschillende vormen aandienen; voor vele MS-patiënten zijn de symptomen aanvankelijk niet-specifiek en betrekkelijk mild; voorbeelden daarvan zijn problemen met het stappen of neuritis optica; dergelijke symptomen kunnen na verloop van tijd ook weer automatisch verdwijnen. De kans is vrij groot dat de diagnose in dit stadium is gesteld (zie Module 3: Diagnose) en dat de acute symptomen van de patiënt symptomatisch moeten worden behandeld zoals beschreven in hoofdstuk 4 (Behandeling van MS-symptomen). Patiënten met relapssymptomen

zullen wellicht moeten worden behandeld met hoge doses corticosteroïden, zoals beschreven in hoofdstuk 2.4 (Relaps).

2.4 Relaps

2.4.1 Inleiding / achtergrond

Volgens de revisies uit 2010 van de 'McDonald Criteria of the International Panel on Diagnosis of MS' wordt een relaps gedefinieerd als "een door de patiënt gerapporteerd of objectief vastgesteld voorval dat kenmerkend is voor een acuut inflammatoir demyeliniserend voorval in het CZS, zowel op dat ogenblik als in het verleden, van ten minste 24 uur en zonder koorts of infectie."

Een relaps ontwikkelt zich kenmerkend over enkele uren of dagen, maar bereikt uiteindelijk een plateau dat dagen of weken kan aanhouden, gevolgd door volledig of onvolledig herstel op verschillende niveaus. De meeste relapsen zijn monofocaal (onderzoekspercentage ~74%), maar ze kunnen ook multifocaal zijn en zijn voornamelijk sensorisch (48%), pyramidaal (34,4%) en visueel (20%).⁴

In ieder geval dient een stabiele of verbeterende periode van 30 dagen de aanvang van opeenvolgende voorvallen te scheiden opdat ze zouden worden gekenmerkt als afzonderlijke relapsen.⁵

Acute virale infecties, zoals influenza of een infectie van de urinewegen (UTI), en mogelijke andere stressveroorzakende factoren, zoals de hormonale cyclus van de vrouw, kunnen de neurologische functie aantasten.^{6,7}

Het is belangrijk dat er een onderscheid wordt gemaakt tussen een werkelijke 'relaps' en een pseudorelaps; deze laatste is een relaps die kenmerkend samengaat met een warmtetoename, ongeacht of deze wordt veroorzaakt door een infectie, lichaamsbeweging of, occasioneel, vermoeidheid. Tijdens de beoordeling van een relaps voeren verpleegkundigen waarschijnlijk een urine-analyse uit evenals een evaluatie van de vitale functies alvorens steroïden voor te schrijven.⁸ Sommige verpleegkundigen nemen ook bloed af voor het opsporen van ontstekingsmarkers. Deze beoordeling isoleert waarschijnlijk elke infectie die de persoon draagt zonder zich daarvan bewust te zijn. Sommige controleren de bloedglucosespiegel om hyperglykemie op te volgen.

Een nieuwe MRI-scan kan nieuwe plaques in het CZS aan het licht brengen; gaat het om klinisch stille laesies, dan is het best mogelijk dat geen oorzakelijk verband kan worden aangetoond. Exacerbaties en functionele neurologische symptomen kunnen pas na een grondige anamnese en dito onderzoek door een ervaren neuroloog worden onderscheiden.

2.4.2 Impact of a relapse on the patient

Recidieven kan een grote impact hebben, niet alleen op de ervaring van lichamelijke klachten, maar ook op de sociale, financiële en psychologische welzijn van de getroffen personen. Terwijl in terugval, kan veel niet rijden; kan er verlies van inkomen en grote moeilijkheden opvoeding van een jong gezin, met name voor alleenstaande ouders. Er is een hoge mate van angst en onzekerheid in verband met de onvoorspelbare optreden en de mogelijke lange termijn effecten van relapses.⁹ Deze effecten moet ook rekening worden gehouden bij de planning van terugval beheer bij te dragen aan een meer optimale patiëntgerichte approach¹⁰.

2.4.3 Impact van ziekteremmers op relapsen

De jaarlijkse relaps-frequentie (annual relapse rate - ARR) bedroeg in het verleden ongeveer 1,5/jaar, maar daalt momenteel sterk. Het is bekend dat de frequentie van relaps vanaf de diagnose afneemt met de tijd en met toenemende leeftijd. Zelfs relaps-vrije periodes zijn niet ongewoon.¹¹

Patiënten met RRMS maken gemiddeld één keer om de twee jaar een relaps door; ziekteremmers kunnen de kans dat er zich binnen een periode van 12 maanden een relaps voordoet, terugdringen met ongeveer een derde (zie hoofdstuk 3 Relapsen en de progressie van de ziekte voorkomen: ziekteremmers); ervaring toont aan dat het vroegtijdig opstarten van een behandeling met ziekteremmers (met interferon bèta of glatirameeracetaat) de progressie van Klinisch Geïsoleerd Syndroom (KGS) naar klinisch zekere MS kan vertragen. Verder werd aangetoond dat continu gebruik van ziekteremmers de progressie naar SPMS kan afremmen.



Ervaring toont aan dat het vroegtijdig opstarten van een behandeling met ziekteremmers (interferon bèta of glatirameeracetaat) de progressie van Klinisch Geïsoleerd Syndroom (KGS) naar klinisch zekere MS kan vertragen.

2.4.4 Doelstellingen van relapsmanagement

Zelfs ziekteremmers kunnen een relaps niet uitsluiten; de gevolgen van zo'n relaps kunnen heel mild zijn of de invaliditeitsgraad aanzienlijk doen toenemen, waardoor de patiënt moet worden opgenomen en ondersteunende zorgen nodig heeft.¹² Sommige relapsen zijn klinisch stil en op het ogenblik waarop de ontsteking zich voordoet enkel vast te stellen door middel van een MRI; dat betekent dat vroegtijdig verlies van hersenweefsel kan optreden, zonder duidelijk merkbare schade.

De bedoeling van het opstarten van een behandeling is om de ontsteking op korte termijn in te perken en het herstel te bespoedigen. Heel wat episodes zullen spontaan verbeteren, ongeacht de ingestelde therapie (doorgaans een behandeling met steroïden – zie paragraaf 2.4.5). Het is belangrijk om de voor- en nadelen van steroïden onderling goed af te wegen; artsen behandelen gemiddeld 25% van de relapsen¹³.

2.4.5 Behandeling van een relaps

Steroïdetherapie: principes en doeltreffendheid

Een behandeling met steroïden kan de duur van een relaps verkorten en het herstel bespoedigen^{14,15}.



Een behandeling met steroïden kan de duur van een relaps verkorten en het herstel bespoedigen.

Steroïden worden al meer dan 50 jaar gebruikt voor de behandeling van MS-relapsen; methylprednisolon en prednison worden het vaakst gebruikt.¹⁴ Er is echter geen enkel bewijs dat een behandeling met steroïden het verloop van het ziekteproces beïnvloedt. MS-patiënten moeten dan ook begrijpen dat op lange termijn het herstel van een acute relaps losstaat van het feit of zij al dan niet steroïden kregen toegediend.



Er is geen enkel bewijs dat een behandeling met steroïden het verloop van het ziekteproces beïnvloedt. MS-patiënten moeten dan ook begrijpen dat op lange termijn het herstel van een acute relaps losstaat van het feit of zij al dan niet steroïden kregen toegediend.

Er bestaat een aanzienlijke diversiteit onder neurologen en in nationale richtlijnen met betrekking tot dosis, duur en keuze van steroïde. Britse richtlijnen bevelen orale behandeling aan met 500 mg methylprednisolon gedurende 5 dagen; bij gehospitaliseerde patiënten, of als orale steroïden niet doeltreffend zijn, is intraveneuze behandeling met 1 g methylprednisolon gedurende 3-5 dagen aanbevolen.¹⁶ Het is nu bekend dat orale behandeling even doeltreffend is als de intraveneuze toedieningswijze.¹⁴

De algemeen gangbare behandelingsschema's zijn:-

- intraveneus toegediende methylprednisolon, 500–1000 mg dagelijks, gedurende 3 tot 5 dagen, of
- hooggedoseerde oraal toegediende methylprednisolon, 500–2000 mg dagelijks, gedurende 3 tot 5 dagen¹⁵.

De beslissing tot behandeling wordt het best genomen in samenspraak met de patiënt in een proces van gedeelde besluitvorming (shared decision-making - SDM) en is gebaseerd op het verstrekken van adequate informatie en een beoordeling van de impact van de relaps op het individu. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek beslisten patiënten die werden ingelicht over het gebruik van steroïden tijdens relaps minder relapsen te behandelen, opteerden voor meer orale dan intraveneuze steroïden, ervoeren meer autonomie en zochten minder contact met hun artsen.¹⁷

Soms, bijvoorbeeld bij neuritis optica, wordt beslist om geen steroïden toe te dienen; hoewel MS-patiënten met neuritis optica dezelfde immunologische kenmerken vertonen als patiënten met andere relapsvormen¹⁸, zijn de effecten van hoge doses methylprednisolon inconclusief, met suggesties van verbeterde symptomen op de visual analogue scale, zonder dat de gezichtsscherpte evenwel verbetert¹⁹. In de VS namen 15 centra deel aan de Optic Neuritis Treatment Trial; dit onderzoek vergeleek de effecten van prednisolon (1 mg/kg/dag oraal gedurende 14 dagen), methylprednisolon (250 mg IV om de 6 uur gedurende 3 dagen) en van een placebo. De onderzoekers kwamen tot de bevinding dat de visus na intraveneuze toediening van hoge doses methylprednisolon, gevolgd door orale toediening van prednison, weliswaar sneller herstelt dan na toediening van een placebo, maar dat het therapeutische effect op langere termijn (6 maanden of 1 jaar) wegvalt. Louter oraal toegediende prednison toonde geen enkele beterschap en werd zelfs in verband gebracht met een verhoogde recidief van neuritis optica. Eén jaar na de aanval waren de meeste patiënten volledig of nagenoeg volledig hersteld^{20,21}.



De gebruikelijke behandeling van relapsen bestaat uit hooggedoseerde IV of oraal toegediende steroïden. Zowel het soort steroïden (doorgaans methylprednisolon) als de toedieningswijze kunnen, afhankelijk van het MS-centrum, verschillen.

Er zijn geen substantiële indicaties over het optimale tijdstip waarop bij een relaps met steroïden moet worden gestart. Doorgaans is dit vrij vroeg in een relapsepisode. In sommige gevallen kan de dosis over enkele dagen worden afgebouwd.

Soms kan een relaps de invaliditeitsgraad dermate doen toenemen dat de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en ondersteunende zorgen nodig heeft¹²; andere patiënten kunnen dan weer gewoon thuis of ambulant worden behandeld.

Er zijn aanwijzingen dat zowel revalidatie als toediening van steroïden bevorderlijk zijn voor het herstel van een relaps.²² Revalidatie met het oog op het MS-management kan uiteenlopende vormen aannemen, zoals fysiotherapie, ergotherapie, voedingsadvies en tewerkstellingsdiensten. Relapsen

kunnen ook een verandering van therapie vergen, bijvoorbeeld een omschakeling naar ziekteremmers.

Bijwerkingen van een behandeling met steroïden

Niet alle patiënten die na een relaps steroïden krijgen toegediend, ondervinden bijwerkingen. Een studie, uitgevoerd bij 55 patiënten die behandeld werden met hoge doses steroïden, toonde aan dat 53% van de gevolgd personen last had van ongewenste effecten²³.

Ongewenste effecten als gevolg van een behandeling met steroïden zijn onder meer:

- Effecten op de gastro-intestinale tractus en opgeblazen gevoel
- Veranderd slaappatroon/slapeloosheid
- Stemningswisselingen; angst, manie en depressie
- Algemene malaise
- Een metaalsmaak in de mond (met name tijdens en na intraveneuze toediening)
- Verwardheid
- Vochtretentie

Andere, minder courante bijwerkingen zijn:

- Hyperglykemie (hoge bloedsuikerspiegel)
- Acne
- Tijdelijk rood worden van het gezicht
- Urogenitale infecties
- Verhoogde bloeddruk
- Oedeem ter hoogte van de enkels en gewichtstoename
- Infecties

In tegenstelling tot bij een korte kuur kunnen zich bij langdurige behandeling ook problemen voordoen op het vlak van de botdensiteit²⁴. Voor sommige patiënten met MS (bijvoorbeeld patiënten met type 1 diabetes, een chronische infectie zoals TB, ernstige hypertensie, voorgeschiedenis van psychose/manie) zijn hoge doses steroïden gecontra-indiceerd. In deze gevallen is alternatieve management van relaps aangewezen.

Ondanks het feit dat corticosteroïdetherapie vaak wordt gebruikt voor het behandelen van relaps, bestaan er betrekkelijk weinig gegevens over hoe patiënten de doeltreffendheid en algemene waarden van deze benadering ervaren. Resultaten van een nieuw onderzoek bij 4.500 MS-patiënten toonden aan dat patiënten die worden behandeld voor relapsen betere resultaten vertonen dan patiënten die gewoon worden geobserveerd. 34% van de patiënten heeft echter het gevoel dat de symptomen na behandeling met corticosteroïden ernstiger zijn dan pre-relaps symptomen en dat behandeling geen effect had of de symptomen zelfs verergerde.²⁵

Plasmaferese

Andere behandelingsopties die minder frequent worden gebruikt omvatten plasmaferese. Plasmaferese, ook bekend als therapeutische plasmavervanging, is een procedure die bestaat uit scheiding van het bloed, vervanging van het plasma (kenmerkend door donorplasma of albumineoplossing) en terugvoer van de andere bestanddelen, voornamelijk rode bloedcellen, naar de patiënt. Het wordt gewoonlijk voorbehouden voor patiënten die met andere behandelingen een onvolledig herstel vertonen. Onlangs bijgewerkte richtlijnen van de American Academy of Neurology suggereren dat plasmaferese waarschijnlijk doeltreffend is als aanvullende therapie en mogelijk doeltreffend voor opflakkingen die niet reageren op hoge doses corticosteroïden.²⁶

2.4.6 De rol van de MS-verpleegkundige

Alleen als relapsen nauwkeurig worden gerapporteerd, geregistreerd en geëvalueerd kunnen patiënten zeker zijn dat ze de juiste behandeling krijgen voor hun individueel ziektepatroon. MS-verpleegkundigen worden steeds meer betrokken bij de verzorging bij relaps en in het VK ervaart men een toename aan MS-verpleegkundigen die een relaps-service leiden; dit aantal nam toe sinds werd vastgesteld dat orale steroïden (die kunnen worden voorgeschreven door niet-artsen, zoals MS-verpleegkundigen) even doeltreffend zijn als IV-methylprednisolon en een hoge therapietrouw bij patiënten blijken te hebben.²⁷ Er werd echter geen primair onderzoek uitgevoerd die de rol van de MS-verpleegkundige bij relaps-management ondersteunt of weerlegt.

Een deel van de rol van de MS-verpleegkundige bestaat uit de correcte identificatie van relaps, de juiste beoordeling en de toepassing van de gepaste interventie.²⁸ Om dit op de meest efficiënte manier te verwezenlijken, dienen MS-verpleegkundigen in staat te zijn een duidelijke definitie van een relaps te stellen, een definitie die niet alleen gericht is op objectief waargenomen voorvallen, maar die ook een 'door de patiënt gerapporteerd voorval' omvat. Als de patiënt zegt dat de relaps invaliderend is en duidelijk stelt hoe hij/zij dit ervaart, dan gebruikt de verpleegkundige deze informatie om een managementplan op te stellen.

Het is van essentieel belang dat MS-verpleegkundigen effectief kunnen communiceren met de patiënten teneinde een betrouwbare klinische geschiedenis van hun relaps-ervaring te kunnen opstellen;²⁹ dit is vooral belangrijk wanneer de patiënt cognitieve disfunctie of depressie ervaart, omdat de MS-verpleegkundige aanzienlijk veel tijd spendeert aan het plaatsen van de geschiedenis van het symptoom en aan het focussen van de patiënt op de vereiste beoordeling. Door het gebrek aan onderzoek waarop de verpleegkundige zich in de praktijk zou kunnen verlaten, vertrouwde men op consensusgroepen van experts voor het nemen van belangrijke beslissingen met betrekking tot relapsmanagement, zoals het werk van Perrin Ross *et al* (2012) die de "Assessing Relapse in Multiple Sclerosis (ARMS) Questionnaire" hebben opgesteld die in de praktijk steeds meer erkenning geniet.¹⁰

Een van de voornaamste taken van een MS-verpleegkundige op het vlak van relapsmanagement is de patiënten informeren over de mogelijke ongewenste effecten van de behandeling met steroïden. De MS-verpleegkundige moet ook voorbereid zijn op het management van ongewenste effecten wanneer die zich voordoen. De MS-verpleegkundige moet de patiënt kunnen uitleggen wanneer steroïden misschien **niet** aangewezen zijn, ook wanneer de patiënt meent dat hij/zij een relaps doormaakt. Anderzijds moet de verpleegkundige de patiënt ook duidelijk kunnen maken dat het al dan niet toedienen van steroïden niets aan de zaak verandert. Tot slot moet hij/zij ook aandacht hebben voor het spiraaleffect van verdriet en verlies en de sociaaleconomische impact van een relaps.



Een van de belangrijke taken van een MS-verpleegkundige op het vlak van relapsmanagement is de patiënten informeren over de mogelijke ongewenste effecten van een behandeling met steroïden.



2.5 Samenvatting

- Onder management van een acute relaps dient te worden verstaan dat een behandeling wordt opgestart om de symptomen te bestrijden.
- De mogelijkheden die zich daarbij aandienen, zijn symptoommanagement of intraveneuze of orale toediening van hoge doses steroïden bij acute relapsen/exacerbaties.



Om over na te denken:

Hoe zou u ervoor zorgen dat - ook ambulante - patiënten die een relaps doormaken, naast hun steroïdebehandeling de gepaste ondersteuning krijgen?

Daarnaast kunnen relapsen een spiraal vormen van herhaald lijden, meer functieverlies en angst; hoe zou u een patiënt ondersteunen die dergelijke gevoelens ervaart?

3 Relapsen en de progressie van de ziekte voorkomen: ziekteremmers

3.1 Leerdoelstellingen



In dit hoofdstuk gaan we dieper in op de principes van ziektemodificerende therapieën (ziekteremmers); we bespreken de veiligheid/tolerantie en werkzaamheid van de beschikbare therapieën en staan ook stil bij de rol van de verpleegkundige vóór en tijdens de behandeling.

Nadat u dit hoofdstuk heeft ingestudeerd, zult u op de volgende punten beter onderlegd zijn:

- Een samenvatting geven van de courante ziekteremmers voor MS-patiënten
- Immunomodulatoren en immunosuppressiva van elkaar onderscheiden
- De therapierisico's en -voordelen uitleggen
- Omschrijven hoe de MS-verpleegkundige de patiënt kan aanmoedigen tot concordantie / therapietrouw
- De ongewenste effecten van de behandeling samenvatten.
-

3.2 Types van ziekteremmers: immunosuppressiva en immunomodulatoren

Zoals besproken onder Module 1: Inzicht verwerven in MS, is MS een complexe aandoening. Ziektemodificerende therapie (ziekteremmer) vormt nu echter de hoeksteen van behandeling voor mensen met RRMS, zodat de meeste patiënten een ziekteremmer krijgen. Subcutaan interferon β -1a en glatirameeracetaat zijn de vaakst voorgeschreven ziekteremmers. In volgorde van belangrijkheid zijn efficiëntie, veiligheid, verdraagbaarheid, voorkeur van de patiënt en gebruiksgemak de door neurologen gerapporteerde eigenschappen die de keuze van specifieke ziekteremmers het meest bepalen.³⁰

De toenemende beschikbaarheid van ziekteremmers had twee belangrijke gevolgen. In de eerste plaats is er een nieuwe betekenis gegeven aan het optreden van relaps, zowel voor als na aanvang van de eerstelijnsbehandeling, door de mogelijkheid op escalatie van behandeling. Ten tweede is er een nultolerantie voor relapsen mogelijk gemaakt, dat heeft geleid tot het concept van "Geen bewijs van ziekte-activiteit (No Evidence of Disease Activity - NEDA) dat wordt gedefinieerd door geen bewijs van relaps, aanhoudende progressie van invaliditeit, of een nieuwe laesie zichtbaar op MRI. De mening van neurologen met betrekking tot NEDA is verdeeld, zodat de mate van tolerantie voor huidige inflammatoire activiteit van land tot land verschilt.

Hoewel de meeste MS-patiënten in de eerste plaats nood hebben aan een behandeling van bestaande of nieuwe symptomen (zie hoofdstuk Symptoommanagement), dienen ziekteremmers om de frequentie van MS-relapsen en de toenemende invaliditeitsgraad te beperken. Ziekteremmers kunnen ook een uitkomst bieden voor sommige patiënten met SPMS en overlappende relapsen (bv. IFN β -1b) of bij SPMS of PRMS met snelle achteruitgang (bv. mitoxantrone).



Ziekteremmers worden gebruikt om de frequentie van MS-relapsen te beperken en de toename van de invaliditeitsgraad af te remmen/te vertragen.

Intussen is geweten dat het vroegtijdig toedienen van bijvoorbeeld interferon bèta of glatirameer aan patiënten met KGS de progressie van klinisch zekere MS^{31,32} kan vertragen. Parenterale medicatie wordt door de patiënt zelf (bv. interferon bèta, glatirameeracetaat) of door een zorgverlener toegediend (bv. natalizumab). Recentere medicatie, meer bepaald fingolimod, wordt dan weer via de mond ingenomen.

De eerste ziekteremmers waren vooral conventionele immunosuppressiva die de activiteit van het immuunsysteem onderdrukken en de door het auto-immuunsysteem gemedieerde effecten die aan de basis liggen van de MS-pathogenese, beperken. Dergelijke therapie onderdrukt ook het vermogen van het immuunsysteem om op vreemde antigenen te reageren. Dit kan het risico op infecties en mogelijk op kwaadaardige tumoren verhogen.³³



Immunosuppressiva onderdrukken de activiteit van het immuunsysteem en beperken de door het auto-immuunsysteem gemedieerde effecten die aan de basis liggen van de MS-pathogenese.

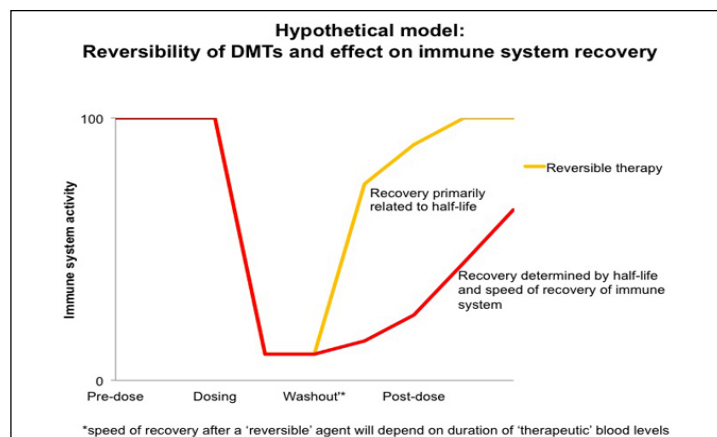
Hoewel er voor de behandeling van MS nog steeds wordt teruggegrepen naar conventionele immunosuppressiva, en mitoxantrone (hoofdstuk 3.9) immunosuppressieve effecten heeft, ging men zich op het vlak van ziekteremmers veeleer toespitsen op immunomodulatoren. Immunomodulatoren onderdrukken specifieke aspecten van de auto-immuunrespons en doen het afweersysteem in ideale omstandigheden reageren op vreemde antigenen.



Immunomodulatoren onderdrukken specifieke aspecten van de auto-immuunrespons en doen het afweersysteem in ideale omstandigheden reageren op vreemde antigenen.

De thans goedgekeurde ziektemodificerende middelen omvatten de immunomodulatoren interferon bèta en glatirameeracetaat, en de recentere, meer specifieke immunosuppressiva fingolimod en natalizumab.

De omkeerbaarheid van het effect van ziekteremmers is een ander belangrijk concept. Tal van immunomodulatoren zijn alleen actief wanneer het medicijn in het lichaam aanwezig is; dat betekent dat de effecten op het immuunsysteem wegvallen zodra de behandeling wordt stopgezet en de waarden tot onder het werkingsniveau dalen. Opdat een therapie een onomkeerbaar effect zou hebben (bijvoorbeeld een behandeling met immunosuppressiva die de synthese van lymfocyten inhibeert), moeten niet alleen de concentraties van het medicijn onder therapeutische waarden dalen, maar moet ook het immuunsysteem worden hersteld (in het voorbeeld door nieuwe lymfocyten aan te maken) (Afbeelding 1).



Afbeelding 1: hypothetisch model van het herstel van het immuunsysteem: het belang van omkeerbaarheid

Bij onomkeerbare ziekteremmers dient men niet enkel te wachten tot de dosering naar een 'subtherapeutisch' niveau daalt, maar ook tot het afweersysteem zich op natuurlijke wijze herstelt (bv. productie van nieuwe immuuncellen). Bij omkeerbare ziekteremmers verdwijnen de effecten zodra het medicijn uit het lichaam is 'gespoeld' (Afbeelding 1). Tabel 1 vat de aanbevelingen samen om over te schakelen op actueel goedgekeurde ziekteremmers of om de behandeling daarmee net stop te zetten (uitgaande van het EMEA-label); voor bijkomende informatie en advies kunt u terecht bij de desbetreffende farmaceutische bedrijven. Anderzijds kunnen de verschillende centra er ook eigen behandelingsprotocollen op nahouden. Dit kan gevolgen hebben voor de aanbevelingen die worden verstrekt wanneer patiënten overschakelen op ziekteremmers.

Product	Overschakelen 'naar'	Overschakelen 'van'	Referentie
Interferon bèta	Geen specifieke aanbeveling	Er bestaat geen specifiek protocol. Bij omschakeling op een ander agens wordt een medicijnpauze doorgaans niet nodig geacht, tenzij de kans bestaat dat gerelateerde ongewenste effecten bij het opstarten van een nieuwe behandeling in ernst zouden toenemen (bv. neutropenie)	Samenvatting van de productkenmerken van Gilenya en Tysabri ^{34,35} Persoonlijke communicatie – Biogen Idec UK
Glatirameer-acetaat	Geen specifieke aanbeveling	Er bestaat geen specifiek protocol. Bij omschakeling op een ander agens wordt een medicijnpauze doorgaans niet nodig geacht, tenzij de kans bestaat dat gerelateerde ongewenste effecten bij het opstarten van een nieuwe behandeling in ernst zouden toenemen (bv. neutropenie)	
Fingolimod	De patiënten kunnen meteen overschakelen van IFN α of GA,	Bij stopzetting van fingolimod is een	Samenvatting van product-

	<p>tenzij er tekenen zijn van abnormaliteiten die te maken hebben met de behandeling (bv. neutropenie).</p> <p>Wegens de lange halfwaardetijd van natalizumab kunnen zich gedurende maximaal 2-3 maanden na stopzetting van natalizumab gelijktijdige immuuneffecten voordoen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer natalizumab wordt stopgezet.</p> <p>Om additieve effecten op het immuunsysteem te vermijden, is voorzichtigheid bij het overstappen van immunosuppressiva geboden.</p>	<p>therapievrije tussenperiode van 2 maanden vereist voordat nieuwe behandelingen kunnen worden gestart. Binnen 1 tot 2 maanden na de stopzetting van de therapie neemt de lymfocytenconcentratie geleidelijk weer de normale waarden aan</p>	kenmerken ³⁴
Natalizumab	<p>Patiënten kunnen overstappen van IFNβ of GA, op voorwaarde dat er zich geen therapiegerelateerde abnormaliteiten (bv. neutropenie) voordoen.</p> <p>Bevestig dat er zich geen immunosuppressie voordoet bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva met langdurige werking (bv. mitoxantrone, azathioprine).</p>	<p>Het effect (bv. verhoogde lymfocytenconcentratie in het bloed) houdt tot 12 weken na de laatste dosis aan.</p> <p>Hoewel het gecombineerde gebruik van natalizumab met IFNβ en GA geen problemen stelde op het vlak van de veiligheid, dient het gebruik van een immunosuppressivum tijdens deze 'washout' wegens het risico van additieve effecten met de nodige omzichtigheid te worden benaderd.</p>	Samenvatting van product-kenmerken ³⁵

Tabel 1: geopperde protocollen voor het overschakelen naar en van actueel goedgekeurde ziekteremmers (uitgaande van EMEA-labels tenzij anders aangegeven; specifieke centra kunnen hun eigen aanbevelingen formuleren)

Patiënten met actieve MS die van andere ziekteremmers overschakelen naar fingolimod of natalizumab ervaren waarschijnlijk een gelijkaardige daling in hun gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen. Van de patiënten die overschakelden naar fingolimod was 68% vrij van relapsen. Dat was vergelijkbaar met 69% van de patiënten die overschakelden naar natalizumab. De cohorten rapporteerden ook gelijkaardige percentages aan hospitalisaties en gebruik van corticosteroïden; deze waren significant lager ten opzichte van het jaar vóór de omschakeling ($p < 0,01$).³⁶

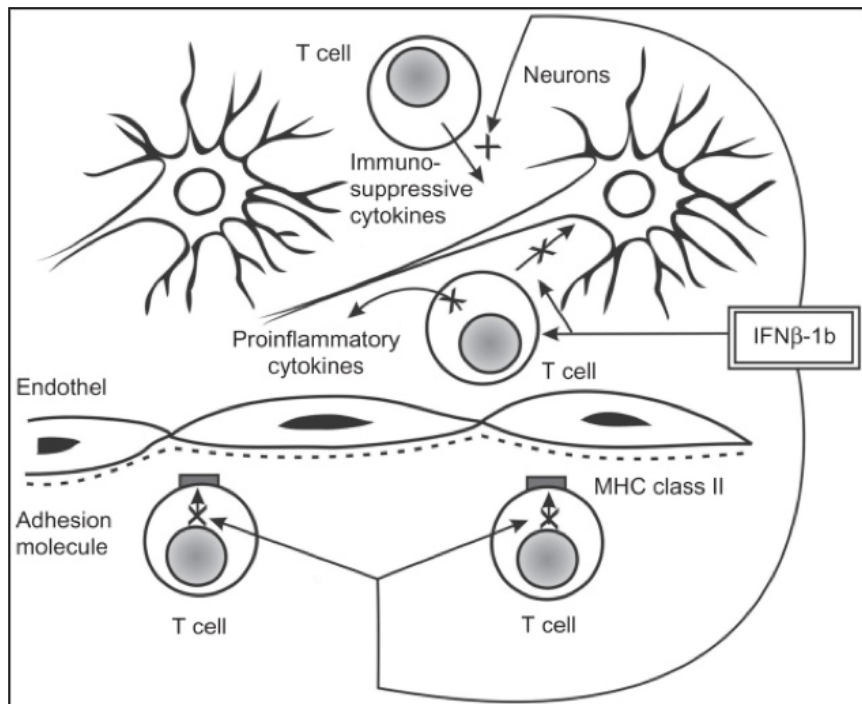
3.3 Werkingsmechanisme van ziekteremmers

Om de mogelijke effecten van ziekteremmers te begrijpen, is het belangrijk om te weten hoe ziekteremmers werken. De goedgekeurde MS-behandelingen houden er eigen werkingsmodi op na (samengevat in Tabel 2).

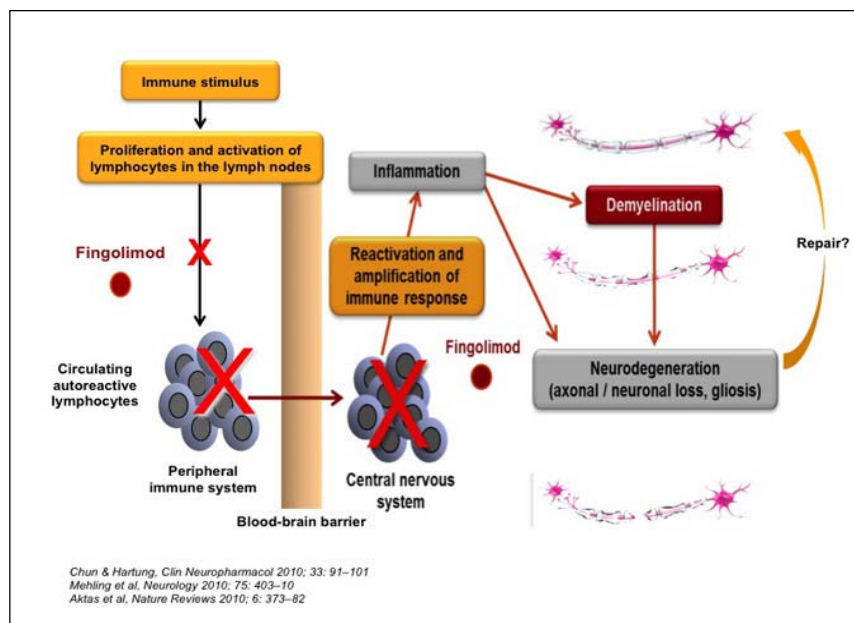
Therapie	Immunomodulator of immuno-suppressivum	Voorgesteld werkingsmechanisme
Interferon bèta (1a en 1b) (afbeelding 2)	Immunomodulator	Type I interferon met antivirale en ontstekingsremmende eigenschappen. Inhibeert de activering van T-cellen en maakt de bloed-hersenbarrière minder doorlaatbaar voor inflammatoire cellen ³⁷ .
Glatirameer-acetaat	Immunomodulator	Zet de T-helper lymfocyten aan tot een fenotypeverandering van Th1 naar overwegend Th2. Wijzigt de signalen via de T-cel receptor ³⁸
Fingolimod (afbeelding 3)	Selectief immunosuppressivum	Inhibeert de migratie van immuuncellen door te interageren met sfingosine1-fosfaat (S1P) receptoren. S1P bindt zich aan de S1P-receptoren op de lymfocyten, die het signaal krijgen om de lymfeknopen te verlaten en te migreren naar de bloedbaan ³⁹ . S1P regelt ook verschillende celfuncties zoals overleving en proliferatie ⁴⁰ . Fingolimod werkt als een antagonist van de S1P-receptor, verhindert dat S1P zich gaat binden en zorgt ervoor dat lymfocyten niet meer weg kunnen komen uit de lymfeknopen. Die lymfocyten kunnen nog wel reageren op systemische infectie ⁴¹⁻⁴⁴
Natalizumab	Selectief immunosuppressivum	Een monoklonaal antilichaam tegen $\alpha_4\beta_1$ integrine, een eiwit dat in hoge mate tot uitdrukking komt op het oppervlak van lymfocyten. $\alpha_4\beta_1$ integrine interageert met VCAM-1 (Vascular-Cell Adhesion Molecule 1), waardoor lymfocyten zich aan het endotheel van de bloedvaten kunnen hechten. Natalizumab voorkomt dat inflammatoire lymfocyten door de bloed-hersenbarrière naar het CZS migreren ⁴⁵
Mitoxantrone	Immunosuppressivum	Onderdrukt de celdeling van T-cellen en macrofagen en verhindert dat deze cellen gaan repliceren. Vermindert Th1 pro-inflammatoire cytokines en verhindert antigenpresentatie ⁴⁶
Teriflunomide	Immunomodulator	Inhibitor van mitochondriaal enzym dihydro-orotaat Cytostatisch effect op proliferatie van T- en B-cellen Vermindert de productie van cytokine Speelt een rol bij de interactie tussen T-cellen en antigen-presenterende cellen (APC) ⁴⁷
Alemtuzumab	Immunosuppressivum	Gehumaniseerd mAb gericht tegen het CD52 antigen dat voorkomt op het celoppervlak van zowel T- als B-

		lymfocyten, op monocyten, op macrofagen en op eosinofielen, maar niet op stamcellen. Het depleteert de antigendragende doelcellen, waardoor T-cellen snel uit bloed, beenmerg en organen worden afgevoerd. Binding aan CD52 depleteert doelcellen en houdt het afweersysteem langer onderdrukt ⁴⁸
Dimethyl Fumarate (BG 12)		De exacte werkwijze is nog steeds niet duidelijk. In vitro experimenten wijzen op het volgende: <ul style="list-style-type: none"> . T-helper respons verandert van het Th1- naar het Th2-fenotype⁴⁹ . Oxidatieve stressmodulator⁵⁰⁻⁵² . Inhibeert de accumulatie van bloedleukocyten⁵³ Deze gegevens doen vermoeden dat BG-12 zowel neurobeschermende als ontstekingsremmende effecten heeft.

Tabel 2: werkingmechanisme van goedgekeurde ziekteremmers



Afbeelding 2 - werkingmechanisme van interferon bèta-1b



Afbeelding 3 – interactie van fingolimod met belangrijke immunologische voorvallen bij MS



Hoe en op welk ogenblik zou u een patiënt die op het punt staat een behandelingskeuze te maken, de risico's en voordelen van ziekteremmers uitleggen?

Ik zou trachten om de voordelen en risico's van ziekteremmers uit te leggen op een ogenblik waarop de MS-patiënt in staat is om de informatie te absorberen, niet vermoeid is en vergezeld is van een tweede persoon.

Ter ondersteuning van de verstrekte informatie licht ik vaak het werkingsmechanisme toe en gebruik daartoe bijvoorbeeld een hulpmiddel van de fabrikant van het specifieke geneesmiddel. De meeste farmaceutische bedrijven beschikken over dergelijke hulpmiddelen; de verpleegkundige kan uit het aanbod datgene kiezen wat hem/haar het meest geschikt lijkt.

Ik tracht ook steeds om de MS-patiënten na afloop van het gesprek over ziekteremmers schriftelijke informatie en materiaal te bezorgen. Dat materiaal moet ook informatie bevatten over het medicijngebruik, over de wijze en frequentie van toediening, over mogelijke ongewenste effecten en de opvolging daarvan. Farmaceutische bedrijven hebben vaak brochures die u aan de patiënt kunt meegeven.

- Hoe gaat u na of de patiënt de informatie goed heeft begrepen en in staat is om een doordachte beslissing te nemen over de behandeling?

De MS-verpleegkundige moet zich ervan vergewissen dat de MS-patiënt de verstrekte informatie heeft begrepen, dat hij zich terdege bewust is van de mogelijke bijwerkingen en ook weet wat te doen wanneer die bijwerkingen zich manifesteren. Vooral het tempo waarmee en het tijdstip waarop u die informatie verstrekt, zijn belangrijk – tracht de patiënt niet te overdonderen; te veel informatie in één keer maakt het alleen maar moeilijker om ze te verwerken en te begrijpen. De verpleegkundige kan zich ervan vergewissen dat de patiënt de verstrekte informatie heeft begrepen door hem/haar te vragen om de informatie te herhalen. Een opvolgingsgesprek vormt voor de MS-verpleegkundige ook een uitstekende gelegenheid om na te gaan of de informatie correct werd begrepen. De patiënt kan de brochure rustig

doorlezen, de informatie verwerken en vervolgens een doordachte beslissing nemen over de behandeling.

Momenteel liggen ook een aantal **onderzoekstherapieën** met nieuwe werkingsmechanismen ter studie voor.

onderzoekstherapieën

Therapie	Voorgesteld werkingsmechanisme
Daclizumab	Blokkeert de alfa-keten (CD25) van de IL-2 receptor De IL-2 receptor is betrokken bij de T-cel-activering
Laquinimod	Wijzigt mogelijk de balans tussen T-helper (Th) 1 en 2 en induceert de transformatie van groeifactor b Kan een downregulatie van het hoofdcomplex voor histocompatibiliteit II, T-celchemokines in perifere mononucleaire bloedcellen en een vermindering van de TH17 responsen veroorzaken Vermindering van het aantal perifere monoccyten ⁵⁴
Rituximab	Monoklonaal antilichaam dat zich richt tegen CD20 en dit antigen selectief depleteert; CD20 komt voor op pre-B cellen en op mature B-cellen, maar niet op plasmacellen die antilichamen produceren, noch op stamcellen in het beenmerg Reduceert circulerende B-cellen ⁴⁸
Siponimod	
Ocrelizumab	
Ofatumumab	

Tabel 2s: onderzoekstherapieën voor MS

3.4 Ondersteunende rol van de MS-verpleegkundige bij patiënten behandeld met ziekteremmers: algemene concepten

3.4.1 Rol van de MS-verpleegkundige in het bevorderen van concordantie

Patiënten die de instructies betreffende ziektemodificerende therapieën (ziekteremmers) niet strikt opvolgen, brengen hun verdere gezondheid in het gedrang en kunnen vaker relapsen doormaken, die op hun beurt kunnen leiden tot invaliditeit en de nood aan bijkomende zorgen op lange termijn. Recent onderzoek bracht aan het licht dat zowat de helft van de patiënten die met ziekteremmers worden behandeld, hun therapie binnen 2 jaar na het opstarten van de behandeling stopzet⁵⁵. In het kader van een prospectieve studie, die de therapietrouw aan de hand van objectieve methodes meet, kwamen onderzoekers in 2010 tot de bevinding dat zowat een vijfde van de MS-patiënten meer dan 20% van de geplande doses niet inneemt⁵⁶. Als redenen daarvoor gelden een onvoorspelbaar ziekteverloop, lichamelijk onvermogen, gevoelens van radeloosheid en cognitieve achteruitgang, maar ook het feit dat ziekteremmers niet onmiddellijk resultaat opleveren.

Intussen werd afgestapt van de paternalistische houding waarbij aan de patiënt een strikt te volgen medicatieschema wordt opgelegd. Tegenwoordig ligt de klemtoon veeleer op het verstrekken van informatie, zodat een patiënt weloverwogen kan beslissen om een bepaald medicatieschema te volgen (concordantie). Concordantie is een onderlinge afspraak tussen de zorgverlener en de patiënt over een behandelingsplan, en houdt in dat de patiënt bereid is om actief samen te werken met de klinisch medicus en de verantwoordelijkheid voor zijn of haar eigen gezondheidszorg opneemt. Een patiënt die goed ingelicht is, kan alle voordelen en risico's begrijpen die al dan niet indruisen tegen zijn of haar overtuiging en attitude.

Concordantie/therapietrouw moet meteen bij het stellen van de diagnose en tijdens het verdere ziekteverloop met de patiënt worden besproken. Anderzijds is het ook cruciaal dat patiënten die orale medicatie nemen, hun ziekte en therapie niet gaan onderschatten. De MS-patiënt moet worden

gewezen op het belang van concordantie/therapietrouw en op de noodzaak om de diagnose en ziekteremmers 'ernstig' te nemen.



De persoon met MS dient in staat te zijn het belang van trouw aan de voorgeschreven behandelingen te begrijpen en te erkennen en de voordelen van dergelijke behandelingen naar waarde te schatten.

Daarom moet de MS-verpleegkundige aan de patiënt kunnen uitleggen wat ziekteremmers zijn; zo ook zal hij/zij het werkingsmechanisme en de ongewenste bijwerkingen moeten kunnen toelichten (zie verderop).

De eerste stap in de bevordering van concordantie is het verstrekken van informatie. Een studie toonde aan dat minder dan 50% van de patiënten tevreden was over de informatie die ze over de bijwerkingen en het management van hun medicijnen kregen⁵⁷. Voordat een patiënt start met ziekteremmers, dienen hij en zijn familie over het ziekteverloop te worden ingelicht. De zorgverleners moeten beklemtonen dat het erop aankomt om de progressie van de invaliditeit te vertragen en de frequentie van relapsen die op MRI zichtbaar zijn, te verminderen. Alleen wanneer de patiënt een duidelijk beeld heeft van de ziekte, kan hij weloverwogen beslissingen over de behandeling nemen en zal hij ook beter in staat zijn om realistische verwachtingen in de therapie te stellen.

Voordat beslist wordt om met ziekteremmers van start te gaan, dienen de goedgekeurde behandelingsopties, de toedieningswijzen en -schema's en de mogelijke bijwerkingen te worden besproken. Om onrealistische verwachtingen te vermijden, is het in dit stadium belangrijk dat zowel de patiënt als zijn of haar familie uitgebreid worden voorgelicht en dat de effectieve managementstrategieën worden besproken⁵⁸.

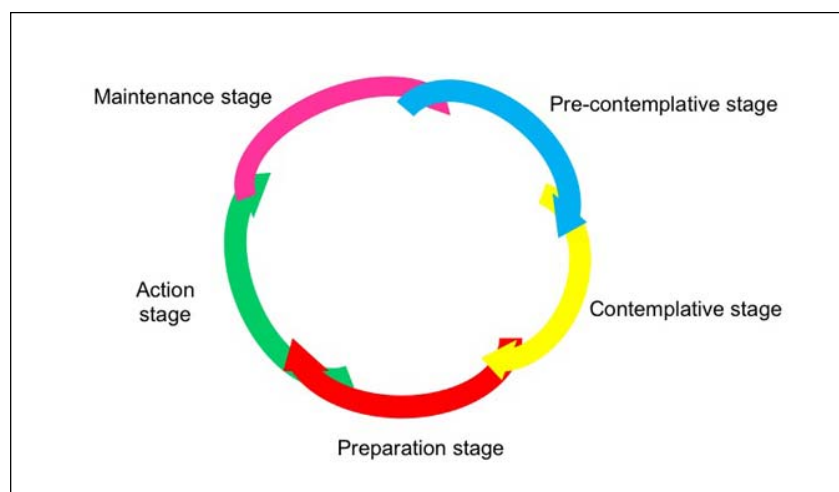
De voorlichting van MS-patiënten is een strategie van de MS-verpleegkundige om te komen tot concordantie. Dat gebeurt door het verstrekken van verstaanbare informatie, het demonstreren van de wijze waarop de medicijnen worden toegediend, het toelichten van de voordelen en de mogelijke bijwerkingen van de behandelingen. Heel wat mensen met chronische aandoeningen staan twijfelachtig tegenover hun medicatie; dat gevoel kan nog worden versterkt wanneer de voordelen niet duidelijk zijn of wanneer niet meteen en zelfs pas op lange termijn effecten mogen worden verwacht⁵⁹. Ziekteremmers worden voorgeschreven wanneer de MS-patiënt vaak in remissie en mogelijk asymptomatisch is. Het is belangrijk dat de patiënt werd ingelicht over het feit dat ziekteremmers dienen om de frequentie van aanvallen te verminderen en dat de uitwerking van de medicatie niet onmiddellijk merkbaar zal zijn. De eigenlijke werking van de ziekteremmers blijkt pas wanneer het aantal relapsen ook daadwerkelijk afneemt. Patiënten die dit aspect niet goed hebben begrepen, kunnen onrealistische verwachtingen stellen in de behandeling. Hierdoor zullen ze ook vanuit psychisch oogpunt meer hinder ondervinden van de bijwerkingen en daarom de behandeling stopzetten.

Munschauer en Weinstock-Guttman⁶⁰ opperen dat een transtheoretisch model van gedragsverandering de patiënt kan aanmoedigen om zijn behandeling met ziekteremmers voort te zetten. Dit model gaat uit van de idee dat de attitude en overtuiging van een individu dynamisch zijn en dat behandelingsconcordantie op ieder ogenblik kan veranderen (afbeelding 4). De MS-verpleegkundige kan de patiënt in elk van de onderstaande fasen attitudegerichte informatie aanreiken:

- **Pre-contemplatieve fase:** de informatie die de MS-verpleegkundige verstrekt, moet de patiënt inzicht verschaffen in de aandoening en hem of haar aanmoedigen om alle barrières

ten aanzien van de behandeling onder woorden te brengen, ongeacht of dit persoonlijke barrières dan wel barrières door een gebrek aan informatie zijn

- **Contemplatieve fase:** tijdens deze fase verstrekt de verpleegkundige zowel informatie over de werking van ziekteremmers als over de mogelijke voordelen en bijwerkingen
- **Vorbereidingsfase:** de verpleegkundige kan de leerbehoeften van het individu inschatten en individuele lessen plannen waarbij gebruik wordt gemaakt van educatieve hulpmiddelen
- **Actiefase:** de verpleegkundige moet de patiënt tijdens de eerste 3-6 maanden maandelijks (of vaker indien nodig) opvolgen en nagaan hoe hij of zij de behandeling het hoofd biedt; dit vormt ook een gelegenheid om de bijwerkingen op te volgen en de injectietechniek van het individu te beoordelen
- **Onderhoudsfase:** om de 3 tot 6 maanden moet de behandelingsconcordantie van de patiënt worden nagegaan. Tijdens die afspraken kan de verpleegkundige inzicht krijgen in de problemen die de patiënt mogelijk ervaart en die hem of haar ertoe kunnen verleiden om de behandeling stop te zetten als ze niet onder controle worden gehouden.



Afbeelding 4 – een transtheoretisch model van gedragsverandering dat kan bijdragen tot patiëntconcordantie⁶⁰

Er zullen zich heel zeker ogenblikken voordoen waarop de patiënt die een behandeling met ziekteremmers volgt, ontmoedigd geraakt. De redenen waarom ziekteremmers worden gegeven, kunnen uiteenlopend zijn: huidreacties of weerkerende griepale symptomen zijn daar voorbeelden van. Op dat ogenblik moet de MS-verpleegkundige ondersteuning bieden en de patiënt aanmoedigen om door te gaan met de behandeling. Patiënten met een lage graad van zelfeffectiviteit zullen baat hebben bij deze gerichte ondersteuning; zij kunnen worden aangemoedigd om een dagboek bij te houden, dat op iedere afspraak wordt overlopen. De patiënt kan een gevoel van betrokkenheid en controle krijgen door de onaangename bijwerkingen of problemen te beklemtonen. Door controle te krijgen over hun medicatie, zijn de MS-patiënten beter in staat om hun lot in eigen handen te nemen en tot concordantie te komen.

De MS-verpleegkundige speelt een belangrijke rol wanneer het erop aankomt MS-patiënten bij te staan bij het nemen van hun ziekteremmers volgens de voorschriften. Dit kan door hen te leren om zichzelf injecties toe te dienen, of door advies en steun te verlenen wanneer zich complicaties voordoen. De MS-verpleegkundige kan de nodige tijd uittrekken om aan de patiënt te demonstreren en te leren hoe hij of zij zelf subcutane of intramusculaire injecties kan toedienen. Een studie oppert dat de MS-verpleegkundige, in de thuisomgeving of in een klinische setting, tot vijf uur kan besteden aan het aanleren van de zelfinjectietechnieken en het beheer van bijwerkingen⁶¹. Dit stelt de patiënt in staat om in een rustige omgeving vertrouwd te raken met de procedure en om de techniek in te

oefenen. Tegelijk kan de verpleegkundige nagaan of de patiënt niet kampt met behendigheids- of cognitieve problemen die een impact hebben op concordantie en zelfmanagement. Verder kunnen de MS-verpleegkundigen de patiënten ook helpen om zich te houden aan de voorgeschreven medicatie, ongeacht of die oraal wordt ingenomen dan wel wordt geïnjecteerd, door vaste opvolgingsstrategieën te hanteren.

In het VK en Ierland werd in een recent onderzoek naar therapietrouw door patiënten aan subcutane interferon bèta-1a injecties met behulp van het RebiSmart® injectieapparaat vastgesteld dat de gemiddelde therapietrouw over een verloop van 24 maanden 95% bedroeg. Deze hoge therapietrouw kan gedeeltelijk toe te dragen zijn aan de ondersteuning die experts aan hun patiënten verschaffen, aangevuld met routine- en regelmatig contact door het MySupport patient-support programma⁶² (een door de industrie gesponsord programma dat ondersteuning biedt aan patiënten met MS die sc IFN β-1a voorgeschreven kregen), evenals de zelfmotivatie van patiënten die de behandeling gedurende 2 jaar of meer bleven volgen.⁶³ Een gepersonaliseerd ondersteuningsprogramma, met persoonlijke ondersteuning van een verpleegkundige en additionele ondersteuningsmaterialen, kan de kans dat patiënten met MS de behandeling trouw blijven volgen, vergroten.



Hoe kan de behandelingsconcordantie worden bevorderd?

Een eenvoudig uitgangspunt om therapietrouw bij te brengen, is MS-patiënten wijzen op de noodzaak van de behandeling en ervoor zorgen dat de verwachtingen die ze koesteren realistisch zijn. Correct advies vóór aanvang van de behandeling kan later heel wat problemen op het vlak van therapietrouw voorkomen.

MS-patiënten moeten weten dat de beschikbare middelen de incidentie van relapsen verminderen en de progressie van de ziekte vertragen. Ze kunnen MS niet genezen, maar wel helpen om de lichaamsfuncties en de levenskwaliteit te handhaven.

MS-patiënten in remissie moeten ook begrijpen dat hoewel ze misschien geen aanvallen of tekenen van progressie merken, de ziekte op een subklinisch niveau toch actief kan zijn. Verdere behandeling is dus absoluut nodig om de last die de ziekte veroorzaakt, maximaal te beperken.

Om te komen tot een maximale therapietrouw, is het van cruciaal belang dat aan de patiënt de injectietechnieken worden aangeleerd en dat hem of haar wordt verteld wat redelijkerwijze van de behandeling, en van de aandoening zelf, kan worden verwacht. Dit dient een continu leerproces te zijn.

De waarde van het behandelingsschema en het belang van therapietrouw moeten ook herhaaldelijk worden beklemtoond. Anderzijds is het belangrijk dat familie en vrienden bij dit proces worden betrokken, zodat zij de MS-patiënt kunnen bijstaan.

Op het vlak van behandelingsconcordantie dient de verpleegkundige zich bewust te zijn van de volgende punten:

- Ongewenste effecten en gebrekkige efficiency zijn de twee voornaamste redenen waarom MS-patiënten afhaken. Meer nog dan de gebrekkige efficiency zijn de ongewenste bijwerkingen heel vaak de grootste boosdoener. Er bestaat geen betrouwbare en specifieke marker die aangeeft of een ziekteremmer voor een MS-patiënt optimaal werkt.
- Patiënten kunnen oordelen dat de behandeling niet werkt wanneer de ernst van bestaande symptomen niet afneemt of wanneer nieuwe symptomen opduiken, hoewel ze zich regelmatig

ziekteverminderende injecties toedienen. Die gedachte kan samenhangen met het feit dat de verwachtingen die ze in de behandeling stellen, niet realistisch zijn.

3.4.2 Rol van de MS-verpleegkundige bij het beheer van de bijwerkingen van de behandeling

Patiënten die geen weet hebben van de mogelijke neveneffecten van MS-medicatie en van de wijze waarop ze daarmee moeten omgaan, zullen vaker moeite hebben om zich aan de voorgeschreven schema's te houden. Verpleegkundigen zijn het best geplaatst om patiënten te informeren over de mogelijke bijwerkingen en om die te voorkomen of tot een minimum te beperken. De angst voor mogelijke bijwerkingen die hun dagelijkse leven kunnen beïnvloeden, maakt dat patiënten heel vaak huiverachtig staan tegenover ziekteverminderers. Dikwijls volstaat het om de patiënt ervan te overtuigen dat er op vele manieren kan worden omgegaan met neveneffecten, opdat hij of zij met de behandeling zou starten.

De MS-verpleegkundige moet ervoor zorgen dat de MS-patiënt zich perfect bewust is van alle mogelijke bijwerkingen van de medicijnen en weet wat hij of zij moet ondernemen wanneer die zich voordoen. Reacties op de plaats van de injectie en griepale symptomen zijn de twee meest voorkomende neveneffecten die met IFN β -therapie in verband worden gebracht. Bloedziekten, depressie, hypertensie, misselijkheid en braken, verhoogde leverenzymen, huidreacties en spasticiteit behoren tot de minder frequente bijwerkingen. Andere neveneffecten doen zich veel minder vaak voor; doordat ziekteverminderers onderling kunnen verschillen, is het steeds raadzaam om de bijsluiter van iedere medicatie goed te lezen.

Pijn en reacties op de plaats van de injectie en het zogenaamde "post-injectiesyndroom" dat zich manifesteert door pijn op de borst, hartkloppingen en angst, zijn de meest frequente bijwerkingen die met glatirameeracetaat in verband worden gebracht. Andere bijwerkingen zijn flushing, constrictie van de keel en urticaria. Deze symptomen zijn doorgaans van voorbijgaande aard en vergen geen specifieke behandeling^{64,65}. Het is belangrijk dat de verpleegkundige de patiënten en de personen die hen bijstaan over die mogelijke reactie informeert. De patiënt moet trachten zich te ontspannen, diep ademen en wachten. Doorgaans verdwijnt de reactie na zowat 15 minuten.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd met fingolimod omvatten hoofdpijn, influenza, diarree, rugpijn, verhoogde gehalte aan lever-transaminase en hoesten; bijwerkingen met teriflunomide omvatten verhoogde ALT, alopecia, diarree, influenza, misselijkheid en paresthesie; en bijwerkingen van dimethylfumaraat omvatten opvliegers, buikpijn, diarree en misselijkheid.

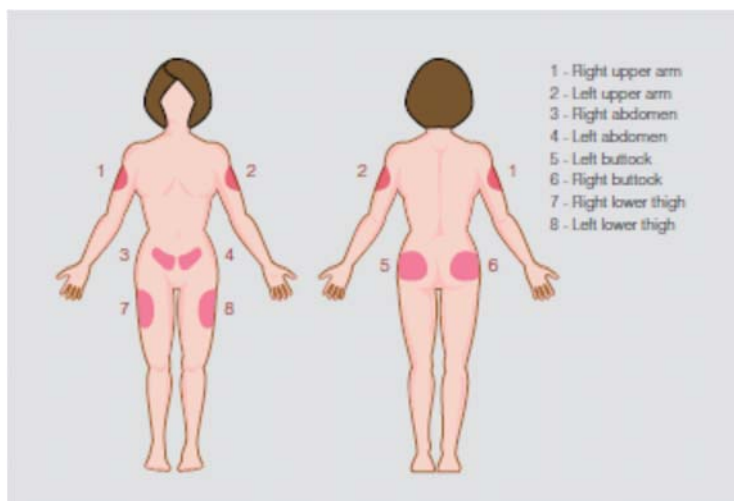
3.4.2.1 Reacties op de plaats van de injectie

Reacties op de plaats van de injectie kunnen de vorm aannemen van roodheid, zwelling, bloedingstoringen, prikkelingen en pijn. Heel vaak is de oorzaak daarvan dat de gebruikte injectienaald niet droog was. Zelfs een klein druppeltje medicatie dat uit de naald drupt, kan de huid bij het toedienen van de injectie sterk irriteren. De introductie van de auto-injectortechnologie zorgde voor een grote verbetering op het vlak van subcutane injecties en verhoogde de tevredenheid van de patiënt aanzienlijk⁶⁶. Dit neemt niet weg dat aan patiënten nog steeds de juiste injectietechnieken moeten worden bijgebracht en dat hen moet worden aangeleerd hoe ze reacties op de plaats van injectie zo veel mogelijk kunnen beperken. Het wisselen van de injectieplaatsen, ervoor zorgen dat de medicatie op kamertemperatuur is, en de plaats van injectie vooraf afkoelen of opwarmen, zijn stuk voor stuk technieken die reacties op de injectieplaats kunnen verminderen of voorkomen^{64,65}. Ook het gebruik van lokale verdovingsmiddelen kan pijn op de plaats van injectie voorkomen⁶⁷.

3.4.2.2 Management van pijn en huidreacties

Onmiddellijk of 24 tot 48 uur na de injectie kan de injectieplaats pijnlijk worden bij aanraking. Na een injectie met IFN β -1a en -1b werden gevallen van spierpijn gemeld. Glatirameeracetaat en IFN β kunnen soms een prikkelend gevoel veroorzaken. Dat geeft echter zelden aanleiding tot het stopzetten van de behandeling. Glatirameer kan plaatselijk roodheid, jeuk of inflammatie veroorzaken. Sommige patiënten melden een onderhuidse harde plek en pijn; deze bijwerkingen zijn doorgaans vrij mild en verminderen met tijd. Wat het management ervan betreft, kan de MS-verpleegkundige de patiënt op verschillende manieren bijstaan. Advies dat de MS-verpleegkundige aan de patiënt dient te verstrekken:

1. Zorg dat de juiste injectietechniek wordt gebruikt
2. Waak erover dat de medicatie regelmatig op andere plaatsen wordt geïnjecteerd; wacht minstens zeven dagen alvorens op dezelfde plaats te injecteren (afbeelding 5)
3. Koel de huid vóór en na de injectie af met ijs – laat de injectieoplossing op kamertemperatuur komen
4. Masseer de injectieplaats heel lichtjes, zodat de oplossing zich kan verspreiden – oefen daarbij geen druk uit
5. Injecteer alleen in gezond weefsel; controleer de injectieplaats enkele uren na de injectie op roodheid, gevoeligheid of zwelling
6. Gebruik een flaconadapter als die beschikbaar is
7. Stel de injectieplaats niet bloot aan overmatig zon- of UV-licht
8. Neem, als de arts hiermee instemt, paracetamol of ibuprofen in.



Afbeelding 5 – injectieplaatsen

Necrose op de injectieplaats (afsterven van huidweefsel) is een huidreactie die zelden voorkomt; deze bijwerking moet echter wel worden behandeld, om verdere complicaties zoals infectie en verlies van weefsel te voorkomen. Afhankelijk van de waarden van de witte bloedcellen, het stadium van de wonde en het feit of er al dan niet sprake is van een infectie, dient met een gepaste topische behandeling te worden gestart. Infecties moeten met antibiotica worden bestreden. Kan de necrose desondanks niet worden gestopt, dan kan het nodig zijn om de behandeling tijdelijk te onderbreken of op een andere behandeling over te schakelen.



Wat moet een MS-patiënt weten die zichzelf injecties leert toedienen?
Toedieningstechnieken, tips om infecties te voorkomen, wisselen van injectieplaats, enz.

Meteen bij het stellen van de diagnose en tijdens het volledige ziekteverloop moet het belang van therapietrouw bij injecteerbare MS-medicatie worden beklemtoond. MS-patiënten die te horen krijgen dat ze zichzelf moeten injecteren, reageren doorgaans angstig, weigerachtig en zelfs met afkeer. Sommige patiënten trachten dit te omzeilen door de injecties over te laten aan familieleden. Hierdoor kan de therapietrouw gemakkelijk in het gedrang komen; bovendien tast dit de zelfstandigheid van de patiënt aan. Anderzijds volstaat het dat het familielid afwezig is opdat de patiënt zijn medicatie niet zou krijgen.

Ik tracht de patiënten altijd schriftelijke informatie en/of een DVD te bezorgen met informatie over de injectietechniek, over het wisselen van de injectieplaatsen en over de mogelijke huidproblemen en de behandeling daarvan. Verder mag men niet uit het oog verliezen dat het aanleren van al die aspecten ook verband houdt met kennis en informatieverwerking.

- Hoe kan de verpleegkundige al deze kennis bijbrengen?

Een patiënt de zelfinjectietechnieken bijbrengen vergt een individuele en niet-gestructureerde benadering. De juiste stijl bij het overbrengen van de informatie en een vertrouwensband met de MS-patiënt zijn daarbij cruciaal. De patiënt zelf dient gemotiveerd te zijn, interesse te tonen en zichzelf vooraf met het materiaal vertrouwd te hebben gemaakt.

Tracht de MS-patiënt thuis, in zijn of haar veilige omgeving, op te zoeken. Zorg er ook voor dat u niet kunt worden afgeleid door andere taken die u moet verrichten. Neem ruim de tijd en zorg voor een ontspannen sfeer. Tracht ook de partner van de patiënt erbij te betrekken; twee personen horen nu eenmaal meer dan één.

Tracht ten minste bij de eerste twee injecties aanwezig te zijn. Vraag de MS-patiënt of hij/zij geen bezwaar heeft om de volgende injectie helemaal alleen te doen. Plan voor diezelfde week nog een telefonische afspraak; doe hetzelfde voor de 2e, 4e en 6e week.

3.4.2.3 Management van griepale symptomen

2 tot 6 uur na de injectie kunnen griepale symptomen optreden. Die kunnen de vorm aannemen van spierpijn, hoofdpijn, misselijkheid, rillingen, vermoeidheid en koorts. Deze symptomen verdwijnen doorgaans na 24 uur, maar kunnen soms ook drie tot zelfs zes maanden aanhouden. Voor patiënten die te kampen hebben met dergelijke symptomen, kan een titratieschema bij aanvang van de behandeling uitkomst bieden. Veel patiënten ondervinden dat de bijwerkingen onder controle blijven en dat de griepsymptomen verdwijnen wanneer ze starten met een lage dosis en de medicatie langzaam opwaarts titreren⁶⁸. Het gebruik van pijnstillers dient met de arts te worden besproken. Het tijdstip waarop die worden ingenomen kan worden aangepast, zodat ze optimaal werken wanneer de injectie wordt toegediend. Het tijdstip van de injectie kan ook zodanig worden gekozen dat de bijwerkingen tijdens de slaap optreden. Volstaan die maatregelen niet, dan kan de arts beslissen om de dosis ziekteremmers gedurende 3-4 weken te verminderen en ze dan weer geleidelijk op te voeren.

3.4.3 Concordantieproblemen en oplossingen

De therapietrouw van een patiënt kan door vele factoren worden beïnvloed. Toegang tot en communicatie met verstrekkers van gezondheidszorgen zijn cruciaal voor een optimale concordantie. De MS-verpleegkundige moet niet enkel de 'klinische' tekenen en symptomen van MS kunnen

beoordelen, maar moet ook aandacht besteden aan de psychologische behoeften en problemen van de patiënt. Pas wanneer u een totaalbeeld heeft van de persoonlijke bekommernissen en barrières van een patiënt, kunt u efficiënte strategieën ten behoeve van de therapietrouw uitwerken (Tabel 3).⁶⁹

Barrière	Strategie
Onrealistische verwachtingen	<ul style="list-style-type: none"> • Doe inzien dat er zich nog steeds aanvallen kunnen voordoen • Beklemtoon dat de aanvallen zonder behandeling frequenter of ernstiger kunnen zijn • Beklemtoon dat de behandeling kan helpen om de functie en de levenskwaliteit op een redelijk peil te houden
Fobie voor injecties/naalden	<ul style="list-style-type: none"> • Informeer de patiënt over de juiste injectievoorbereiding en -techniek • Tracht de angst rond de veiligheid van injecties weg te nemen • Overweeg "cognitive reframing" of relaxatietechnieken
Ongewenste effecten	<p>Griepale symptomen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertel de patiënt welke specifieke symptomen hij kan verwachten • Titreer de dosis geleidelijk tot de voorgeschreven dosis • Raad het preventieve gebruik van paracetamol of van niet-steroïdale ontstekingsremmers aan • Plan de injecties op dagen waarop de symptomen de minste bijkomende hinder kunnen veroorzaken <p>Reacties/pijn op de injectieplaats</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebruik regelmatig andere injectieplaatsen • Was de handen grondig alvorens de injectie toe te dienen • Ontsmet de injectieplaats met alcohol of gebruik water en zeep en zorg ervoor dat de injectieplaats droog is • Laat de medicatie opwarmen tot kamertemperatuur • Koel de injectieplaats gedurende 30 of 60 seconden voor de injectie af, of verwarm ze • Maak gebruik van auto-injectors om intradermale injectie te voorkomen • Gebruik lokale verdovingsmiddelen die de pijn maximaal beperken
Zelfgenoegzaamheid	<p>Wijs de patiënten die in remissie zijn erop dat hun aandoening op subklinisch niveau nog actief kan zijn</p>
Vermoeidheid door behandeling	<ul style="list-style-type: none"> • Beklemtoon het belang van de therapie met het oog op het handhaven van de gezondheid en de levenskwaliteit • Pas het injectieschema beter aan de levensstijl aan
Cognitieve deficieten/achteruitgang van fijne motoriek	<ul style="list-style-type: none"> • Maak gebruik van herinneringssystemen (bv. wekkers, notities) • Beveel vooraf gemengde medicatie in gebruiksklare spuitjes aan • Laat familieleden de injectie voorbereiden en toedienen
Gewijzigde familiale omstandigheden	<p>Bespreek de veranderingen en tref desnoods schikkingen voor thuiszorg</p>
Gewijzigde financiële omstandigheden	<p>Verwijs de patiënt naar hulpprogramma's aangeboden door farmaceutische ondernemingen</p>

Tabel 3: barrières voor concordantie en strategieën om die te overwinnen

De kans bestaat dat MS-patiënten die een behandeling met ziekteremmers volgen, een kinderwens hebben. De informatie met betrekking tot zwangerschap kan van de ene medicatie tot de andere verschillen. De MS-verpleegkundige moet op de hoogte zijn van de meest recente aanbevelingen over contraceptie, zwangerschap en risico's. De kennis rond het gebruik van ziekteremmers door

patiënten met een kinderwens evolueert voortdurend; het kan dan ook nodig zijn om het advies van deskundigen in te winnen en regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks) contact op te nemen met de farmaceutische bedrijven.

Het aangaan van een open en eerlijke relatie tussen zorgverlener en patiënt, het stellen van realistische verwachtingen in de therapie, het continu verstrekken van informatie over MS, over injectietechnieken en over het beheer van ongewenste effecten zijn gedeelde verantwoordelijkheden van zowel de zorgverstreker als de patiënt. Motivatie en concordantie zijn voor patiënten die al geruime tijd MS hebben absoluut noodzakelijk om maximaal baat te hebben bij ziekteremmers.



Hoe controleert u de concordantie en hoe beoordeelt u de respons op de behandeling: gebruikt u specifieke opvolgingsprocessen?

Niet opdagen op raadplegingen en ontwijkend gedrag van de patiënt wijzen op een gebrekkige therapietrouw. Informeer bij de patiënten hoe ze met hun behandeling omgaan. Stel specifieke en rechtstreekse vragen en ga confrontaties uit de weg. Gewoon vragen of hij/zij de ziekteremmers neemt, volstaat niet; stel specifieke vragen zoals "Hoe vaak heeft u afgelopen maand de injectie overgeslagen?" Of "Sloeg u afgelopen maand veel injecties over, en wat zouden daarvan de grootste problemen voor u kunnen zijn?"

Als patiënten vertellen dat ze het moeilijk hebben om de therapie te volgen, moeten de zorgverleners er alles aan doen om met hen een haalbare oplossing te vinden. In sommige gevallen kan hulp van familieleden en/of vrienden al uitkomst bieden. In andere gevallen, en met name bij patiënten met cognitieve achteruitgang, kan het nodig zijn om hulpmiddelen zoals agenda's of alarmsystemen te gebruiken. Om de patiënt te helpen de behandeling zo trouw mogelijk op te volgen, dienen alle middelen te worden aangeboord: realistische verwachtingen stellen, de angst voor de injecties wegnemen en ongewenste effecten het hoofd bieden.



Door het verbeteren van de motivatie en dus van de concordantie bij patiënten die al geruime tijd MS hebben, zullen zij maximaal baat hebben bij ziekteremmers.



De MS-verpleegkundige speelt een belangrijke rol wanneer het erop aankomt om MS-patiënten te helpen bij het nemen van hun ziekteremmers volgens de voorschriften, of dat nu oraal of door injectie is. Dit kan door hen te leren om zichzelf injecties toe te dienen, door advies en steun te verlenen wanneer zich complicaties voordoen, en door voor een gepaste opvolging te zorgen.

3.5 Interferon bèta

3.5.1 Inleiding

Interferon bèta (IFN β) is een van de oudste ziekteremmers voor MS. Er bestaat zowel IFN β -1a als IFN β -1b. Verder zijn er verschillende formuleringen die subcutaan (SC) of intramusculair (IM) worden toegediend. Tabel 4 vat de specifieke doseeraanbevelingen voor de verschillende producten samen. Gepegyleerd interferon bèta-1a is een molecule waarin polyethyleenglycol is bevestigd aan interferon

bèta-1a. Dit geneesmiddel wordt subcutaan toegediend. De pegylering verhoogt de stabiliteit, halfwaardetijd en piekconcentratie in vergelijking met standaard interferon bèta-1a. Het werd onlangs goedgekeurd voor behandeling van RRMS, met minder frequente dosering en gelijkaardige doeltreffendheid in vergelijking met momenteel verkrijgbare injecteerbare eerstelijnsbehandelingen. Het gepegyleerde interferon wordt eenmaal om de 2 weken toegediend met een autoinjector van het pen-type.⁷⁰

Generische naam	Handelsnaam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
IFNβ-1a	Avonex	IM	30 µg	Wekelijks
	Rebif	SC	22 µg of 44 µg	TIW (driemaal per week)
IFNβ-1b	Bètaferon Extavia	SC	250 µg	EOD (om de dag)
Pegylated IFNβ-1a	Plegridy	SC	125µg	Bi-weekly (every other week)

Tabel 4: interferon bèta formuleringen voor MS

3.5.2 Doeltreffendheid

De pivotal klinische studies waaraan patiënten met uiteenlopende ziektekenmerken en een verschillende graad van ernst deelnamen, toonden aan dat de efficiency van de drie (vier) IFNβ-producten ten aanzien van de placebo identiek was (Tabel 5)⁷¹. In het algemeen wezen deze studies uit dat het aantal relapsen op jaarbasis met ongeveer een derde verminderde; de mediaantijd ten opzichte van de eerste aanval bedroeg ongeveer 1 jaar, en zowat een derde van de patiënten maakte tijdens de studie geen enkele aanval door.

Hoewel deze gegevens niet kunnen bepalen wat het effect is op een afzonderlijke patiënt, kan algemeen worden gesteld dat de kans dat een patiënt over een periode van een jaar een relaps doormaakt, ongeveer een derde kleiner is⁷¹.



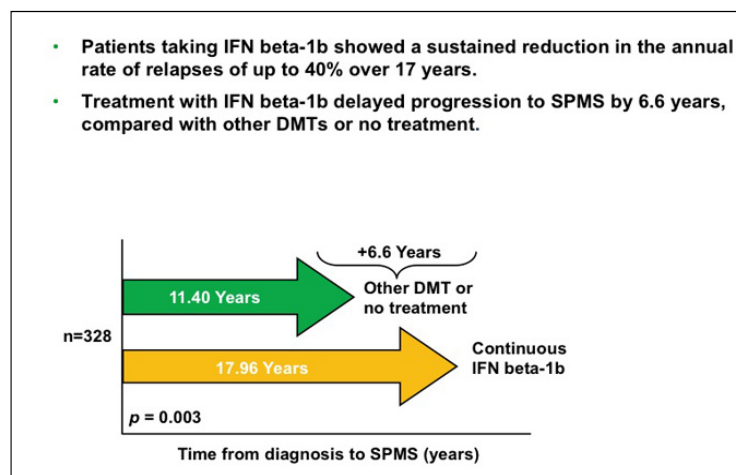
Een therapie met interferon bèta vermindert de frequentie van relapsen op jaarbasis met ongeveer een derde, terwijl een derde van de patiënten na 2 jaar behandeling relapsvrij blijft.

Stof	Dosering	Daling van het aantal relapsen op jaarbasis (%) [*]	Patiënten die in een periode van 2 jaar geen relaps meer doormaken (%)	Mediaantijd tot eerste relaps (d)	Afname van de ziekteprogressie* (%)
IFNβ-1a	30 µg IM wekelijks	32	38	331	37
IFNβ-1a	22 µg SC TIW	29	27	228	23
	44 µg SC TIW	32	32	288	31
IFNβ-1b	250 µg SC EOD	34	31	295	29
Pegylated IFNβ-1a	125µg SC bi-weekly	36	37		38

Tabel 5: voornaamste klinische resultaten van pivotaal onderzoek van IFNβ bij RRMS *t.o.v. placebo⁷¹

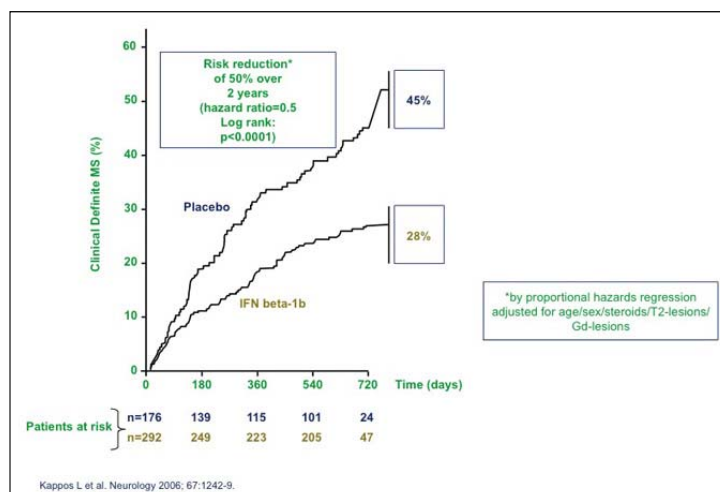
In klinische onderzoeken werden IFN β formuleringen/doses^{72,73} en IFN β rechtstreeks vergeleken met glatirameer^{74,75}. Er bestaan aanwijzingen dat hogere doses IFN β doeltreffender zijn dan lagere doses⁷², maar de bewijzen hiervoor spreken elkaar tegen⁷⁴. Bijgevolg kan de keuze voor een IFN β -product worden bepaald door de arts en/of door de patiënt. Voor patiënten die de voorkeur geven aan een auto-injector, kunnen het beschikbare toestel en hun voorkeur voor een bepaald model (bijvoorbeeld voor een meer 'technisch' of een meer 'medisch' toestel) eveneens belangrijk zijn^{76,77}.

Er werd aangetoond dat het langdurige gebruik van IFN bij RRMS-patiënten de progressie naar SPMS kan vertragen; de 'LTF Study' wees uit dat SPMS bij patiënten die continu IFN β -1b kregen toegediend, met meer dan 6 jaar kon worden uitgesteld (Afbeelding 6)^{78,79}.



Afbeelding 6: impact van langdurig gebruik van IFN β bij RRMS^{78,79}

Ook het vroegtijdig starten van een IFN β -behandeling bij patiënten met KGS bleek de overgang van de patiënt naar het stadium van klinisch zekere MS te vertragen, in een grote studie met 50% over 2 jaar³¹ (Afbeelding 7). Met bijkomende opvolging bleek een vroegtijdige interventie zowel de achteruitgang van het cognitieve vermogen als die van de levenskwaliteit te vertragen. Ook de progressie van de invaliditeit werd afgeremd⁸⁰.



Afbeelding 7: impact van IFN β -1b op het vertragen van klinisch zekere MS bij patiënten met KGS³¹



Het vroegtijdig starten van een behandeling met IFN β of glatirameer bij patiënten met KGS bleek de overgang naar klinisch zekere MS uit te stellen. Een IFN β -therapie op lange termijn bij RRMS-patiënten vertraagde de progressie naar SPMS.

Aan SPMS-patiënten met een bijzonder actief ziektebeeld in de vorm van veelvuldige relapsen kan IFN β -1b EOD^{81,82} of IFN β -1a TIW worden voorgeschreven. De doeltreffendheid van lage doses (wekelijks) IFN β -1a kon echter niet worden aangetoond^{83,84}.

3.5.3 Ongewenste effecten

De MS-verpleegkundige moet de patiënt die met IFN β wordt behandeld niet alleen leren hoe hij zichzelf een injectie kan toedienen, maar hem/haar ook inlichten over mogelijke ongewenste effecten.

Courante bijwerkingen zijn griepsymptomen, die het vaakst optreden bij aanvang van de behandeling, en reacties op de plaats van injectie (Tabel 6). De griepsymptomen kunnen onder controle worden gebracht door de dosis IFN β geleidelijk te titreren en door inname van paracetamol. Vertel de patiënten ook dat dit te verwachten symptomen zijn en dat ze worden veroorzaakt door de werkwijze van interferon. Door de injectie telkens weer op een andere plaats toe te dienen, nemen zowel het risico op als de ernst van de reacties af. Ook het gebruik van een auto-injector kan helpen⁷⁷.

Bijwerking	IFN β -1b 250 μ g EOD (%)	Placebo (%)
Reactie op de plaats van injectie (tijdens 2 jaar durende studie)	48	9
Tijdens eerste jaar *	46	8
Tijdens tweede jaar†	30‡	7§
Griepale symptomen (tijdens 2 jaar durende studie)	44	18
Tijdens eerste jaar *	42	15
Tijdens tweede jaar†	13§	10§
Hoofdpijn	27	17
Astenie	22	17
Leukopenie ¶	18	6
Infectie van de bovenste luchtwegen	18	19
Paresthesie	16	17
Koorts	13	5
Huiduitslag	11	3
Depressie	10	11
Afwijkingen laboratoriumonderzoeken		
ALT \geq 5 maal baseline	18	5
AST \geq 5 maal baseline	6	1

Tabel 6: ongewenste effecten die samenhangen met IFN; ervaring van de BENEFIT studie bij vroege MS³¹

De incidentie is het aantal patiënten dat minstens één keer OE (ongewenste effecten) meldde (of van wie de laboratoriumonderzoeken veranderingen vertoonden).

* Aanvangsdatum op of vóór dag 360. † Aanhoudende OE en OE die begonnen na dag 360.

‡ N=250 IFN bèta-1b patiënten die het tweede jaar haalden. § N=107 placebo patiënten die het tweede jaar haalden.

¶ Indien door de onderzoeker gemeld als een OE

Patiënten die met IFN worden behandeld, kunnen zwaar depressief worden. Of de behandeling met IFN-bèta werkelijk aan de basis van de depressie ligt, is niet onomstotelijk aangetoond. Het is echter

moeilijk om te bepalen of de depressie verband houdt met IFN β dan wel een gevolg is van de diagnose die de patiënt te horen kreeg, of van een relapsepisode dan wel van een gebeurtenis in zijn persoonlijke leven (reactieve depressie). Patiënten met duidelijke symptomen van depressie dienen zo snel mogelijk door het MS-team of door een eerstelijnsverzorger te worden behandeld.

3.5.4 Laboratoriumtesten

Interferon bèta kan de hematologische celtelling (leukocyten en neutrofielen) en de leverfunctietest beïnvloeden (PIs). Voordat de behandeling wordt gestart, moet de patiënt een bloedonderzoek ondergaan. Dat onderzoek dient tijdens de behandeling regelmatig te worden herhaald.

Hoewel dit niet vaak zal voorkomen, dient regelmatig de schildklierfunctie te worden getest van personen met afwijkingen aan de schildklier of die tekenen en symptomen vertonen van een te sterk of te zwak werkende schildklier^{81,82}.

3.5.5 Neutraliserende antilichamen

Patiënten die op proteïne gebaseerde therapieën volgen, zoals behandelingen met interferon bèta en natalizumab, kunnen antilichamen tegen deze eiwitten ontwikkelen. Die worden meestal opgedeeld in 'bindende' en 'neutraliserende' antilichamen (respectievelijk BAb en NAb). BAbs kunnen de farmacokinetiek van het eiwit aantasten. NAbs verstoren dan weer de binding van de doelreceptor, waardoor de therapie aan werkzaamheid kan inboeten^{85,86}.

Het risico dat er zich neutraliserende antilichamen gaan vormen, wordt beïnvloed door een aantal factoren die patiënt- en productgebonden zijn. Voorbeelden daarvan zijn de wijze, de dosis en de frequentie van toediening, de samenstelling van het aminozuur van het eiwit (m.a.w. hoe 'vreemd' het is) en de specifieke formulering, waaronder de aanwezigheid van stabiliserende eiwitten zoals menselijk serumalbumine of contaminerende eiwitten⁸⁶. Ook de bewaring kan een rol spelen. Die bepaalt immers of er aggregaten worden gevormd die de immunogeniciteit van een medicijn verhogen. De impact van NAbs en BAbs hangt ook af van hun relatieve 'titers' en persistentie⁸⁶.

Meestal kan niet worden voorspeld welke patiënten NAbs kunnen ontwikkelen, en evenmin wat de klinische implicaties zijn van de ontwikkeling van een antilichaamrespons. NAbs kunnen worden vermoed bij patiënten die anders dan aanvankelijk niet goed meer reageren op de therapie. In de klinische praktijk is het testen op NAbs ongebruikelijk; de resultaten van dergelijke tests hebben immers geen gevolgen voor het management. Patiënten van wie geweten is dat ze hun therapie trouw volgen, maar die niet langer goed reageren, dienen te worden doorverwezen naar de tweede lijn. In een recente studie werd onderzocht of toegang tot antilichaam (AI) testresultaten de gebruikelijke zorg van met IFN β behandelde patiënten zou veranderen en of BAI NAI zou kunnen voorspellen.⁸⁷ Veranderingen in therapie verschilden tussen de AI-test- en gebruikelijke zorg-groepen (19,6% en 14,0%, respectievelijk; $p = 0,004$). Toegang tot AI-testresultaten beïnvloedde het therapiemanagement. BAI-titers kunnen NAI positief voorspellen bij patiënten die hoge doses IFN β nemen.

3.6 Glatirameeracetaat

3.6.1 Inleiding

Glatirameeracetaat (glatirameer) wordt net als interferon dagelijks SC (20 mg) geïnjecteerd (Tabel 7). Dit product wordt vaak gebruikt als eerstelijns therapie bij RRMS.

Generische naam	Handels-naam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Glatirameer-acetaat	Copaxone	SC	20 mg	Dagelijks

Tabel 7: glatirameerformuleringen voor MS

3.6.2 Doeltreffendheid

Pivotal studies van glatirameer t.o.v. placebo meldden dat het even efficiënt is als IFN β ⁷¹ (Tabel 8); dit werd bevestigd door vergelijkende onderzoeken die eenzelfde doeltreffendheid vaststelden van glatirameer en IFN β -1a TIW over een periode van 96 weken⁷⁵ en IFN β -1b EOD over een periode van 3,5 jaar⁷⁴.

Stof	Dosering	Daling van het aantal relapsen op jaarbasis* (%)	Patiënten zonder relaps gedurende 2 jaar (%)	Mediaan-tijd tot eerste relaps (d)	Afname van de ziekte-progressie* (%)
Glatirameer	20 mg SC dagelijks	29	34	287	12

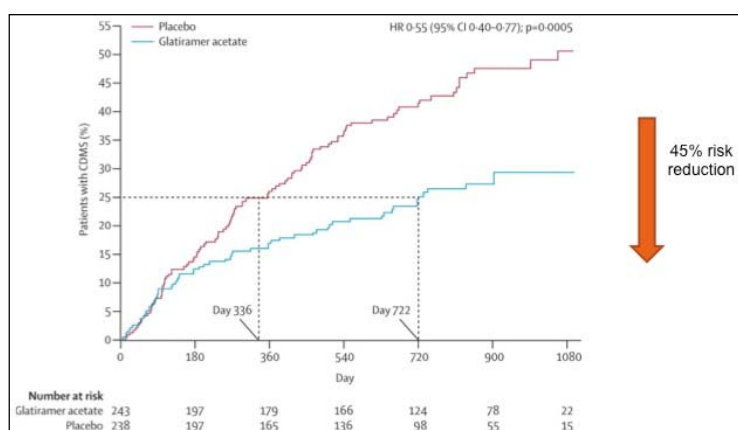
*t.o.v. placebo

Tabel 8: doeltreffendheid van glatirameer bij RRMS⁷¹



Vergelijkende onderzoeken toonden aan dat glatirameer even efficiënt is als IFN β TIW of EOD.

Glatirameer werd net als IFN β getest bij patiënten met KGS. In het PreCISe onderzoek kwam men tot de bevinding dat glatirameer, vergeleken met placebo, het risico van klinisch zekere MS over een periode van 3 jaar met 45% verminderde (Afbeelding 8)³².



Afbeelding 8: impact van glatirameer op het vertragen van klinisch zekere MS bij patiënten met KGS³³

De CombiRx studie werd uitgevoerd om na te gaan of de combinatie van GA en IFN beter zou zijn dan elk middel afzonderlijk. Het combineren van deze twee vaak voorgeschreven behandelingen voor MS verschaftte over drie jaar geen significant klinisch voordeel. De resultaten van deze studie

bevestigen de veiligheid van de combinatietherapie maar vertonen onvoldoende klinische doeltreffendheid om tot dusver bevestiging van deze combinatie van geneesmiddelen te garanderen.⁸⁸

3.6.3 Ongewenste effecten

Naast reacties op de injectieplaats zoals erythema en pijn kan een derde van de patiënten enkele minuten na de injectie van glatirameer te kampen krijgen met post-injectiereacties zoals vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, hartkloppingen of tachycardie⁸⁹. Lipoatrofie is de afbraak van onderhuids vetweefsel. Dit uit zich door grote “kuilen” of holtes in de huid. Hoewel niet frequent binnen het PreCise onderzoek (Tabel 8) werd lipoatrofie gemeld bij 45% van de patiënten die werden behandeld met glatirameer. Deze bijwerking treedt vaker op bij vrouwen dan bij mannen⁹⁰. Verder werd ook melding gemaakt van bijwerkingen als angst en depressie, misselijkheid en gastro-intestinale problemen⁸⁹. In het algemeen wordt glatirameer echter goed verdragen, zo bleek bij de patiënten die deelnamen aan het PreCise onderzoek (Tabel 9)³².

Bijwerking	Glatirameer-acetaat (%)	Placebo (%)
Lymfadenopathie	5,3	0,4
Urticaria	2,5	0,4
Griepale symptomen	4,1	0,8
Constipatie	2,5	0,8
Jeuk	3,7	1,3
Erythema	3,7	1,3
Braken	5,8	2,1
Huiduitslag	3,3	1,3
Wazig zicht	2,1	0

Tabel 9: ongewenste effecten tijdens glatirameertherapie in het PreCise onderzoek³²



Hoe legt u de mogelijke ongewenste effecten en het management daarvan uit, zodat de MS-patiënt zijn bijwerkingen zelf kan beheren en ook weet wanneer hij contact moet opnemen met het medische team?

De MS-verpleegkundige moet de mogelijke bijwerkingen van de behandeling zo vaak als nodig uitleggen. MS-patiënten begrijpen niet altijd wat u bedoelt; ze kunnen zich misschien niets voorstellen bij ‘griepale’ symptomen tot op het ogenblik dat ze ermee te maken krijgen. U zal de patiënt, wanneer hij of zij te maken krijgt met bijwerkingen, regelmatig telefonisch moeten bijstaan.

- De bijwerkingen van bèta interferon waarvan u de patiënt op de hoogte moet brengen, zijn:
- Griepale symptomen
- Hoofdpijn
- Roodheid, zwelling of gevoeligheid op de injectieplaats
- Depressie
- Angst, verwardheid en eet- en slaapstoornissen

De bijwerkingen van immunosuppressiva zijn ernstiger dan die van immunomodulatoren. De patiënten moeten dan ook uitvoerig worden geadviseerd.

3.7 Fingolimod

3.7.1 Inleiding

Fingolimod is een orale ziekteremmer (Tabel 10). In sommige landen is dit middel goedgekeurd voor eerstelijnsgebruik (m.a.w. als alternatief voor IFN β of glatirameer), terwijl het in andere landen enkel mag worden toegediend bij [snel ontwikkelende RRMS](#) of aan patiënten die, hoewel ze met IFN β worden behandeld, een heel actief ziektebeeld blijven vertonen. Deze patiënten kunnen worden omschreven als patiënten die niet reageerden op een volledige en gepaste kuur met bèta-interferon (doorgaans een behandeling van ten minste een jaar). Patiënten moeten tijdens het jaar dat aan de behandeling voorafgaat, minstens 1 relaps hebben doorgemaakt. Op de MRI van de hersenen moeten minstens 9 T2-hyperintense laesies of minstens 1 gadolinium-aankleurende laesie zichtbaar zijn.

Generische naam	Handelsnaam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Fingolimod	Gilenya	Oraal	0,5 mg	Dagelijks

Tabel 10: fingolimodformuleringen voor MS

Fingolimod is de eerste orale ziekteremmer die in de meeste landen beschikbaar is. Dit middel biedt nieuwe mogelijkheden voor patiënten die tot dusver hun IFN of glatirameer zelf moesten toedienen, of voor hun infuus (bv. natalizumab) aangewezen waren op centra voor ambulante zorg. Een orale therapie is wel aanzienlijk praktischer, maar vergt evenveel ‘engagement’ van de patiënt – concordantie met de voorgeschreven behandeling is niet minder belangrijk. Patiënten moeten hun ziekteremmers dan ook ‘ernstig’ blijven nemen. De MS-verpleegkundige moet het belang van de dagelijkse inname van fingolimod blijven beklemtonen en de patiënt met hulp en advies aanmoedigen om de behandeling volgens de voorschriften te volgen. In een recent Amerikaans onderzoek was fingolimod de ziekteremmer met het hoogste door neurologen gerapporteerde percentage aan patiënten die “Zeer/Extreem tevreden” waren met de behandeling (31,0%); therapietrouw werd ook bepaald als zijnde 94%.³⁰



De MS-verpleegkundige moet het belang van de dagelijkse inname van fingolimod blijven beklemtonen en de patiënt met hulp en advies aanmoedigen om de behandeling volgens de voorschriften te volgen.

snel ontwikkelende RRMS

Snel ontwikkelende RRMS wordt gedefinieerd als 2 of meer invaliderende relapsen in een jaar, met 1 of meer Gadolinium-aankleurende laesies op de MRI of een aanzienlijke toename van de T2-laesies ten opzichte van een eerdere recente MRI. –link naar module 1

Fingolimod induceert een omkeerbare lymfopenie (lymfocyten spelen een rol bij de aanval van het afweersysteem). Daarbij wordt verhinderd dat de lymfocyten de lymfeknopen verlaten en vervolgens terechtkomen in het centraal zenuwstelsel⁹¹⁻⁹³. Zodra de behandeling wordt stopgezet, daalt de lymfocytenconcentratie tot de normale waarden, maar gaan de voordelen van de behandeling verloren³⁴.

3.7.2 Doeltreffendheid

Fingolimod stond centraal in twee grote klinische onderzoeken (FREEDOMS en TRANSFORMS).

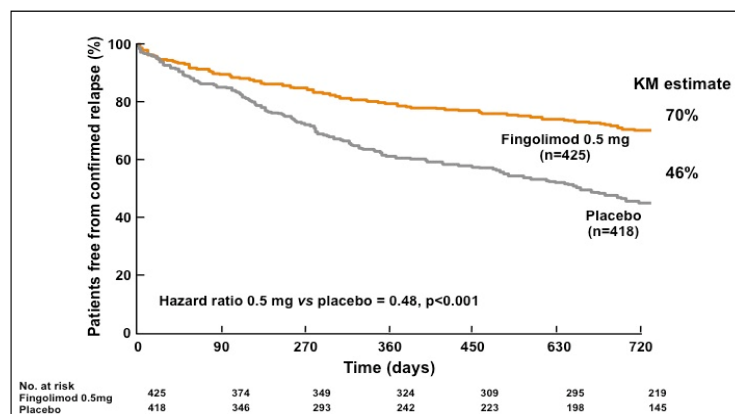
Eén onderzoek vergeleek fingolimod met een placebo (FREEDOMS - Tabel 11) bij reeds uitvoerig behandelde RRMS-patiënten⁹⁴. Dit onderzoek liep over een periode van 2 jaar. Ten opzichte van de

placebo daalde het aantal aanvallen op jaarbasis met 54%; het aantal relapsen daalde tijdens de 2 jaar durende onderzoeksperiode met 48%; na 2 jaar was 70% van de patiënten die 0,5 mg fingolimod kregen toegediend relapsvrij, tegenover 46% van de patiënten die een placebo kregen (Afbeelding 9)⁹⁴. De MRI-activiteit, bepaald door het aantal nieuwe en vergrote T2-laesies (gemiddeld 2,5 t.o.v. 9,8) en door het aantal T1 Gd-aankleurende laesies (gemiddeld 0,2 t.o.v. 1,1), was aanzienlijk afgenomen; anderzijds werd met fingolimod ook veel minder verlies van het hersenvolume vastgesteld.

Stof	Dosering	Daling van het aantal relapsen op jaarbasis* (%)	Patiënten zonder relaps gedurende 2 jaar (%)	Mediaantijd tot eerste relaps (d)	Afname van de ziekte-progressie* (%) ^c
	0,5 mg oraal één keer per dag	54	70	N/R	30

*t.o.v. placebo

Tabel 11: efficiency van fingolimod bij RRMS⁹⁴



Afbeelding 9: tijd tot eerste relaps; fingolimod 0,5 mg t.o.v. placebo⁹⁴

Tijdens een 1 jaar durend onderzoek (TRANSFORMS) werd ook vastgesteld dat fingolimod efficiënter was dan IFN β -1a IM wekelijks, wat het aantal relapsen op jaarbasis en de MRI-gerelateerde resultaten betrof⁹⁵. Tabel 12 vat de resultaten van dit onderzoek samen.

Stof	Dosering	Aantal relapsen op jaarbasis (%)	Nieuwe en vergrote T2-laesies (0–12 maanden)	Gd-aankleurende T1-laesies (op 12 maanden)	Verandering in hersenvolume (op 12 maanden)
Fingolimod	0,5 mg oraal één keer per dag	0,21	1,7	0,23	-0,3
IFN β -1a	30 μ g IM wekelijks	0,42	2,6	0,51	-0,5
Relatieve reductie (%)		52%	35%	55%	40%
P-waarde		<0,001	0,004	<0,001	0,001

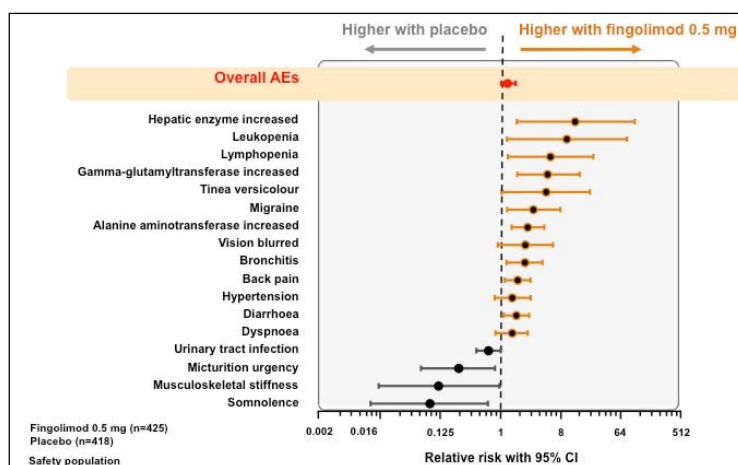
Tabel 12: efficiency van fingolimod t.o.v. IFN β -1a IM⁹⁵

Na afloop kregen de patiënten de mogelijkheid om deel te nemen aan een vervolgonderzoek, waarbij ze 0,5 mg fingolimod kregen toegediend. Patiënten die behandeld werden met IFN β -1a kregen fingolimod, en degenen die reeds met fingolimod werden behandeld, zetten de behandeling gewoon voort. Een jaar na de start van dit vervolgonderzoek lagen het aantal relapsen en de ontstekingsactiviteit op de MRI-scans bij de patiënten die al 2 jaar met fingolimod werden behandeld beduidend lager dan bij patiënten die overschakelden op fingolimod⁹⁶.

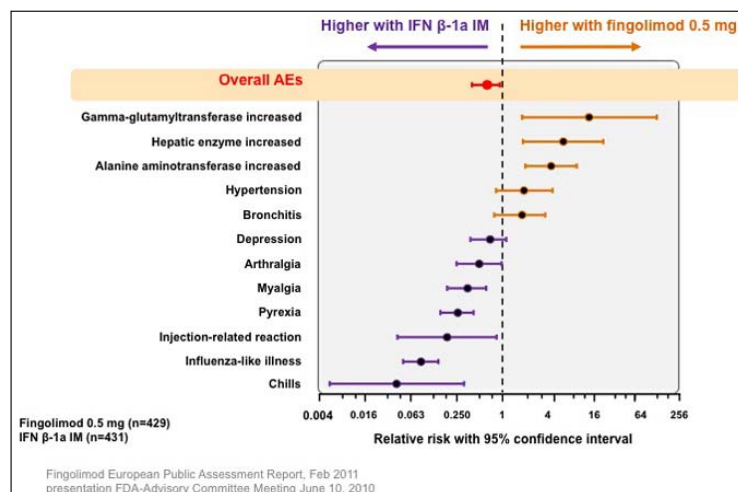
De twee grote klinische studies onderzochten ook een andere dosis fingolimod (1,25 mg). Er werd echter op geen enkele wijze aangetoond dat deze dosis betere resultaten opleverde dan die van 0,5 mg. In ieder geval was het risico op ongewenste effecten bij de hogere dosis groter³⁴.

3.7.3 Ongewenste effecten

Veel voorkomende bijwerkingen tijdens een behandeling met fingolimod zijn infecties met het influenzavirus, hoofdpijn, hoesten, diarree, gewijzigde leverfunctie (verhoogde ALT) en rugpijn³⁴ (Afbeeldingen 10 en 11). Bijwerkingen die zich vaker bij fingolimod dan bij placebo voordeden waren dyspneu, hypertensie, bronchitis, wazig zicht, migraine, lymfopenie en leukopenie⁹⁴.



Afbeelding 10: ongewenste effecten; fingolimod versus placebo



Afbeelding 11: ongewenste effecten; fingolimod versus IFN

Omdat bij sommige patiënten een verlaagd hartritme werd gemeld, is het raadzaam dat de patiënten gedurende 6 uur na hun eerste dosis worden geobserveerd op tekenen van bradycardie en dat ze voor de duur van die symptomen opgenomen blijven³⁴. Hoewel de huidige Europese Samenvatting van productkenmerken voor fingolimod aanbeveelt om de patiënt te observeren op tekenen en symptomen van bradycardie³⁴, bevelen andere landen dan weer ECG-monitoring aan. Een recent 'Dear Healthcare Professional' document dat Novartis richtte aan Europese zorgverleners, gaf de volgende raadgevingen voor de observatieperiode van 6 uur:

- Voor de behandeling en bij ontslag dient een ECG met 12 elektroden te worden gemaakt
- Continue ECG-monitoring gedurende de 6 uur observatie na de eerste dosis
- Minstens om het uur controle van de bloeddruk en van de hartslag.

Voor patiënten met tekenen of symptomen suggestief voor bradycardie of die een gewijzigde ECG-vertonen, wordt een uitgebreide evaluatie aanbevolen. Sommige centra kunnen deze aanbevelingen hebben verwerkt in interne protocollen.

Patiënten die behandeld worden met fingolimod moeten worden verzocht om tekenen of symptomen van bradycardie (bv. duizeligheid, kortademigheid) onmiddellijk aan de MS-verpleegkundige of arts te melden.

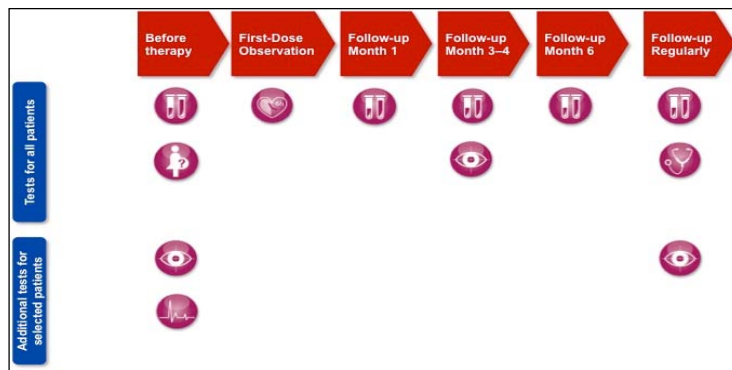
Maculair oedeem werd gemeld bij een klein aantal patiënten (0,4% met 0,5 mg in het klinische ontwikkelingsprogramma). Bijgevolg moeten patiënten om de 3 tot 4 maanden na aanvang van de behandeling of wanneer zich tijdens de behandeling oogproblemen voordoen, ter controle naar de oogarts³⁴. Ook diabetici of patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis moeten voor aanvang van de behandeling een oogonderzoek ondergaan. Bij een vermoeden van maculair oedeem dient de behandeling te worden gestaakt. Na stopzetting van de behandeling met fingolimod verdwijnt het maculair oedeem doorgaans automatisch. De patiënt dient in ieder geval onmiddellijk te worden doorverwezen wanneer de symptomen suggestief zijn voor maculair oedeem of voor MS-gerelateerde neuritis optica.

Maculair oedeem

Maculair oedeem is een pijnloze aandoening die wordt gekenmerkt door een zwelling of een verdikking in het midden van het netvlies. Dit gaat doorgaans, hoewel niet altijd, gepaard met wazig of verstoord zicht.

Andere tests die mogelijk vóór of tijdens een fingolimodkuur moeten worden uitgevoerd, zijn: een negatieve zwangerschapstest, leverfunctietests, varicella zoster status (VZV), hematologische celtelling en bloeddruk. De patiënten kunnen ook een verhoogd risico lopen op infecties van de luchtwegen; anderzijds moet hen erop worden gewezen dat ze infectiesymptomen melden aan hun arts of aan het MS-centrum³⁴. Als gevolg van een letale VZV-infectie tijdens de pivotal onderzoeken wordt aangeraden om voor aanvang van de behandeling, wanneer het resultaat van de VZV-test negatief was, de patiënt tegen VZV in te enten. Afbeelding 12 geeft een overzicht van de onderzoeken die bij een behandeling met fingolimod moeten worden uitgevoerd.

Vaccinaties kunnen gedurende en tot 2 maanden na de behandeling met fingolimod minder effectief zijn. Het gebruik van levende vaccins moet in die periode worden vermeden. De MS-verpleegkundige moet dit met de patiënten bespreken en hen helpen om hun levensstijl zodanig aan te passen dat ze tijdens die 2 maanden geen inentingen nodig hebben.



Afbeelding 12: onderzoeken die vóór en tijdens de behandeling met fingolimod moeten worden uitgevoerd

3.7.4 Overwegingen bij de verpleging

Voordat met fingolimod wordt gestart, maar ook bij de eerste dosis en tijdens de opvolgingsperiode zal de patiënt een aantal onderzoeken moeten ondergaan.

Patiënten zullen vaststellen dat orale medicatie eenvoudiger en directer is en uiteraard dat ze niet meer moet worden geïnjecteerd. Hoewel fingolimod een orale behandeling is, kunnen er zich net als bij andere ziekteremmers bijwerkingen voordoen. De patiënt moet dus worden opgevolgd en gecontroleerd. Anderzijds wordt ook van de patiënt verwacht dat hij de therapie trouw opvolgt. De taak van de MS-verpleegkundige bestaat erin de voordelen van een orale therapie (het gemak van de kuur) toe te lichten, maar de patiënt ook te wijzen op de mogelijke bijwerkingen en op de tekenen en symptomen die onmiddellijk aan de MS-verpleegkundige, de arts of aan beiden moeten worden gemeld. De MS-verpleegkundige is waarschijnlijk betrokken bij de opvolging van behandelingsinitiatie door ondersteuning te bieden in het geval van bijwerkingen en therapietrouw door de patiënt aan het voorgeschreven behandelingsschema te stimuleren.



Fingolimod is een orale ziekteremmer getest bij mensen met RRMS. De werkzaamheid van fingolimod is tijdens een periode van 2 jaar groter dan die van een placebo; in een onderzoek dat 1 jaar liep, bleek de werkzaamheid groter dan die van IFN β -1a dat wekelijks IM wordt toegediend. Er bestaan specifieke vereisten voor de onderzoeken die voorafgaan aan en volgen op de behandeling, waaronder een 6 uur durende observatie na de eerste dosis.

3.8 Natalizumab

3.8.1 Inleiding

Natalizumab is een monokonaal antilichaam dat verhindert dat lymfocyten door de bloed-hersenbarrière in het CZS dringen. Net als fingolimod veroorzaakt natalizumab geen depletie van lymfocyten; de lymfocytenwaarden keren na stopzetting van de behandeling terug naar hun normale niveau, waardoor de ziekte weer actief wordt^{97,98}.

antilichaam

Antilichamen zijn eiwitten die het lichaam aanmaakt als afweer tegen vreemde stoffen. Ze herkennen en binden zich aan specifieke eiwitten (antigenen) op bacteriën, virussen en toxines en helpen het lichaam ziekten te bestrijden. Monoklonale antilichamen, zoals natalizumab, worden aangemaakt in celcultuursystemen. Ze kunnen zodanig zijn ontwikkeld dat ze zich gaan binden aan receptoren op de normale lichaamscellen. Wanneer de monoklonale antilichamen de receptoren herkennen en zich daaraan gaan binden, kunnen ze ingrijpen op normale of abnormale celresponsen (of die wijzigen). Zo kunnen monoklonale antilichamen een rol spelen in de behandeling van bepaalde aandoeningen.

Het gebruik van natalizumab verschilt van land tot land; in het algemeen wordt deze stof echter gebruikt voor patiënten met **snel ontwikkelende RRMS** of voor patiënten die ondanks ziekteremmers toch relapsen blijven doormaken.

snel ontwikkelende RRMS

Snel ontwikkelende RRMS wordt gedefinieerd als 2 of meer invaliderende relapsen in een jaar, met 1 of meer Gadolinium-aankleurende laesies op de MRI of een aanzienlijke toename van de T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Natalizumab wordt vierwekelijks als IV-infuus toegediend (Tabel 13). Vervolgens wordt de patiënt 1 uur lang geobserveerd op mogelijke tekenen van hypersensitiviteit³⁵.

Generische naam	Handelsnaam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Natalizumab	Tysabri	IV infusie (1 uur)	300 mg	Vierwekelijks

Tabel 13: natalizumab voor MS

3.8.2 Doeltreffendheid

Tabel 14 vat de efficiency van natalizumab samen die tijdens een periode van 2 jaar werd onderzocht binnen een grotendeels behandelingsnaïeve RRMS-populatie⁹⁸.

Stof	Dosering	Daling van het aantal relapsen op jaarbasis* (%)	Patiënten die in een periode van 2 jaar geen relaps meer doormaken (%)	Mediaantijd tot eerste relaps (d)	Afname van de ziekteprogressie* (%)
Natalizumab	300 mg IVI q4w	68	67	N/R	42

*t.o.v. placebo

Tabel 14: efficiency van natalizumab bij RRMS⁹⁸

We herinneren er nogmaals aan dat natalizumab in veel landen pas wordt geïnitieerd bij snel ontwikkelende RRMS of wanneer eerstelijns therapie niet blijkt te werken. Het is niet duidelijk of natalizumab binnen deze meer geavanceerde patiëntenpopulatie dezelfde efficiëntie zal vertonen die werd waargenomen in de Fase III klinische proeven.

3.8.3 Ongewenste effecten

Tijdens klinische proeven bleek natalizumab goed te worden verdragen; als voornaamste bijwerkingen werden duizeligheid, misselijkheid, urticaria en stijfheid gemeld. Die houden verband met de infusie. Zowat 4% van de patiënten meldde overgevoelighedsreacties; anafylactische reacties deden zich voor bij minder dan 1% van de patiënten. Volgende symptomen werden gemeld: hypotensie, hypertensie, pijn op de borst, onbehaaglijk gevoel op de borst, dyspneu en angio-oedeem³⁵.

Bijwerking	Natalizumab (%)	Placebo (%)
Algemeen		
Hoofdpijn	38	33
Vermoeidheid	27	21*
Gewrichtspijn	19	14
Urinaire urgentie of frequentie	9	7
Allergische reactie	9	4*
Onbehaaglijk gevoel op de borst	5	3
Plaatselijke bloeding	3	2
Stijfheid	3	1
Syncope	3	3
Infecties		
Urinewegen	20	17
Onderste luchtwegen	17	16
Gastro-enteritis	11	9
Vaginitis	10	6
Amandelontsteking	7	5
Depressie	19	16
Gastro-intestinale aandoening		
Onbehaaglijk gevoel in de buik	11	10
Abnormale LFTs	5	4
Huid		
Huiduitslag	11	9
Dermatitis	7	4
Jeuk	4	2
Menstruatieproblemen		
Onregelmatige menstruatie/dysmenorrhea	7	4
Amenorrhea	2	1
Neurologische aandoeningen		
Draaierigheid	6	5
Beven	3	3
Ernstige bijwerkingen		
Relaps	6	13*
Cholelithiasis	<1	<1
Revalidatietherapie noodzakelijk	<1	,2
Infectie van de urinewegen	<1	0
Depressie	<1	<1
Anafylactische reactie	<1	0
Overgevoeligheid	<1	0
Epileptische aanvallen	<1	<1
Borstkanker	<1	0
Anafylactoïde reactie	<1	0
Convulsie	<1	<1
Gastritis	<1	0
Cervicale dysplasie	<1	0
Alcoholvergiftiging	<1	<1
Hoofdlletsels	<1	<1
Brandwonden	<1	0

Tabel 15: ongewenste effecten tijdens de behandeling met natalizumab bij RRMS98

De behandeling met natalizumab werd in verband gebracht met Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML). PML is een opportunistische infectie die door het JC virus (John Cunningham virus) wordt veroorzaakt. De aandoening kan fataal zijn of ernstige invaliditeit veroorzaken. Dergelijke infecties zijn courant, maar blijven bij mensen met een gezond afweersysteem latent. Vóór de introductie van natalizumab werd PML in hoofdzaak vastgesteld bij patiënten met een ondermijnd afweersysteem, zoals HIV-patiënten, of bij personen die met immunosuppressiva werden behandeld. PML-symptomen zijn uiteenlopend, ze kunnen enkele dagen of weken evolueren, komen onder meer tot uiting door zwakte aan één zijde van het lichaam of door stunteligheid van de ledematen, gezichtsstoornissen, aantastingen van het denkvermogen, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen. De progressie van die stoornissen kan in enkele weken of maanden ernstige invaliditeit veroorzaken en zelfs tot de dood leiden. In een recent onderzoek kwam men tot de bevinding dat MS-patiënten die met natalizumab worden behandeld, afhankelijk van de duur van de kuur een heel grote kans lopen om PML te ontwikkelen wanneer ze eerder positief testten op het JCV-antilichaam en met immunosuppressiva werden behandeld⁹⁹.

Op 29 februari 2012 waren er 212 bevestigde gevallen van PML binnen de groep van 99.571 patiënten die met natalizumab werden behandeld (2,1 gevallen per 1000 patiënten). Een recente publicatie in *The New England Journal of Medicine*⁹⁹ stuurt die risiconiveaus voor patiënten met een positief JCV-antilichaam als volgt lichtjes bij:

- Geen eerdere immunosuppressiva en blootstelling gedurende 1 tot 24 maanden: 0,56 per 1.000 (95% CI 0,36 tot 0,83)
- Geen eerdere immunosuppressiva en blootstelling gedurende 25 tot 48 maanden: 4,6 per 1.000 (95% CI 3,7 tot 5,6)
- Eerdere immunosuppressiva en blootstelling gedurende 1 tot 24 maanden: 1,6 per 1.000 (95% CI 0,91 tot 2,6)
- Eerdere immunosuppressiva en blootstelling gedurende 25 tot 48 maanden: 11,1 per 1.000 (95% CI 8,3 tot 14,5)

Binnen deze context worden onder immunosuppressiva verschillende stoffen begrepen die off-label werden gebruikt ter behandeling van ernstige MS-opstoten, waaronder mitoxantrone, metotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil.

Daarom is het aangewezen dat patiënten die starten met natalizumab, worden getest op het **JCV-antilichaam**.

JCV-antilichaam.

De JCV-antilichaamtest bepaalt of een MS-patiënt werd blootgesteld aan het JC Virus; iemand met JCV-antilichamen loopt een verhoogd risico op PML. Bij een negatieve JCV-antilichaamtest is het risico op PML dan weer heel laag. In 2011 werd een commerciële test voor JCV-antilichamen geïntroduceerd; voordat een patiënt een behandeling met natalizumab start, wordt aangeraden om hem op JCV te testen. Die test dient tijdens de behandeling te worden herhaald om nieuwe infecties op te sporen. Deze test behoort nu tot de standaardcontrole voor aanvang van een behandeling met natalizumab en kan het risico op PML aanzienlijk doen afnemen. De test geeft niet aan of iemand al dan niet PML zal krijgen. Ze geeft enkel aanwijzingen over het relatieve risiconiveau van een patiënt. Op basis van die informatie kan dan worden beslist om de behandeling al dan niet voort te zetten. Patiënten die positief testen, moeten tijdens de behandeling met natalizumab van heel nabij worden gevolgd.

Tot november 2013 waren er 418 bevestigde gevallen van PML.¹⁰⁰ Afgaande op deze gegevens zijn de risico's op PML 1 op 10 000 als de patiënt JCV-negatief is. Als de patiënt JCV-positief is, zijn de risico's 1 op 1429 gedurende de eerste 2 jaar, 1 op 189 gedurende de maanden 25–48, en 1 op 164 gedurende de maanden 49–72. Als de patiënt JCV-positief is en voorheen ook immuunsuppressie vertoonde, zijn de kansen op PML 1 op 556 gedurende de eerste 2 jaar en 1 op 89 gedurende de volgende 25–48 maanden.

Geplande onderbreking van behandeling met natalizumab kan het risico op PML verminderen, maar er werden voorheen geen prospectieve gecontroleerde studies uitgevoerd waarin de effecten van onderbreking van behandeling met natalizumab werden onderzocht. RESTORE was een gerandomiseerde, gedeeltelijk placebo-gecontroleerde explorerende studie waarin de ziekte-activiteit van MS werd onderzocht tijdens een 24 weken durende onderbreking van behandeling met natalizumab.¹⁰¹ Ondanks gebruik van andere therapieën keerden door MRI bepaalde en klinische activiteit van MS terug tijdens onderbreking van natalizumab bij sommige patiënten die gedurende 1 jaar vrij van relaps waren geweest. Daarom blijkt stopzetting van natalizumab het risico op MS-relaps of MRI ziekte-activiteit te verhogen in vergelijking met voortzetting van natalizumab.

3.8.4 Overwegingen bij de verpleging

Hoewel natalizumab bijzonder effectief kan zijn, dienen een reeks voorzorgen te worden getroffen. De MS-verpleegkundige moet de patiënt adequaat kunnen adviseren en indien nodig voor of tijdens de behandeling op JVC-antilichamen laten testen.

Verder moet de patiënt worden ingelicht over mogelijke bijwerkingen die tussen de infusies kunnen optreden en moeten die bijwerkingen ook worden gemeld. Patiënten die behandeld worden met natalizumab, moeten samen met hun zorgverleners worden geïnformeerd over vroege tekenen en symptomen van PML (bv. progressieve zwakheid aan één zijde van het lichaam of stuntelige ledematen, gezichtsstoornissen, aantasting van het denkvermogen, het geheugen en de oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen, cognitieve of psychiatrische symptomen)³⁵.



Het vierwekelijks intraveneus toedienen van natalizumab toonde, vergeleken met een placebo, een significante activiteit tegen RRMS. Bovendien is de tolerantie doorgaans goed. Conform de EMA-indicatie wordt deze stof gebruikt bij snel ontwikkelende RRMS, of als eerstelijns ziekteremmer toegediend bij een actief ziektebeeld.

3.9 Mitoxantrone

3.9.1 Inleiding

Het immuunsuppressivum mitoxantrone werd ook onderzocht bij MS-patiënten. Anders dan in vele landen is het in de Verenigde Staten en in een aantal andere landen goedgekeurd als behandeling bij erger wordende RRMS, PRMS en SPMS, en kan het ook in andere settings worden gebruikt.

Mitoxantrone wordt doorgaans om de drie maanden intraveneus toegediend a rato van 12 mg/m² (Tabel 16)¹⁰².

Generische naam	Handelsnaam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Mitoxantrone	Novantrone, Generieken	IV	12 mg/m ²	Om de 3 maanden

Tabel 16: mitoxantrone voor MS

3.9.2 Doeltreffendheid

In een onderzoek bij patiënten met erger wordende RRMS of SPMS, remde mitoxantrone, anders dan de placebo, de progressie van de invaliditeit af¹⁰². Hoewel het primaire eindpunt van deze studie verschilde van dat van onderzoeken naar andere ziekteremmers, wees de schatting van het geannualiseerde aantal relapsen op een daling met 63% tijdens jaar 1, vergeleken met de placebo, en op een daling met 68% voor jaar 2 (daling met 66% tijdens de 2 jaren samen). Aan het einde van jaar 2 was meer dan de helft van de patiënten relapsvrij (57%), tegenover 37% van de patiënten die een placebo kregen¹⁰².

Andere kleinere studies bevestigden het effect van de behandeling bij deze populaties¹⁰³.

3.9.3 Ongewenste effecten

Tot 75% van de patiënten behandeld met mitoxantrone heeft last van misselijkheid en braken. Afgezien van beenmergsuppressie (leukopenie) wordt mitoxantrone ook in verband gebracht met veranderingen van de hartfunctie (congestief hartfalen, verlaagde ejectiefractie van de linkerhartkamer)¹⁰⁴. Daarom is het niet raadzaam om deze stof toe te dienen aan MS-patiënten met een ejectiefractie van de linkerhartkamer die kleiner is dan de ondergrens van de normale waarden¹⁰⁵. De patiënten dienen voor en tijdens de behandeling te worden gecontroleerd. Die controles nemen de vorm aan van een bepaling van LVEF en een ECG¹⁰⁵. Voor elke toediening van een dosis moet ook een volledige hematologische celtelling worden uitgevoerd.

De maximale gecumuleerde dosis toegediend aan MS-patiënten mag ook niet hoger zijn dan 140 mg/m² ¹⁰⁵; dit is het equivalent van net iets meer dan 11 doses volgens het aanbevolen schema (12 mg/m²), of 3 jaar behandeling.

Bij de opvolging van meer dan 800 MS-patiënten die met mitoxantrone waren behandeld, werd één congestief hartfalen gemeld; 5% van de patiënten vertoonde asymptomatische reducties van de linkerventrikelejectiefractie; bij 11 patiënten was dit persistent. Verder werden ook twee gevallen van leukemie met de behandeling in verband gebracht¹⁰⁶. Hierdoor en met name sinds de goedkeuring van fingolimod en natalizumab wordt mitoxantrone niet langer beschouwd als een 'eerstelijns therapie' voor RRMS.

3.9.4 Overwegingen bij de verpleging

Mitoxantrone is een immunosuppressivum. Voor de bereiding en toediening dienen de instructies te worden gevolgd die van toepassing zijn op cytotoxische chemotherapie¹⁰³. Artsen moeten onderlegd zijn in het gebruik van cytotoxische medicatie. Om het risico van cardiotoxiciteit te verminderen, dient mitoxantrone te worden toegediend als langzame IV infusie¹⁰³. Patiënten die misselijk worden en moeten braken, kunnen baat hebben bij de onmiddellijke toediening van anti-emetica; in sommige centra worden die preventief, vóór de eerste dosis toegediend. Zoals beschreven onder 3.9.3 moet de patiënt telkens voordat een dosis mitoxantrone wordt toegediend, een ECG ondergaan en moet een volledige hematologische celtelling worden uitgevoerd¹⁰³. Tijdens de infusie moet men ook waakzaam blijven voor tekenen van extravasatie, omdat dit in ernstige gevallen kan leiden tot weefselnecrose¹⁰³.



Mitoxantrone is een immunosuppressivum dat kan worden gebruikt voor RRMS, PRMS of wanneer de ernst van RRMS toeneemt. Wegens de toxiciteit van mitoxantrone voor het hart en het gevaar voor leukemie dient de behandelingsduur te worden beperkt tot 3 jaar.



Hoe zou u de MS-patiënt helpen om redelijke, realistische verwachtingen in de voorgestelde behandelingen te stellen?

De MS-patiënt moet begrijpen dat ziekteremmers het aantal relapsen met ongeveer een derde kunnen verminderen. Aanvallen zijn dus niet uitgesloten. Er bestaat geen enkele behandeling die voor alle patiënten werkzaam is; anderzijds valt de doeltreffendheid van het medicijn voor een specifiek individu ook moeilijk te voorspellen.

Ziekteremmers vergen een lange behandelingsduur en zijn niet meteen efficiënt. De MS-patiënt moet dit begrijpen. Dit moet ook tijdens iedere raadpleging worden herhaald. Ter verduidelijking kan de verpleegkundige ziekteremmers vergelijken met een investering op lange termijn – het rendement komt er pas na verloop van tijd.

MS-patiënten zijn vaak heel kwetsbaar en gaan op twijfelachtige websites op zoek naar een 'kuur'. Daarom dient u de patiënten 'evidence based' en accurate informatie te verstrekken over de behandelingsmogelijkheden en hen door te verwijzen naar kwaliteitsvolle websites.

3.10 Teriflunomide

3.10.1 Inleiding

Teriflunomide, een orale ziekteremmer, werd in augustus 2013 goedgekeurd voor de behandeling van RRMS. Het voorkomt dat deling van snel-delende cellen doorgaat in de DNA-replicatiefase van de celcyclus. Doordat T-lymfocyten snel-delende cellen zijn, worden ze beïnvloed door teriflunomide zodat er minder het CZS kunnen binnendringen om neuronen aan te vallen.

Generische naam	Handels-naam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Teriflunomide	Aubagio	Oraal	14 mg	Dagelijks

Tabel 17: teriflunomide voor MS

3.10.2 Doeltreffendheid

De resultaten van het TEMSO-onderzoek toonden een significante vermindering aan in geannualiseerd relapspercentage en aanhoudende accumulatie van invaliditeit met dagelijkse doses van zowel 7mg als 14 mg vs placebo.¹⁰⁷ Beide doses teriflunomide verminderden het jaarlijkse relapspercentage met ongeveer een derde in vergelijking met placebo. De hogere dosis (14 mg per dag) verminderde het risico op progressie van invaliditeit (aanhoudend gedurende 12 weken) met 30%.

Een tweede onderzoek, TOWER, toonde een significante vermindering aan in geannualiseerde relapspercentages en aanhoudende accumulatie van invaliditeit met de 14-mg dosis vs placebo.¹⁰⁸ De hogere dosis verminderde relapspercentages met 36% in vergelijking met placebo en verminderde het risico op progressie van invaliditeit (aanhoudend gedurende 12 weken) met 31,5%. De belangrijkste resultaten van deze twee onderzoeken zijn weergegeven in tabel 18.

Onderzoek	Dosering	Aantal relapsen op jaarbasis (%) [*] (%)	Patiënten zonder relaps gedurende 2 jaar (%)	Afname van de ziekte-progressie* (%)
TEMPO	14 mg oraal één keer per dag	31.5	57	30
TOWER	14 mg oraal één keer per dag	36	52	31.5

*vs placebo

Tabel 18: efficiency van teriflunomide bij RRMS^{107,1083}

Een derde fase 3-onderzoek, TENERE, vergeleek twee doses teriflunomide met interferon bèta 1a bij 324 mensen over een periode van twee jaar.¹⁰⁹ Teriflunomide vertoonde geen statistisch significante superioriteit over interferon in het verminderen van het risico op falen van de behandeling (het primaire samengestelde eindpunt van de studie). Bij een hogere dosis teriflunomide (14 mg) had 37,8% van de patiënten bevestigde relaps of permanente stopzetting van de behandeling over een periode van 2 jaar in vergelijking met 42,3% van de met interferon behandelde patiënten. Over het algemeen rapporteerden patiënten meer tevredenheid en minder vermoeidheid met teriflunomide dan met IFNβ-1a.

Onderzoek	Dosering	Tijd tot falen in week 48 (%)	Jaarlijkse relapse rate (%)
Teriflunomide	14 mg oraal één keer per dag	37	0.26
IFNβ-1a	44 µg SC 3 x wekelijks	33	0.22
P-value		NS	NS

Tabel 19: efficiency van teriflunomide vs IFNβ-1a IM

Het meest recent gerapporteerde fase 3-onderzoek "TOPIC" onderzocht het effect van teriflunomide versus placebo bij patiënten met eerste klinische symptomen van MS.¹¹⁰ De studie wees willekeurig 618 patiënten met CIS toe aan 7 mg of 14 mg oraal teriflunomide eenmaal daags of placebo. De gemiddelde duur van de blootstelling aan teriflunomide in TOPIC was ongeveer 16 maanden. De studie rapporteerde dat teriflunomide het risico op conversie naar klinisch uitgesproken MS bij patiënten met CIS significant verminderde. De resultaten tonen een vermindering van 37% vs placebo bij conversie naar klinisch uitgesproken MS (het primaire eindpunt) met de dosis van 7 mg en een vermindering van 43% met de dosis van 14 mg. Er was met beide doses ook een significante vermindering van 30% tot 35% in het belangrijkste secundaire eindpunt van nieuwe klinische relaps of laesie op MRI.

Samen met de resultaten van TEMPO en TOWER ondersteunen deze bevindingen vroeg en later tijdens het verloop van de ziekte het voordelige effect van teriflunomide bij patiënten met RRMS.

3.10.3 Ongewenste effecten

De meest voorkomende bijwerkingen die samengaan met behandeling omvatten verhoogde gehalten aan alanine aminotransferase, alopecia, diarree, influenza, misselijkheid en paresthesie. Teriflunomide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie, gebaseerd op postmarketing-rapporten van ernstig leverletsel, waaronder fataal leverfalen bij patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met leflunomide.

3.10.4 Overwegingen bij de verpleging

Waarschuwingen voor teriflunomide met betrekking tot gezondheid omvatten die van verhoogde leverenzymen en mogelijk hepatotoxiciteit en risico op teratogeniciteit. Daarom moeten er een aantal laboratoriumtests worden uitgevoerd vóór, en tijdens, behandeling.

Timeframe	Suggested parameters to monitor
Prior to initiation	CBC and LFTs (within 6 months prior to initiation) Measure blood pressure Screen for latent tuberculosis Pregnancy test
After initiation	Monthly LFTs for the first 6 months, then every 6 months thereafter CBC should be assessed if signs/symptoms of hematologic toxicity Monitor blood pressure periodically

CBC, complete blood count; LFT, liver function test.

Tabel 20: Safety monitoring guidelines for teriflunomide

Patiënten dienen te worden geadviseerd hun verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte te brengen als ze symptomen ervaren van leverproblemen (misselijkheid, braken, buikpijn, verlies van eetlust, vermoeidheid, gele verkleuring van de huid of oogwit, donkere urine), ernstige huidproblemen (roodheid of vervelling), infectie (koorts, moeheid, pijn over het hele lichaam, koude rillingen, misselijkheid, braken), of interstitiële longziekte (hoest, ademnood, met of zonder koorts).

Patiënten dienen ook te worden opgedragen de professionele zorgverlener op de hoogte te brengen als er symptomen van perifere neuropathie (gevoelloosheid en tintelend gevoel in handen en voeten die verschillen van symptomen van MS), nierproblemen (pijn in de zij), hoog kaliumgehalte (misselijkheid of gejaagde hartslag), of hoge BP optreden. Het is ook belangrijk dat patiënten hun professionele zorgverlener raadplegen alvorens nieuwe geneesmiddelen te nemen. Draag patiënten op zich tijdens en na de therapie niet te laten vaccineren met levende vaccins zonder eerst hun professionele zorgverlener te raadplegen.

Anticonceptie en zwangerschap

Op basis van gegevens uit dierstudies bestaat er een verhoogd risico op geboortefwijkingen wanneer tijdens de zwangerschap teriflunomide wordt genomen. De FDA categoriseert teriflunomide in zwangerschapsrisico categorie X. Teriflunomide blijft na stopzetting van de behandeling nog gedurende lange tijd in het bloed; dit risico kan dus nog tot twee jaar aanhouden. Vrouwen in de vruchtbare levensfase moeten vóór aanvang van de behandeling met het geneesmiddel een negatieve zwangerschapstest kunnen voorleggen. Ze moeten tijdens de behandeling en gedurende twee jaar na stopzetting van teriflunomide ook een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken.

Vrouwen die vermoeden dat ze zwanger zijn terwijl ze teriflunomide nemen of in de twee jaar na stopzetting van de behandeling, dienen onmiddellijk contact op te nemen met hun zorgverlener voor een zwangerschapstest. Als de test een zwangerschap bevestigt, kan het gehalte aan teriflunomide in het bloed snel worden verminderd tot veilige gehalten door bepaalde geneesmiddelen te nemen (cholestyramine of actieve kool). Vrouwen die zwanger willen worden dienen de inname van teriflunomide stop te zetten. De verwijdering van teriflunomide kan met de hoger beschreven geneesmiddelen worden versneld. Door een bloedtest kan worden bevestigd dat de teriflunomidegehalten laag genoeg zijn om veilig proberen zwanger te worden.

Mannen worden gewaarschuwd tijdens de behandeling geen kind te verwekken doordat teriflunomide kan worden overgedragen via het zaad en de mate van transvaginale absorptie onvoldoende gekarakteriseerd is. Daarom dienen alle personen die teriflunomide nemen een strikte anticonceptie toe te passen.

3.11 Dimethyl fumarate

3.11.1 Inleiding

Dimethylfumaraat (DMF) is de meest recent goedgekeurde orale ziekteremmer voor behandeling van relaps-vormen van MS. De aanvangsdosis van de ziekteremmer is 120 mg oraal tweemaal daags gedurende 7 dagen, die vervolgens wordt verhoogd tot 240 mg oraal tweemaal daags. Ziekteremmers hebben aangetoond doeltreffend te zijn als eerstelijsbehandeling en dienen als dusdanig te worden beschouwd bij de keuze van behandeling voor personen met RRMS. Een ziekteremmer wordt verondersteld op MS in te werken door diverse mogelijke mechanismen. Hij heeft aangetoond T-cel apoptose te induceren, mogelijk te beschermen tegen oxidatieve stress, adhesiemoleculen te inhiberen, en mogelijk de immuunrespons te verschuiven naar een Th-2 (helper T-cel) respons.

Generische naam	Handels-naam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Dimethyl fumarate	Tecfidera	Oraal	120 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen, dan 240 mg tweemaal dagelijks	Tweemaal dagelijks

Tabel 21: Dimethyl fumarate voor MS

3.11.2 Doeltreffendheid

De DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in RRMS) studie vergeleek ziekteremmer 240 mg tweemaal daags met placebo.¹¹¹ Er werd aan het primaire eindpunt van de studie voldaan, waarbij de verhouding aan patiënten die een relaps vertoonden tegen het einde of de 2 jaar 27% bedroeg voor de ziekteremmer en 46% voor placebo ($P < 0,001$). Daarnaast waren secundaire eindpunten van geannualiseerd relapspercentage en tijd tot progressie van invaliditeit significant. Het geannualiseerde relapspercentage was 0,17 voor de ziekteremmer en 0,36 voor placebo ($P < 0,001$), dat consistent is met een relatieve vermindering van 53% voor de groep die de ziekteremmer neemt, en bevestigde progressie van invaliditeit tijdens de 2 jaar durende studie was 16% voor de ziekteremmer en 27% voor placebo ($P = 0,005$). Verder waren MRI-metingen van nieuwe of toenemende T2-laesies en het aantal door gadolinium versterkte laesies significant verminderd met de ziekteremmer in vergelijking met placebo.

CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS) vergeleek ziekteremmer 240 mg tweemaal daags met placebo en voegde een open-label referentiecomparator van glatirameeracetaat 20 mg subcutaan eenmaal daags toe.¹¹² Het primaire eindpunt van geannualiseerd relapspercentage was significant lager voor ziekteremmer 0,22 tweemaal daags met 0,29 voor glatirameeracetaat, en 0,4 voor placebo, dat wijst op een relatieve vermindering van 44% voor dimethylfumaraat ($p < 0,001$), en 29% voor glatirameeracetaat ($p = 0,01$). ER was ook een significante vermindering in nieuwe of toenemende T2-laesies in alle behandelingsgroepen in vergelijking met placebo ($p < 0,001$ voor elke vergelijking). In tegenstelling tot de DEFINE-studie was er geen significant verschil in progressie van invaliditeit in vergelijking met placebo in CONFIRM.

Er werden geen head-to-head klinische onderzoeken uitgevoerd waarin een ziekteremmer met andere ziekteremmers werd vergeleken. Niettegenstaande voerden Hutchinson et al onlangs een meta-analyse uit met gemengde-behandeling vergelijkingen.¹¹³ Gemengde-behandeling vergelijkingen worden kenmerkend gebruikt zonder voldoende directe head-to-head vergelijkingen waardoor analyse over klinische onderzoeken mogelijk zou worden gemaakt. De onderzoekers analyseerden gegevens van 27 gerandomiseerde klinische onderzoeken van ziekteremmers met standaard door de FDA goedgekeurde doseringen en toonden aan dat ziekteremmer 240 mg tweemaal daags het geannualiseerde relapspercentage significant vermindert in vergelijking met placebo, IFN, glatirameeracetaat en teriflunomide. Er werd geen significant verschil vastgesteld bij vergelijking tussen ziekteremmer en fingolimod. Natalizumab was in deze meta-analyse superieur aan ziekteremmer in het verminderen van geannualiseerd relapspercentage.

3.11.3 Ongewenste effecten

De ziekteremmer kan opvliegers veroorzaken (bv. warmte, roodheid, jeuk en/of een brandend gevoel). 40% van de patiënt die een ziekteremmer namen rapporteerde opvliegers die meestal licht tot matig in ernst waren. Inname van ziekteremmers met voedsel kan opvliegers reduceren. Een ziekteremmer kan ook gastro-intestinale (GI) voorvallen veroorzaken (bv., misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en dyspepsie). De meest voorkomende GI-voorvallen die in klinische studies werden gerapporteerd waren: buikpijn (18% vs 10%), diarree (14% vs 11%), misselijkheid (12% vs 9%). De incidentie van bijwerkingen nam na verloop van tijd af. Ziekteremmer was niet geassocieerd met een verhoogd risico op maligniteit, ernstige infecties, of opportunistische infecties.

Er werd één geval van PML gerapporteerd bij een persoon die dimethylfumaraat had genomen.¹¹⁴ De persoon, die uiteindelijk overleed aan de gevolgen van complicaties van pneumonie, had gedurende meer dan vier jaar dimethylfumaraat genomen. Het is nog niet duidelijk of dimethylfumaraat rechtstreeks verantwoordelijk was of dat er andere factoren tot dit geval van PML hadden geleid. Biogen werkt samen met de regelgevende instanties om te verzekeren dat voorschrijfinformatie voor dimethylfumaraat de gepaste waarschuwingen omvat.

Adverse Reactions Reported for Tecfidera 240 mg BID at ≥2% Higher Incidence Than Placebo ¹	Tecfidera (n=769)	Placebo (n=771)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Lymphopenia	2%	<1%
GI Disorders		
Abdominal Pain	18%	10%
Diarrhea	14%	11%
Nausea	12%	9%
Vomiting	9%	5%
Dyspepsia	5%	3%
Vascular Disorders		
Flushing	40%	6%
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	8%	4%
Rash	8%	3%
Erythema	5%	1%
Investigations		
Albumin Urine Present	6%	4%
Aspartate Aminotransferase Increased	4%	2%

Table 22: ongewenste effecten tijdens de behandeling met dimethyl fumarate bij RRMS

3.11.4 Overwegingen bij de verpleging

Een volledige bloedtelling is aanbevolen vóór initiatie van een ziekteremmer en dient jaarlijks te worden herhaald voor veiligheidsopvolging. Indien klinisch geïndiceerd dienen additionele volledige bloedtellingen te worden uitgevoerd. Onthouding van dimethylfumaraat-therapie dient te worden overwogen wanneer de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt.¹¹⁵

Urine-analyse dient te worden uitgevoerd vóór aanvang van behandeling met een ziekteremmer, na 6 maanden behandeling, vervolgens elke 6 tot 12 maanden, en zoals klinisch geïndiceerd. Ook levertransaminasen dienen te worden gecontroleerd (binnen 6 maanden) vóór aanvang van de behandeling. Tijdens behandeling is evaluatie van transaminasen aanbevolen na 6 maanden behandeling, vervolgens elke 6 tot 12 maanden, en zoals klinisch geïndiceerd.¹¹⁵

Dimethylfumaraat kan worden ingenomen met of zonder voedsel; toediening met voedsel kan de incidentie van opvliegers echter verminderen. Capsules dienen volledig en intact te worden doorgeslikt en mogen niet worden verbrijzeld of gekauwd; de inhoud van een open capsule mag niet op voedsel worden gestrooid. Voorbehandeling met aspirine kan de incidentie en de ernst van opvliegers verminderen, maar deze methode is niet vermeld in de etikettering van het product.

Dimethylfumaraat is geclassificeerd in zwangerschaps categorie C; er werden geen nauwkeurige en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. In dierstudies werden problemen

vastgesteld met betrekking tot overleving, groei, seksuele ontwikkeling en gedragsneurologische functies. Alle vrouwelijke patiënten die behandeling met een ziekteremmer opstarten dienen daarom te worden ingelicht over het correcte gebruik van anticonceptie. Wanneer er een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met dimethylfumaraat, dient de patiënt te worden aangemoedigd zich te laten inschrijven in het *Tecfidera* zwangerschapsregister.¹¹⁵

3.12 Alemtuzumab

3.12.1 Inleiding

Alemtuzumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat in september 2013 werd goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten die RRMS hebben met actieve ziekte gedefinieerd door klinische of beeldvormingsonderzoeken. Alemtuzumab heeft een nieuw doseer- en toedieningsschema dat bestaat uit 2 jaarlijkse behandelingskuren. De eerste kuur wordt toegediend als een intraveneuze infusie over 5 opeenvolgende dagen en de tweede over 3 dagen 12 maanden later.

Generische naam	Handels-naam (-namen)	Toedieningswijze	Dosis	Frequentie van toediening
Alemtuzumab	Lemtrada	IV	12 mg/day for 5 days during the first course and for 3 days during the second course a year later.	Annual

Tabel 23: Alemtuzumab voor MS

3.12.2 Doeltreffendheid

In twee gerandomiseerde fase 3-studies werd behandeling met alemtuzumab vergeleken met subcutane toediening van hoge dosis interferon bèta-1a bij patiënten met RRMS die actieve ziekte hadden en nieuw waren voor behandeling (CARE-MS I) of een relaps vertoonden tijdens een vorige behandeling (CARE-MS II). In CARE-MS I was alemtuzumab significant doeltreffender dan interferon bèta-1a in het verminderen van geannualiseerde relapspercentages; het waargenomen verschil in het vertragen van progressie van invaliditeit bereikte geen statistische significantie.¹¹⁶ In CARE-MS II was alemtuzumab significant doeltreffender dan interferon bèta-1a in het verminderen van geannualiseerde relapspercentages en was accumulatie van invaliditeit significant vertraagd bij patiënten die alemtuzumab kregen vs interferon bèta-1a.¹¹⁷

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% CI)	P value
Relapse rate (%)	40	22	0.45 (0.32 – 0.63)	<0.0001
Relapse-free at 2 years (%)	59	78	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	11	8	0.70 (0.40 – 1.23)	Ns

Tabel 24: efficiency van alemtuzumab - CARE-MS I¹¹⁶

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% CI)	P value
Relapse rate (%)	51	35	0.51 (0.39 – 0.65)	<0.0001
Relapse-free at 2 years (%)	47	65	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	20	13	0.58 (0.38 – 0.87)	0.0098

Tabel 25: efficiency van alemtuzumab - CARE-MS II¹¹⁷

In een recente studie werd een subgroep van patiënten in CARE-MS II geëvalueerd die de meest actieve ziekte hadden — 2 of meer relapsen in het jaar voorafgaand aan randomisatie, en 1 of meer door gadolinium versterkte laesies bij aanvang.¹¹⁸ De resultaten toonden aan dat 24% van 101 moeilijk te behandelen patiënten die alemtuzumab kregen vrij van ziekte-activiteit waren aan het einde van 2 jaar (P =0,0002) in vergelijking met 0% van 42 even moeilijk te behandelen patiënten die interferon namen. Vrij van ziekte-activiteit was gedefinieerd als geen relaps, geen aanhoudende accumulatie van invaliditeit, zoals gemeten door de Expanded Disability Status Scale (EDSS), en geen nieuwe door gadolinium versterkte laesies of nieuwe of toenemende T2-hyperintense laesies. Daaruit blijkt dat alemtuzumab het meest geschikt is voor het behandelen van MS-patiënten.

3.12.3 Ongewenste effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van alemtuzumab zijn reacties op de plaats van de infusie, infecties (bovenste luchtwegen en urineweg), lymfopenie en leukopenie. Er kunnen ernstige auto-immune aandoeningen optreden bij patiënten die alemtuzumab krijgen, waaronder schildklieraandoeningen en immune trombocytopenie, die beide nauwkeurige opvolging en behandeling vereisen. Er is nu een allesomvattend risicomanagementprogramma opgesteld voor alle patiënten die worden behandeld met alemtuzumab om vroege detectie en behandeling van deze auto-immune voorvallen te verzekeren.

Zorgvuldige selectie van patiënten en gestructureerde opvolgprogramma's maken een effectief patiëntmanagement mogelijk, dat resulteert in een gunstig risico/baten profiel.

3.12.4 Overwegingen bij de verpleging

Verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van alle mogelijke bijwerkingen van alemtuzumab. Infecties en de ontwikkeling van andere auto-immuunziektes (schildklieraandoeningen, ITP, en mogelijk nefropathieën, waaronder de Goodpasture-ziekte) vormen de grootste uitdaging. Opvolging voor vroege detectie van deze mogelijke bijwerkingen is noodzakelijk en zal een belangrijke rol vormen voor de MS-verpleegkundige. Opvolging bestaat, onder andere, uit routine laboratoriumtests en voorlichting van de patiënt zodat bijwerkingen vroeg kunnen worden geïdentificeerd en behandeld voordat er significante complicaties optreden. Het onregelmatige toedieningsschema van alemtuzumab zou een uitdaging kunnen vormen voor MS-verpleegkundigen voor wat het aanmoedigen van patiënten betreft om communicatie en routine-opvolging te blijven voortzetten.¹¹⁹

3.13 Andere opkomende behandelingen

MS-therapie is een snel evoluerend domein. Er worden heel wat nieuwe producten ontwikkeld die in de toekomst in aanmerking kunnen komen voor klinisch gebruik. We hebben het onder meer over orale therapieën zoals laquinimod en siponimod¹²⁰, en over parenterale agentia zoals daclizumab en

ocrelizumab¹²¹. De meeste van die stoffen worden getest bij RRMS-patiënten; het is nog steeds wachten op een behandeling die het ziekteverloop bij progressieve MS kan beïnvloeden¹²¹.



3.14 Samenvatting

- Er bestaan een aantal ziekteremmers voor patiënten met RRMS, voor patiënten met KGS of voor patiënten met een milde activiteit van de ziekte. Verder zijn er ook therapieën voor een heel actief ziektebeeld en voor patiënten bij wie de eerstelijns therapie niet aansloeg.
- De meeste RRMS-patiënten zullen aanvankelijk worden behandeld met IFN β of glatirameer. Deze stoffen worden SC of IM geïnjecteerd. Het is de taak van de MS-verpleegkundige om de patiënten te leren hoe ze hun ziekteremmers, al dan niet met het gebruik van een auto-injector, zelf kunnen toedienen.
- In sommige landen gelden de orale agentia fingolimod en natalizumab als alternatieven voor IFN β of glatirameer bij RRMS; op andere plaatsen worden fingolimod en natalizumab gebruikt voor patiënten bij wie de ziekte ondanks eerstelijns therapie nog evolueert (bv. IFN β) of voor patiënten met heel actieve RRMS.
- SPMS-patiënten die relapsen blijven doormaken, werden behandeld met IFN β -1b. Sommige centra zullen de ziekteremmer niet wijzigen zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft. Mitoxantrone kan ook worden gebruikt bij SPMS, of PRMS, hoewel de behandeling wegens de toxiciteit op lange termijn in de tijd moet worden beperkt.
- Informeer de patiënten over mogelijke ongewenste effecten, vertel hen hoe ze de courantere bijwerkingen onder controle kunnen houden en wanneer ze specifieke bijwerkingen aan hun MS-centrum of eerstelijnszorgverstreker moeten melden.
- Iedere ziekteremmer heeft ook specifieke vereisten op het vlak van verdere opvolging en onderzoeken. Het is belangrijk om de patiënt daarvan op de hoogte te stellen, zodat de nodige stappen kunnen worden ondernomen.



Om over na te denken:

- Welke ziekteremmers gebruikt uw centrum voor MS-patiënten? Hoe meent u patiënten te kunnen helpen om hun ziekteremmers te gebruiken zoals voorgeschreven, en hoe zal u hen volledig informeren over de mogelijke voordelen van de behandeling en over de mogelijke bijwerkingen?
- Hoe kan de introductie van orale therapie uw rol t.o.v. de patiënten, vergeleken met patiënten die parenterale ziekteremmers krijgen, veranderen?

4 Behandeling van symptomen van MS

4.1 Leerdoelstellingen



Dit hoofdstuk behandelt het beheer van MS-symptomen. Nadat u dit heeft ingestudeerd, zult u op de volgende punten beter onderlegd zijn:

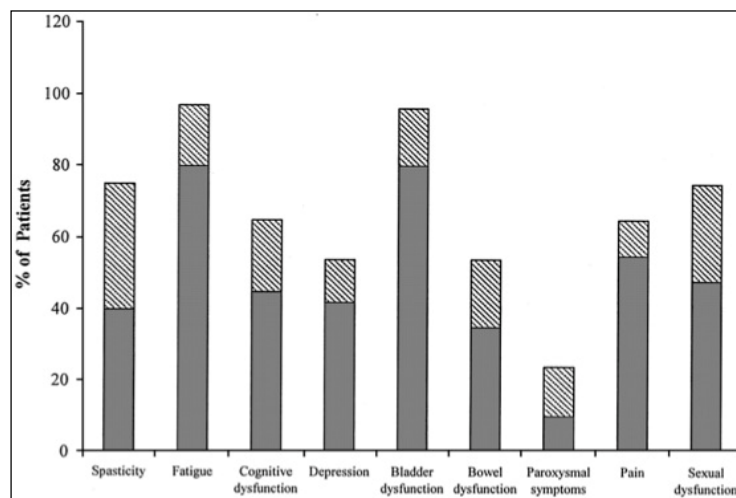
- Het samenvatten van de symptomen die MS-patiënten kunnen ervaren
- Aangeven hoe die symptomen worden behandeld.

4.2 Inleiding: het belang van symptoommanagement

Intro

MS-patiënten kunnen als gevolg van de progressie van de ziekte in het verleden af te rekenen krijgen met heel wat symptomen (Afbeelding 13)¹.

De kans bestaat dat de ziekteremmer niet volstaat om deze symptomen onder controle te houden. Om het symptoommanagement en de levenskwaliteit sneller te verbeteren, kan het zijn dat de behandeling bijkomend op het individu moet worden afgestemd². Een betere symptoombestrijding kan de levenskwaliteit van de patiënt in stand houden, hem toelaten om deel te nemen aan activiteiten in het dagelijkse leven en om aan het werk te blijven^{2,3}.



Afbeelding 13: symptomen van MS¹

Symptoommanagement speelt een belangrijke rol in de zorg van MS-patiënten; symptomen die niet worden behandeld, kunnen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn dagdagelijkse en zelfs professionele activiteiten in het gedrang brengen^{1,3}. Symptomen kunnen ook nieuwe symptomen doen ontstaan; vermoeidheid zal wellicht tot gevolg hebben dat de patiënt minder geneigd is om aan lichaamsbeweging te doen, wat dan weer kan leiden tot spasticiteit, constipatie en ook tot depressie¹. Blaasdisfunctie is een symptoom dat zich vaak voordoet bij MS-patiënten. Dit kan het slaappatroon

en als gevolg daarvan ook het cognitieve vermogen aantasten en de ernst van een depressie doen toenemen.

Het doorbreken van die zogenaamde 'symptoomcyclus' vergt een geïndividualiseerde aanpak die is gericht op de noden van de patiënt. Die aanpak kan bestaan uit toediening van medicatie en/of uit niet-farmacologische therapie en effectieve communicatie met de patiënt. De MS-verpleegkundige vormt dan ook een belangrijke schakel in het multidisciplinaire team (MDT) en kan er mee voor zorgen dat de noden van een individuele patiënt daadwerkelijk worden behandeld¹.



De MS-verpleegkundige vormt een belangrijke schakel binnen het MDT en kan er mee voor zorgen dat de noden van een individuele patiënt daadwerkelijk worden behandeld.

Om patiënten met MS-gerelateerde symptomen optimaal te kunnen bijstaan, dient de MS-verpleegkundige op de hoogte te zijn van de mogelijke behandelingsopties. In het geval van een farmacologische behandeling moet hij/zij kennis hebben van de baten van de therapie, van de gebruikelijke doseringen en van de mogelijke bijwerkingen.

In de volgende hoofdstukken komen een aantal gebruikelijke behandelingen aan bod voor symptomen die door MS-patiënten frequent worden gemeld.

4.3 Stappen

4.3.1 Achtergrond

Moelijkheden met stappen zijn een van de voornaamste tekenen die met MS¹²² in verband worden gebracht. Meer dan 75% van de MS-patiënten kampt met dit probleem^{122,123}. Patiënten met stapproblemen zijn aangewezen op allerlei hulpmiddelen, tot en met een rolstoel; dat kan hun dagelijkse leven erg bemoeilijken en hun levenskwaliteit zwaar aantasten¹²³⁻¹²⁵. De impact op de familie/verzorger van de patiënt is significant¹²⁶.



Stapproblemen zijn een van de voornaamste tekenen die met MS in verband worden gebracht

4.3.2 Management

Het management bestaat doorgaans uit revalidatie en het opnieuw aanleren van vaardigheden; ook spasticiteit krijgt binnen het management ruime aandacht⁸⁸. Bij de behandeling van spasticiteit wordt voornamelijk gewerkt op de spiertonus. Dit heeft echter geen invloed op de onderliggende stapproblematiek¹²³. In verder gevorderde stadia van MS kan de patiënt aangewezen zijn op een rolstoel of een scooter¹²⁷.

4.3.3 Fampridine

Fampridine is een nieuwe, door het EMEA goedgekeurde behandeling die bedoeld is voor RRMS- en SPMS-patiënten met stapproblemen. In twee klinische onderzoeken reageerden respectievelijk 35% en 43% van de patiënten op de behandeling^{128,129}. Bij deze patiënten steeg de stapssnelheid met zowat 25% (ongeveer 15,5 cm/seconde) over een afstand van 7,62 meter. Het tablet met verlengde afgifte wordt tweemaal per dag met een tussentijd van 12 uur ingenomen¹³⁰.

met stapproblemen

De efficiency van fampridine werd gemeten aan de hand van de 'Timed 25-foot Walk' (T25FW) test. De stapssnelheid van patiënten werd gemeten over een afstand van 25 voet, oftewel 7,62 meter. Patiënten die op minstens drie van de vier raadplegingen tijdens de behandeling sneller stapten dan patiënten die deze therapie niet volgden, werden omschreven als 'responder'^{128,129,131}. De resultaten van twee fase III-studies waren heel gelijklopend; het aandeel responders steeg met fampridine (34,8% t.o.v. 8,3% en 42,9% t.o.v. 9,3%, $p < 0,001$ in beide studies). De stapssnelheid van de responders steeg in beide studies met ongeveer 25%, wat neerkomt op zowat 15,5 cm/seconde. De MS Walking Scale-12 (MSWS-12) werd ook gebruikt om de respons van de patiënt te meten; de waarde die op deze schaal werd bekomen, lag ook hoger bij patiënten die met fampridine werden behandeld. Dit werd gecorreleerd met 'respons' zoals gedefinieerd door het T25FW primaire eindpunt.

Fampridine verbetert het signaaloverdrachtsvermogen van neuronen en daardoor de neurologische deficieten die samenhangen met demyelinisatie^{129,131,132}.

Fampridine verbetert

Fampridine is een 'kaliumkanaalblokker'^{131,132} die de duur van de Na⁺⁺-influx en dus het werkingspotentieel van de zenuwen verlengt, waardoor minder stroom nodig is om het zenuwsignaal over te brengen. Ook de calciuminflux aan de uiteinden van de zenuw neemt toe, zodat de signalen beter naar andere zenuwen of spieren kunnen worden overgebracht¹³¹.

Fampridine wordt ongewijzigd door de nieren uitgescheiden. Hoewel er geen risico werd gedocumenteerd van interacties met geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd, bestaat een risico op verhoogde waarden bij patiënten met nierproblemen. Fampridine mag niet worden toegediend aan patiënten met een creatinineklaring < 80 ml/min. Voordat oudere patiënten de behandeling starten, dient hun nierfunctie te worden getest¹³⁰.

Hoewel fampridine doorgaans goed wordt verdragen, sluit het werkingsmechanisme van dit product convulsies (aanvallen) niet uit. Er werden tijdens het gebruik van fampridine convulsies gemeld, met name dan tijdens vroege studies van hogere doses (bv. 20 mg). Klinische proeven konden de magnitude van het risico niet bepalen bij de inname van een dosis van 10 mg tweemaal daags van fampridine met vertraagde afgifte¹²⁸⁻¹³¹. Patiënten die eerder al convulsies doormaakten, mogen geen fampridine krijgen¹³⁰.

Doorgaans zijn de bijwerkingen van fampridine mild en verdwijnen ze zonder specifieke vorm van management. Als bijwerkingen werden gemeld: duizeligheid/evenwichtsstoornissen, tremor, slapeloosheid, angst, vermoeidheid, rugpijn en gastro-intestinale problemen (misselijkheid, braken, diarree, constipatie)¹²⁸⁻¹³¹.

Er werden geen zwangerschappen gemeld tijdens het gebruik van fampridine; onderzoek bij dieren maakte wel melding van effecten op de foetus. Het gebruik van fampridine tijdens de zwangerschap wordt afgeraden¹³⁰.

4.4 Spasticiteit

4.4.1 Achtergrond

Tot 75% van de MS-patiënten heeft te kampen met spasticiteit; welke spier is aangetast, hangt af van de locatie van de MS-laesies¹. Spasticiteit wordt in verband gebracht met een aantal bijkomende symptomen zoals pijn, darm- en blaasfunctie, en tast het vermogen van personen om hun dagelijkse activiteiten te blijven uitoefenen, aanzienlijk aan^{1,133}. Spasticiteit kan bij MS-patiënten spierzwakte compenseren. De behandeling kan dan ook zwakte 'aan het licht brengen'¹.

4.4.2 Management

Patiënten getroffen door spasticiteit kunnen geholpen worden met fysiotherapie en met zorgvuldig geplande oefeningen. Deze oefeningen moeten in samenspraak met de revalidatiediensten worden gepland; ze betreffen zowel de lenigheid, aerobe oefeningen en relaxatie^{1,134}.

Baclofen of tizanidine zijn doorgaans eerstelijns therapie^{1,2} ([Tabel 26](#)).

Stof	Dosis	Ongewenste effecten	Opmerkingen
Baclofen	Initiële dosis: 5 mg oraal 2-3 maal dagelijks. Titratie: niet meer dan om de 3 dagen Gebruikelijke effectieve dosis :20 mg 3 x dagelijks. Maximumdosis:100 mg tenzij de patiënt onder strikt medisch toezicht in het ziekenhuis staat ¹³⁵ . Het kan nodig zijn om de dosis op te voeren tot 200 mg dagelijks ¹ .	Vaakst voorkomende bijwerkingen bij het opstarten van de behandeling: Sedatie Sufheid Misselijkheid Minder frequent: Droge mond Duizeligheid Vermoeidheid Verwardheid Zelden: Paresthesie Depressie. Ook de drempelwaarde voor convulsies, met name bij epilepsiepatiënten, kan verlaagd zijn Exacerbatie van psychiatrische stoornissen is mogelijk; patiënten die eerder al psychiatrische aandoeningen hadden, moeten omzichtig worden behandeld en heel strikt worden gecontroleerd ¹³⁵	Misselijkheid kan worden voorkomen door de tabletten in te nemen met melk of voedsel Door gelijktijdig gebruik van antihypertensiva kan baclofen de effecten op de bloeddruk nog vergroten; dit product dient dus met de grootste omzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die voor hypertensie worden behandeld ¹³⁵
Tizanidine	3 of 4 maal dagelijks ¹ Initiële dosis: 1 mg of 2 mg bij het slapengaan (door het risico van sedatie); drie of vier maal dagelijks Titratie: niet meer dan per halve week afhankelijk van de respons. Maximumdosis: 12 mg (eenmalige dosis), en niet meer dan 32 mg dagelijks ^{1,136}	Sedatie Hypotensie Duizeligheid Vermoeidheid Misselijkheid en GI-problemen (constipatie). Eerder zeldzaam: hallucinaties en zwakte ^{1,136}	Meld de patiënten dat alcohol het sederende effect van tizanidine kan versterken. Bij patiënten die antihypertensiva gebruiken, is voorzichtigheid geboden omdat tizanidine de bloeddruk kan beïnvloeden. Wegens het weliswaar zeldzame risico van leverdisfunctie dienen patiënten vanaf doses boven 12 mg per dag voor en tijdens de behandeling leverfunctietests te ondergaan ¹³⁶ . Er werden gevallen van rebound hypertensie bij stopzetting van tizanidine gemeld. Voorzichtigheid is derhalve geboden ¹³⁶ .

Tabel 26: eerstelijns agentia gebruikt voor spasticiteit

Oraal ingenomen baclofen en tizanidine hebben dezelfde effecten op spasticiteit¹. Een systematische toetsing¹³⁷ omschreef de gegevens voor baclofen als beperkt; niettemin meldden een aantal studies verbeteringen op het vlak van de spasticiteit¹³⁷. Er werd ook aangetoond dat baclofen het bewegingsbereik en de frequentie van de spasmen en potentieel ook de gang verbetert. Er is echter geen enkel bewijs dat baclofen het functionele vermogen verbetert. Hoewel het bewijsmateriaal voor tizanidine werd omschreven als meer volledig, werd de efficiëntie omschreven als gelijkaardig. Sommige studies toonden een verbetering aan in de pendulumtest, op de spasticiteitsscore en op het vlak van tonus. Net als bij baclofen werd geen enkel effect op het functionele vermogen gedetecteerd¹³⁷. In een analyse van vergelijkende studies kon geen verschil tussen tizanidine en baclofen worden vastgesteld¹³⁷.

Voor niet-ambulante patiënten die niet reageren op baclofen of tizanidine, kan dantrolene worden overwogen ter behandeling van spasticiteit; de data zijn evenwel beperkt^{1,137}. De frequente ongewenste effecten (zwakheid en GI-symptomen) beperken de rol van dantrolene¹³⁷. Door het risico van een afwijkende leverfunctie moet deze regelmatig worden gecontroleerd¹. Ook diazepam kan worden gebruikt voor spasticiteit. Hoewel dit middel even doeltreffend is als baclofen en tizanidine, wordt het vaker in verband gebracht met bijwerkingen zoals sedatie en zwakheid¹³⁷. Patiënten die diazepam nemen, moeten worden gewezen op de sedatieve effecten; raad hen aan om de medicatie vlak voor het slapengaan in te nemen¹.

Nabiximol is een cannabisextract dat inwerkt op de cannabinoïde receptoren in de hersenen en het ruggenmerg. Het wordt gebruikt als aanvullende behandeling voor spasticiteit en spasmen bij patiënten die niet reageerden op andere beschikbare medicatie^{138,139}. Het is beschikbaar als orale spray. Nabiximol kan de volgende bijwerkingen hebben: duizeligheid, slaperigheid en een gevoel van lichtheid in het hoofd. Occasioneel kan de spray pijn in de mond veroorzaken. Daarom is het raadzaam de spray telkens op andere locaties te verstuiwen. Zowat de helft van de MS-patiënten zal reageren op nabiximol; pas na vier weken kan worden bepaald of iemand een 'responder' is. Vervolgens kan de dosis worden gecontroleerd door het aantal verstuiwingen per dag af te wisselen.

Combinatietherapie kan een oplossing zijn om het aantal doses van iedere stof en dus ook de mogelijke ernst van bijwerkingen zo laag mogelijk te houden¹. Omdat de medicijnen volgens verschillende schema's worden toegediend, kan de patiënt wel hulp nodig hebben bij het plannen van de medicatie.

Patiënten die niet langer reageren op orale medicatie of die de therapie niet verdragen, kunnen gebaat zijn bij intrathecale baclofen. De baclofenpomp is een chirurgisch ingebrachte programmeerbare pomp met katheter; de medicatie wordt rechtstreeks in de intrathecale ruimte gespoten, waar de vloeistof rond het ruggenmerg stroomt. De meesten ervaren de programmeerbare pomp niet als oncomfortabel of restrictief en vinden evenmin dat ze hun bewegingen belemmert. Na een testinjectie kan worden overgeschakeld op een pomp die de medicatie dan continu toedient¹. Onderzoek wees uit dat intrathecale baclofen stijfheid en spasmen, met name bilaterale beenspasticiteit verbeterde^{1,34}.

Abrupte stopzetting van intrathecale baclofen veroorzaakt ontweningsverschijnselen zoals hoge koorts, gewijzigde mentale toestand, overmatige rebound spasticiteit en spierstijfheid, wat in uitzonderlijke gevallen leidt tot rhabdomyolysis, falen van meerdere orgaansystemen en tot de dood. Wijs de patiënten en de zorgverstrekkers erop dat ze de geplande raadplegingen voor het bijvullen strikt moeten opvolgen. Deel hen eveneens de vroege symptomen van baclofenonthouding mee. Besteed speciale aandacht aan patiënten met een duidelijk risico (bv. ruggenmergletsels op T-6 of hoger, communicatiemoeilijkheden, geschiedenis van onthoudingssymptomen van orale of intrathecale baclofen).

Nadat studies de doeltreffendheid aantoonde van botulinetoxine bij patiënten na een hersenbloeding, werd deze stof gedurende vele jaren off-label gebruikt ter controle van spasticiteit bij MS-patiënten². Bepaalde formuleringen zijn in sommige landen goedgekeurd voor spasticiteit, of zelfs specifiek voor MS-gerelateerde spasticiteit². Behandeling met botulinetoxine wordt doorgaans beschouwd als reddingstherapie nadat de eerstelijns therapie faalde. Volgende ongewenste effecten werden gemeld: moeilijkheden bij het slikken, praten of ademen en vermoeidheid en zwakte – vooral dit laatste is bij MS-patiënten een uitgesproken probleem².

4.5 Vermoeidheid

4.5.1 Achtergrond

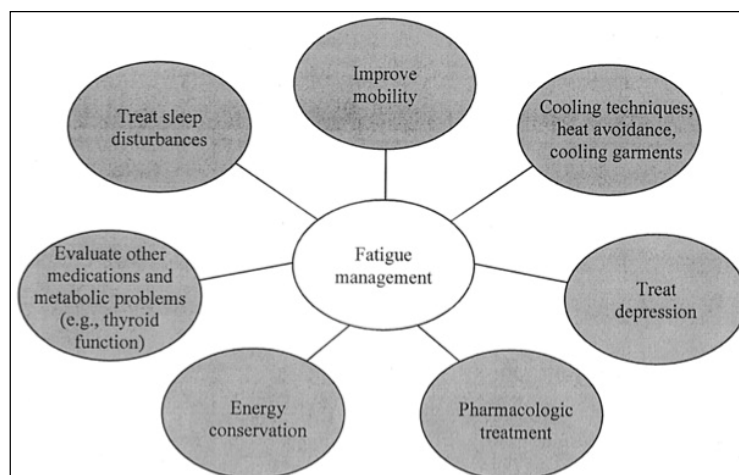
De meeste MS-patiënten krijgen te maken met vermoeidheid.¹ Dit symptoom tast de levenskwaliteit sterk aan en kan ook de professionele activiteit van de patiënt op de helling zetten^{139,140}. Zowat een derde van de MS-patiënten wijst vermoeidheid als hun voornaamste symptoom aan. Het kan andere symptomen zoals depressie, verlies van cognitieve functie veroorzaken of in ernst doen toenemen. Omdat vermoeidheid tevens gevolgen heeft voor de lichaamsbeweging, kan ook spierzwakte ontstaan.



Zowat een derde van de MS-patiënten wijst vermoeidheid als hun voornaamste symptoom aan. Het kan andere symptomen zoals depressie, verlies van cognitieve functie veroorzaken of in ernst doen toenemen. Omdat vermoeidheid tevens gevolgen heeft voor de lichaamsbeweging, kan ook spierzwakte ontstaan.

4.5.2 Management

Niet-farmacologische behandeling van vermoeidheid kan bestaan uit een afkoelend vest, een omgeving met airconditioning en koude douches of koude drank om de lichaamstemperatuur te doen dalen. Ook aerobe oefeningen en ergotherapie kunnen soelaas bieden aan patiënten die met vermoeidheid kampen (Afbeelding 14).



Afbeelding 14: vermoeidheidsmanagement¹

Vermoeidheid wordt farmacologisch behandeld met producten die het centrale zenuwstelsel stimuleren zoals methylfenidaat, modafinil, amantadine en dextroamfetamine, dat weliswaar niet in alle landen verkrijgbaar is¹ ([Tabel 27](#)).

Stof	Dosis	Ongewenste effecten	Opmerkingen
Amantadine	100 mg tweemaal per dag. Bij tolerantie kan een 'medicatiepauze' van 2 tot 3 weken worden ingelast om de therapeutische baten te verlengen ¹ .	Wordt doorgaans goed verdragen (<10% van de patiënten die deelnamen aan klinische studies, zetten de behandeling stop) Doorgaans mild: Levendige dromen Misselijkheid Hyperactiviteit Angst Slapeloosheid Constipatie Huiduitslag Minder frequente bijwerkingen: Hallucinaties ¹⁴	Gebruikelijke eerstelijns therapie
Modafinil	100-200 mg dagelijks (om slapeloosheid te voorkomen, dient de tweede dosis voor 14u te worden ingenomen)	Meestal goed verdragen. Meest frequent: Misselijkheid Constipatie Zenuwachtigheid Rusteloosheid Verlies van eetlust ¹ . Slapeloosheid is een mogelijke bijwerking, maar werd in de MS-onderzoeken niet gemeld ¹⁴¹ Tot de zeldzame, maar ernstige bijwerkingen worden huidreacties, psychische bijwerkingen en hypertensie gerekend ¹⁴¹	

Tabel 27: farmacologische behandeling van vermoeidheid

Geen van deze producten is goedgekeurd voor het management van vermoeidheid bij MS-patiënten^{1,141}; bijvoorbeeld methylfenidaat is geïndiceerd voor de behandeling van ADHD, modafinil voor excessieve slaperigheid bij patiënten met narcolepsie, terwijl amantadine gebruikt wordt ter preventie en behandeling van influenzasympptomen.

Amantadine is de meest gangbare eerstelijns therapie voor vermoeidheid^{141,142}. De effecten van amantadine werden in vier korte klinische proeven onderzocht; die gaven een verbetering van de vermoeidheid aan en wezen uit dat de patiënt amantadine boven placebo verkoos^{141,142}. Globaal genomen gaf 20% tot 40% van de MS-patiënten met matige vermoeidheid aan dat hun vermoeidheid met amantadine op korte tijd vermindert^{1,2,143}.

Drie grote onderzoeken wezen uit dat modafinil vermoeidheid doet afnemen¹⁴⁴⁻⁴⁶. Twee bijkomende studies konden echter geen verschil met placebo aantonen^{147,148}. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) stelde dat de risico-batenverhouding van modafinil enkel positief is voor narcolepsie¹⁴¹.

4.6 Blaasstoornissen

4.6.1 Achtergrond

Blaasdisfunctie is een vaak voorkomend probleem bij MS-patiënten^{1,149}. MS-laesies maken de blaasspier instabiel en veroorzaken problemen met de sluitspier, die op hun beurt kunnen leiden tot een overactieve blaas (vaak moeten plassen, incontinentie) of urineretentie^{1,150}. Een overactieve blaas/instabiliteit van de blaasspier geldt als de meer algemene aandoening, die door zowat 60% van de MS-patiënten wordt gemeld¹⁵⁰.

4.6.2 Beoordeling: rol van de MS-verpleegkundige

Schaamte of verlegenheid kunnen er de oorzaak van zijn dat patiënten het stilzwijgen bewaren over hun incontinentie- of andere blaasproblemen. Het is dus aan de MS-verpleegkundige om deze onderwerpen discreet en zorgzaam met de patiënt te bespreken. Eenvoudige vragen kunnen de patiënt helpen om openlijk en in vertrouwen over de symptomen te praten¹⁵¹.



Schaamte of verlegenheid kunnen er de oorzaak van zijn dat patiënten het stilzwijgen bewaren over hun incontinentie- of andere blaasproblemen.

4.6.3 Management

Het management van blaas- en darmproblemen vergt een stapsgewijze, globale en holistische benadering. Gedragstherapie en blaasoefeningen (bv. [Kegeloefeningen](#)) kunnen patiënten met een overactieve blaas tot op zekere hoogte helpen. De meeste patiënten zullen echter hun toevlucht moeten nemen tot anticholinergica zoals oxybutynine, tolterodine, solifenacin, trospium of tricyclische antidepressiva^{1,152}. Hoewel het nut van deze producten voor de behandeling van OAB werd aangetoond, is er minder informatie over het gebruik ervan bij MS-patiënten¹⁵². Uit een systematische overzichtsstudie blijkt dat slechts vijf onderzoeken werden gevoerd, waarvan er maar één meldt dat oxybutynine significante effecten heeft op de plasfrequentie¹⁵².

Typische bijwerkingen van anticholinergica zijn een droge mond, wazig zicht en constipatie¹. Er zijn aanwijzingen dat de typische anticholinerge symptomen minder vaak zouden optreden bij de recentere stoffen (bv. tolterodine, fesoterodine, darifenacin, trospium en solifenacin). Door de dosis aan te passen, kan men komen tot een aanvaardbaar compromis tussen doelmatigheid en tolerantie^{151,153}. De oudere antimuscarinica worden in verband gebracht met cognitieve veranderingen; deze bijwerking wordt met de recentere stoffen, met name trospium, minder vaak gemeld.

Kegeloefeningen

Zowel mannen als vrouwen die kampen met urinelekkage of met problemen aangaande darmcontrole kunnen gebaat zijn bij Kegeloefeningen. Kegeloefeningen hebben tot doel de spiertonus te verbeteren door de pubococcygeusspieren van de bekkenbodem te versterken. De Kegeloefeningen kunnen op iedere plaats en op ieder ogenblik worden gedaan. De meeste mensen geven er evenwel de voorkeur aan om ze zittend op een stoel of liggend uit te voeren. De meesten merken na 4-6 weken enige verbetering. Het klinische effect kan echter 3 maanden op zich laten wachten. Instructies voor

Kegeloefeningen¹⁵¹:

- Trek de bekkenbodemspier in of span ze op, net alsof u het plassen zou willen onderbreken
- Houd dit enkele seconden vol
- Ontspan en herhaal
- Herhaal deze oefeningen minstens 3 maal per dag, waarbij u de spier telkens 10 maal samentrekt

Patiënten die niet reageren op de eerstelijns therapie of die vaak infecties van de urinewegen krijgen, dienen te worden doorverwezen naar een uroloog¹. Voor patiënten die niet reageren op anticholinergica, kunnen andere behandelingsstrategieën worden overwogen, zoals [‘transcutane stimulatie van de tibiale zenuw’ \(PTNS/TPTNS\)](#). Hierdoor kan de OAB zonder de bijwerkingen

van anticholinergica op lange termijn onder controle worden gebracht. Deze ingreep wordt door sommige urologen uitgevoerd¹⁵⁴. Een onderzoek naar PTNS, waaraan 70 MS-patiënten deelnamen, toonde aan dat dagelijkse TPTNS-sessies over een periode van 3 maanden tot klinische beterschap leiden bij ruim 80% van de patiënten¹⁵⁵. De rol van deze therapie kan echter niet duidelijk worden omschreven. De studie vertoonde te veel zwakke plekken, waardoor het onmogelijk was om de precieze behandelingsintentie na te gaan.

'transcutane stimulatie van de tibiale zenuw' (PTNS/TPTNS)

PTNS (percutane stimulatie van de tibiale zenuw) bestaat erin een fijne naald in een zenuw net boven de enkel aan te brengen. Via de naald wordt een kleine stroomstoot overgebracht op de zenuwen die voor de blaascontrole verantwoordelijk zijn.

Patiënten met refractaire OAB, waaronder ook MS-patiënten¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ worden in toenemende mate en met gunstige resultaten¹⁵⁶ behandeld met **botulinetoxine**. Bij driekwart van de MS-patiënten die aan een studie deelnamen, werd beterschap vastgesteld. De helft van die patiënten meldde zelfs 'volledig succes' (volledig continent). Non-respons deed zich het vaakst voor bij patiënten met een gevorderde vorm van MS¹⁵⁹. Deze studie maakte dan wel geen melding van complicaties van de behandeling, maar mogelijke complicaties zijn pijn, infecties van de urinewegen en hematurie^{157,159}.

Botulinetoxine

OAB kan ook worden behandeld met botulinetoxine; de stof wordt aangelengd met een zoutoplossing en cytoscopisch in kleine hoeveelheden in de blaaspijp gespoten. De patiënt kan worden verdoofd, bijvoorbeeld door inhalatie van anesthetica zoals stikstofoxide. Ook moet de patiënt worden aangeleerd hoe hij zichzelf kan sonderen, omdat er nog een hoeveelheid urine in de blaas kan achterblijven.

Nachtelijke incontinentie en 's nachts vaak moeten plassen worden ervaren als twee van de meest hinderlijke aspecten van blaasproblemen. Voor de meeste MS-patiënten kunnen deze symptomen aanzienlijk worden verbeterd door vóór het slapengaan orale antimuscarinica in te nemen. Leveren die niet het gewenste resultaat op, dan kan desmopressine worden voorgeschreven. Hierdoor vermindert de hoeveelheid urine die de nieren 's nachts (het tijdstip waarop ze het actiefst zijn) produceren. De werkingsduur van desmopressine bedraagt 3-6 uur; indien het product strikt volgens de instructies wordt genomen, is het veilig. Desmopressine wordt doorgaans in de vorm van een spray ingenomen en kan ook overdag worden gebruikt. Wijs de gebruiker er in ieder geval op dat vochtretentie niet geheel ongevaarlijk is en dat hij het product beter niet meer dan één keer per dag gebruikt. Desmopressine mag niet worden voorgeschreven aan personen ouder dan 65.

Leer patiënten die vocht ophouden, eventueel aan hoe ze zichzelf kunnen sonderen. Er zijn aanwijzingen dat α -adrenerge antagonisten soelaas kunnen bieden^{1,149}.

4.7 Darmdisfunctie

4.7.1 Achtergrond

MS-patiënten met een gestoorde darmfunctie kunnen af te rekenen krijgen met constipatie, darmurgentie en fecale incontinentie. Losse stoelgang die niet wordt veroorzaakt door infecties of medicatie, is doorgaans het gevolg van fecale impactie of van blokkering van de stoelgang. De losse stoelgang lekt rond de impactie van hogerop in het spijsverteringskanaal weg. Constipatie geldt als het meest frequente darmsymptoom. De darmen bewegen niet frequent genoeg, onvoldoende of moeilijk.

4.7.2 Beoordeling: rol van de MS-verpleegkundige

Het management van darmdisfunctie begint bij een onderzoek door een ervaren medewerker uit de gezondheidszorg. Vervolgens moet op continue basis met het individu worden nagegaan op welke wijze zijn of haar specifieke noden het best kunnen worden aangepakt. Te weinig beweging, opzettelijk weinig drinken om incontinentieproblemen te voorkomen, het gebruik van anticholinergica voor blaassymptomen en een gebrekkig voedingspatroon zijn stuk voor stuk factoren die constipatie in de hand kunnen werken. Fecale incontinentie kan het gevolg zijn van een verminderd gevoel van het perineum en het rectum, een verminderde samendrukking van de sluitspier, faecolomen die een overbelasting en overflow van het rectum veroorzaken, of een combinatie van deze factoren.

4.7.3 Management

Een vezelrijke voeding, veel drinken, een regelmatig darmonderzoek en het gebruik van lavementen of laxativa gelden als algemene aanbevelingen met het oog op het management van darmdisfunctie bij MS. Er is echter weinig bewijs voorhanden dat deze aanbevelingen ook daadwerkelijk doeltreffend zijn¹⁶⁰. Wegens het gevaar van gewenning is het niet aangewezen om darmdisfunctie op lange termijn met medicatie te gaan behandelen. Een farmacologische behandeling kan echter niet altijd worden vermeden¹⁶¹.

Sacrale zenuwstimulatie werd toegepast als behandeling van fecale incontinentie¹⁶². Deze procedure werd niet systematisch onderzocht voor MS, maar kan voor sommige patiënten een aanzienlijke verbetering meebrengen.

4.8 Seksuele disfunctie

4.8.1 Achtergrond

Een normale seksuele functie veronderstelt een complexe reeks fysische en psychische factoren die bij chronische aandoeningen zoals MS gemakkelijk verstoord worden. Seksuele problemen zijn bijzonder ontredender en kunnen de levenskwaliteit van zowel de patiënt als zijn of haar partner verregaand aantasten¹⁶³. De meest voorkomende seksuele klacht van mannelijke MS-patiënten is erectiele disfunctie (ED); naar schatting 70% van de patiënten kampt met dit probleem^{164,165}.

4.8.2 Beoordeling: rol van de MS-verpleegkundige

Er bestaan verschillende manieren waarop de MS-verpleegkundige seksuele gezondheid en welzijn kan benaderen. Een eerste stap bestaat erin het onderwerp met een open vraag bespreekbaar te maken: *bijvoorbeeld* "Heel wat MS-patiënten ervaren seksuele functiestoornissen – heeft u problemen op dat vlak?". De patiënt kan die vraag aangrijpen om zijn of haar seksuele en persoonlijke relaties onmiddellijk te bespreken of er op een later tijdstip, wanneer hij/zij zich daar klaar voor voelt, op terugkomen. U kunt ook informatie geven over advies- en hulpcentra in de omgeving van de patiënt. Bied het individu en zijn/haar partner(s) de mogelijkheid om een seksuoloog op te zoeken voor advies over glijmiddelen en het gebruik van seksuele hulpmiddelen, alsook voor algemene informatie over seksuele relaties¹⁶⁶.

4.8.3 Management

Behandelingen voor seksuele disfunctie van mannelijke of vrouwelijke MS-patiënten zijn grosso modo dezelfde als voor de volledige populatie en worden verregaand bepaald door de etiologie van het probleem. Aan patiënten met ED kunnen orale fosfodiësterase 5 (PDE5) inhibitoren worden voorgeschreven. Er bestaan aanwijzingen over de doeltreffendheid van sildenafil in doses tot 100 mg voor beide geslachten; de gegevens over de doeltreffendheid van het middel bij mannen zijn wel

beter onderbouwd¹⁶⁷. Tadalafil biedt het voordeel dat het tot 36 uur werkzaam blijft; dit betekent minder planning en minder druk om seksuele betrekkingen volgens schema te hebben. Uit een Italiaanse studie bleek dat 78% van de mannen met MS goed reageert op doses van 10-20 mg tadalafil, met statistisch significante verbeteringen van de erectiefunctie en van de seksuele tevredenheidsscore¹⁶⁸.

Er bestaan topische glijmiddelen, gels en crèmes ter behandeling van vaginale droogte; het libido van met name vrouwen met lage androgene concentraties kan worden verhoogd met methyltestosteron of dehydroepiandrosterone¹⁶⁹. Door het profiel van de bijwerkingen is het langdurige gebruik van deze laatste categorie echter niet raadzaam.

Training van de bekkenbodemspieren, alleen of in combinatie met intravaginale neuromusculaire elektrostimulatie of transcutane stimulatie van de scheenbeenzenuw, heeft ook zijn bijdrage bewezen tot de verbetering van seksuele disfunctie bij vrouwen met MS.¹⁷⁰

De belangrijkste interventie is een open gesprek met de patiënt en hun partner, en indien gewenst en noodzakelijk doorverwijzing naar een gepaste specialist.

4.9 Depressie

4.9.1 Achtergrond

Op een bepaald ogenblik in hun leven kan meer dan de helft van de MS-patiënten te maken krijgen met een depressie¹. Depressie kan verband houden met de onderliggende ziekteprocessen, met de uitdaging om te leven met MS, met de ziekteremmers of met een combinatie daarvan¹.

4.9.2 Beoordeling: rol van de MS-verpleegkundige

De MS-patiënten moeten tijdens de regelmatige klinische raadplegingen worden onderzocht op depressie. Dring erop aan dat ze hun symptomen melden aan hun MS-verpleegkundige en/of hun behandelende arts¹. Er bestaan specifieke hulpmiddelen/schalen om depressie op te sporen en de ernst/noodzaak van behandeling in te schatten. Angst is een belangrijke factor die in aanmerking moet worden genomen. Dit is een indicator voor een mogelijke depressie. Het depressierisico is het hoogst gedurende de eerste 5 jaar na de diagnose. Studies toonden positieve correlaties aan tussen angstscores en depressiescores; dit wijst erop dat beide aandoeningen samengaan. Angst is volgens de onderzoeken ook prominent aanwezig rond de periode dat de diagnose MS wordt gesteld; dat is met name het geval bij vrouwen^{171,172}.



MS-patiënten moeten tijdens de regelmatige klinische raadplegingen worden onderzocht op depressie. Dring erop aan dat ze hun symptomen melden aan hun MS-verpleegkundige en/of hun behandelende arts.

4.9.3 Management

Start indien geïndiceerd met een farmacologische behandeling voor depressie. Die kan de vorm aannemen van SSRI of van tricyclische antidepressiva.

Ongewenste effecten van SSRI zijn verminderde eetlust, slaperigheid of slaapstoornissen, duizeligheid en tremor, misselijkheid, droge mond, constipatie, diarree, asthenie, toename van het lichaamsgewicht en seksuele disfunctie. Bij het opstarten van een SSRI-behandeling is er een kleine kans dat zich een maligne neurolepticasyndroom voordoet. Symptomen daarvan zijn onder meer hyperthermie en stijfheid, myoclonus en verwardheid.

Tricyclische antidepressiva worden in verband gebracht met bijwerkingen van anticholinergica, waaronder droge mond, verwijde pupillen, hyperpyrexie, urineretentie en constipatie. Andere mogelijke bijwerkingen zijn duizeligheid, zwakheid en angst/slapeloosheid.

4.10 Cognitie

4.10.1 Achtergrond

Bij ongeveer 45-65% van de MS-patiënten wordt een zekere mate van cognitieve achteruitgang vastgesteld¹⁷³. Deze achteruitgang kan in vroege stadia van de aandoening beginnen en neemt toe naarmate de ziekte vordert¹⁷⁴. De voornaamste symptomen van deze deficieten zijn concentratieproblemen, geestelijke uitputting en vermoeidheid, onlogische handelingen, leermoeilijkheden en geheugenproblemen.

4.10.2 Management

Er is geen goedgekeurde medicatie voor de behandeling van cognitieve deficieten bij MS. Gemeld werd dat het off-label gebruik van donepezil bij 69 MS-patiënten positieve effecten heeft; dit kon echter niet in een groter onderzoek worden bevestigd¹⁷⁵. Aangezien werd aangetoond dat de neurologische symptomen met memantine in ernst toenemen, werd een studie rond dit product vroegtijdig beëindigd¹⁷⁶. Kleinere studies toonden geen significante effecten van rivastigmine op cognitieve problemen bij MS-patiënten; dit wordt momenteel nader bekeken in het kader van een ruimer multicenteronderzoek bij 200 patiënten¹⁷⁷.

4.11 Pijn

4.11.1 Achtergrond

Meer MS-patiënten dan aanvankelijk gedacht voelen pijn¹; de recentste ramingen stellen dat ongeveer de helft van de patiënten een hele reeks symptomen vertoont¹⁷⁸ (Tabel 28). Het is voor mensen met MS vaak zeer moeilijk om hun pijn of ongemak te verwoorden of te lokaliseren.

Type	Voorbeelden en frequentie	Farmacologisch management
Acuut	Paroxysmale pijn	Anticonvulsiva
	Trigeminusneuralgie (1,9–3%)	Anticonvulsiva of antispasmodica
	Teken van Lhermitte (>25%)	Chirurgische procedures
	Dystonische spasmen (10–20%)	Antispasmodica
Chronisch	Lagerugpijn	Anticonvulsiva
	Dysesthetische pijn in de extremiteiten	Niet-steroidale ontstekingsremmers
	Spasmen, krampen (frequent)	Opioïde narcotica
	Complex regionaal pijnsyndroom (zeldzaam)	Zenuwblokkades, tricyclische antidepressiva

Tabel 28: pijnsyndromen bij multiple sclerose¹

Acute pijn bij MS kan naarmate de ziekte vordert, in ernst of frequentie toenemen. Afhankelijk van de aangetaste zenuw kan paroxysmale pijn overal optreden; [trigeminusneuralgie](#) kan zich voordoen bij 3% van de patiënten¹.

trigeminusneuralgie

Trigeminusneuralgie wordt gekenmerkt door een elektrische schok in het gezicht, die enkele seconden tot een minuut lang aanhoudt en de hele dag door herhaaldelijk wordt gevoeld. De oorzaak ervan is een abnormale signaaloverdracht in de aangezichtszenuw

4.11.2 Management

Heel wat behandelingen voor pijnbestrijding bij MS-patiënten zijn gebaseerd op klinische ervaring, veeleer dan op bevindingen van grootschalige klinische onderzoeken¹⁴² Op dit vlak wordt een groot aantal stoffen gebruikt (Tabel 29).

Stof	Courant gebruikt bij multiple sclerose*	Courante bijwerkingen
Anticonvulsiva		
Carbamazepine	Trigeminusneuralgie Teken van Lhermitte paroxysmale pijn‡	Smaakverandering Ataxie Beenmergdepressie Constipatie Diplopie Duizeligheid Dysartrie Gastro-intestinale problemen Hyponatriëmie Verminderde alertheid Sedatie
Lamotrigine	Trigeminusneuralgie	Ataxie Wazig zicht Diplopie Duizeligheid Hoofdpijn Slapeloosheid Prikkelbaarheid
Pregabaline	Centrale neuropathische pijn Paroxysmale pijn Trigeminusneuralgie	Wazig zicht en verlies van gezichtsscherpte Duizeligheid Draaierigheid Sufheid/vermoeidheid Stemmingswisselingen Ataxie/tremor Gastro-intestinale problemen ¹⁷⁹
Gabapentine	Centrale neuropathische pijn Teken van Lhermitte Paroxysmale pijn Trigeminusneuralgie	Ataxie Diplopie Vermoeidheid Gastro-intestinale problemen Nystagmus Sedatie Beven
Clonazepam	Paroxysmale pijn	Ataxie Duizeligheid Lethargie Sedatie

Tricyclische antidepressiva		
Amitriptyline	Centrale neuropathische pijn	Wazig zicht Constipatie Sufheid Droge mond Sedatie Urineretentie
Spierontspanner		
Baclofen	Pijnlijke tonische spasmen Trigeminusneuralgie	Duizeligheid Vermoeidheid Gastro-intestinale problemen Stuipen Sufheid van voorbijgaande aard Zwakheid
<p>* Bepaalde medicatie is niet in alle landen beschikbaar; niet noodzakelijk gebaseerd op gepubliceerde studies. ‡ Paroxysmale pijn betreft kortstondige, frequente en gestereotypeerde pijn die plots opduikt (cf. Tekenen van Lhermitte of paroxysmale bekkenpijn)</p>		

Tabel 29: frequent gebruikte geneesmiddelen voor de behandeling van pijnsyndromen bij MS¹⁷⁸

Anticonvulsiva vormen de eerstelijns therapie bij acute paroxysmale pijn; voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn carbamazepine, gabapentine, pregabaline, levetiracetam of lamotrigine¹⁸⁰.

Carbamazepine kan leukopenie, trombocytopenie en meer zeldzaam agranulocytose en anemie veroorzaken. Daarom wordt een hematologische celtelling voor aanvang van de behandeling doorgaans aangeraden¹⁸¹. Deel de patiënten ook mee dat ze alle tekenen of symptomen die wijzen op een infectie (bv. lever, keelpijn) of bloedingstoringen/huidreacties aan hun arts moeten melden¹⁷⁹. Wegens het gevaar voor leverfunctiestoornissen is het ook raadzaam om zowel de leverfunctie als de elektrolyten vóór aanvang van de behandeling te testen. Vermits carbamazepine ook ernstige hyponatriëmie kan veroorzaken, dienen deze tests ook tijdens de behandeling te worden uitgevoerd¹⁷⁹. Patiënten die worden behandeld met carbamazepine kunnen meer bijwerkingen ondervinden dan degenen die worden behandeld met gabapentine of lamotrigine. Om die reden zal de behandeling met eerstgenoemde stof ook vaker worden stopgezet¹⁷⁸.

Pregabaline is een goedgekeurde behandeling voor perifere en centrale neuropathische pijn. De gebruikelijke dosis bedraagt 150 mg per dag, verdeeld over twee of drie kleine doses. Ze kan na 3 tot 7 dagen worden opgevoerd tot 300 mg per dag en desnoods, na een bijkomend interval van 7 dagen, verder tot een maximale dosis van 600 mg per dag. De ongewenste effecten van pregabaline zijn vergelijkbaar met die van gabapentine. Bij MS-patiënten die worden behandeld met pregabaline moet grondig worden nagegaan of de visusproblemen bijwerkingen zijn van de behandeling, dan wel secundair moeten worden toegeschreven aan MS. Hoewel er geen vergelijkende studies werden verricht met MS-patiënten, dient er toch rekening mee te worden gehouden dat hogere doses gabapentine die worden gebruikt bij neuropathische pijn, bijwerkingen kunnen veroorzaken die frequenter of ernstiger zijn dan bij pregabaline.

levetiracetam of lamotrigine

Andere stoffen die worden gebruikt (hoewel ze niet goedgekeurd zijn voor neuropathische pijn) vertonen ook verschillende bijwerkingsprofielen. Levetiracetam wordt in verband gebracht met nasofaryngitis, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Daarnaast kan de patiënt ook af te rekenen krijgen met anorexia, stemmingswisselingen (depressie, angst, slapeloosheid en prikkelbaarheid), tremor, gastro-intestinale effecten en convulsies¹⁸². Doorgaans is het echter niet nodig om voorafgaand aan of tijdens de behandeling bloed- of leveronderzoeken uit te voeren. Ook lamotrigine kan worden geassocieerd met agressie of prikkelbaarheid, hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, huiduitslag en gastro-intestinale stoornissen¹⁸³.

De behandeling van neuropathische pijn bij MS-patiënten is een uiterst persoonlijke aangelegenheid¹; acute paroxysmale pijn kan een combinatietherapie vergen, terwijl pijn van de aangezichtszenuw behandeld kan worden met anticonvulsiva of antispasmodica zoals baclofen of misoprostol^{1,180,184}. Kleinschalige studies van de behandelingsmogelijkheden voor trigeminusneuralgie opperen dat de meeste patiënten baat kunnen hebben bij behandeling (carbamazepine, gabapentine, lamotrigine)¹⁷⁸. Tricyclische antidepressiva kunnen ook worden gebruikt voor neuropathische pijn, hoewel de bijwerkingen significant en uiteenlopend kunnen zijn (zie hoofdstuk *Depressie*)¹⁸⁵. Bij het uitblijven van een reactie op farmacotherapie kunnen heilkundige ingrepen of microvasculaire decompressie worden overwogen¹⁷⁸.

Algemeen werd aangenomen dat ongeveer 50% van de patiënten met neuropathisch pijnsyndroom reageert op eerstelijns therapie met anticonvulsiva. De respons verschilt echter sterk van patiënt tot patiënt en vereist continue controle en onderzoek¹⁷⁸.



Ongeveer 50% van de MS-patiënten reageert bij neuropathische pijnsyndromen op eerstelijns therapie met anticonvulsiva.

Het teken van Lhermitte is als een elektrische schok die doorheen het lichaam gaat en vaak langs de ruggengraat naar beneden loopt wanneer de patiënt het hoofd buigt¹. Dit kan zich voordoen bij een kwart tot een derde van de MS-patiënten. Hardnekkige gevallen kunnen chirurgisch worden behandeld¹.

Ook chronische neuropathische pijn komt vaak voor bij MS-patiënten. Net als bij acute neuropathische pijn gelden ook hier anticonvulsiva als de gebruikelijke eerstelijns therapie, aangevuld met NSAIDs, opioïden, tricyclische antidepressiva of zenuwblokkade^{1,180}. Dystonische spasmen kunnen zowel acute als chronische pijn veroorzaken. Antispasmodica (zie hoofdstuk 'spasticiteit') kunnen hier soelaas bieden.

Afhankelijk van de plaatselijke klinische praktijk kunnen patiënten met chronische pijn worden doorverwezen naar een gespecialiseerde pijnkliniek voor onderzoek en management. De behandelingen/therapieën die door de pijnklinieken worden aangeboden, verschillen. Niet alle centra hebben een specifieke pijnkliniek.

4.12 Rol van complementaire en alternatieve geneeswijzen

Complementaire en alternatieve geneeswijzen (CAG) zijn behandelingswijzen die niet op grote schaal worden gebruikt door orthodoxe beoefenaars van de gezondheidszorg. Complementair slaat op behandelingen die samen met de orthodoxe geneeskunde worden gebruikt. Alternatief betreft behandelingen die worden gebruikt in de plaats van de meer conventionele benaderingen.

Om vele redenen en vaak aanvullend op de conventionele behandeling maakt een tot twee derde van de MS-patiënten gebruik van complementaire en alternatieve geneeswijzen¹⁸⁶. Velen onder hen beweren baat te hebben bij die behandelingen, waaronder speciale diëten, omega-3 vetzuren en antioxidanta¹⁸⁶.

Naar deze stoffen werd weinig onderzoek verricht; sommige van de producten lijken evenwel te interageren met conventionele therapieën (sint-janskruid gecombineerd met orthodoxe SSRI kan het serotonine-shocksyndroom veroorzaken) (Tabel 21)¹⁸⁶. Bezorg de patiënten *evidence-based*

informatie over complementaire en alternatieve geneeswijzen, zodat zij met kennis van zaken een keuze kunnen maken. Meld hen dat ze hun MS-verpleegkundige of klinisch medicus op de hoogte stellen van eventuele complementaire therapieën, teneinde potentieel gevaarlijke interacties te voorkomen.

Patiënten rapporteren het meeste gebruik van complementaire en aanvullende geneeskunde (CAM) tijdens de overgang van matige naar ernstige verzwakking, bv. een vermindering van de maximale wandelafstand. In deze fase kunnen patiënten elke mogelijke behandeling voor de ziekte of de symptomen ervan uitproberen, terwijl patiënten in een gevorderde ziektefase zich vaak hebben neergelegd bij het feit dat ze lijden aan een ongeneeslijke ziekte.¹⁸⁷

In een recente studie werd aangetoond dat het meest voorkomende gebruik van CAM vitaminen/mineralen (89%, n = 24), niet-vitamine, niet-minerale, natuurlijke producten (NP) (44%, n = 12), relaxatietechnieken (33%, n = 9), en speciale diëten (30%, n = 8) was.¹⁸⁸



Een tot twee derde van de MS-patiënten maakt gebruik van complementaire en alternatieve geneeswijzen; moedig de patiënten aan om dit aan hun MS-verpleegkundige of klinisch medicus te melden.

Stof	Herkomst	Opmerkingen
Omega-3 vetzuren	Essentiële vetzuren die via de voeding moeten worden aangevoerd (bv. vlas, soja, vis en visoliën zoals makreel en zalm).	Een klinisch onderzoek opperde een trend naar een daling van de EDSS-scores, maar de studie vertoonde een groot aantal beperkingen. Lijkt veilig, met meldingen van beperkte verterings- en maag- en darmproblemen.
Vetzuur	Antioxidans en voedingssupplement.	Een kleine studie toonde een verbetering van de inflammatiemarkers bij MS-patiënten aan. Milde gastro-intestinale effecten en hoofdpijn zijn de meest frequente bijwerkingen.
Ginkgo biloba	Traditionele Chinese kruidenremedie.	Hoewel de geopperde gunstige effecten op de cognitie controversieel zijn, is er beperkt bewijs van een effect bij MS-patiënten. Wordt goed verdragen.
Ginseng	Traditionele Chinese kruidenremedie.	Zou vermoeidheid verminderen, hoewel de effecten op MS-patiënten niet zijn bewezen. Hoge doses kunnen bijwerkingen veroorzaken (hypertensie,

		zenuwachtigheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid).
Groene thee	Zou immunomodulerende effecten hebben	Weliswaar beperkte klinische studies voor MS-patiënten opgestart. Doorgaans goed verdragen; kankerstudies wezen uit dat hoge doses leverdisfunctie kunnen veroorzaken.
Vitamine D	Vitamine, geproduceerd in de huid door blootstelling aan UV-licht. Een lage waarde (zowel opname als serum) wordt door epidemiologische studies in verband gebracht met een verhoogde prevalentie van MS.	Er lopen momenteel klinische studies naar het effect op MS-patiënten. Sommige centra zijn voorstander van een supplement van 1000iu per dag, met name tijdens de wintermaanden.
Cannabis	Kan pijn en spasticiteit verminderen Het actieve bestanddeel, THC, kan als gecontroleerde stof in sommige landen beschikbaar zijn (bv. om de eetlust op te wekken bij AIDS-patiënten en als anti-emeticum bij kankerpatiënten)	Onderzocht in verschillende gerandomiseerde studies in het kader van MS-gerelateerde spasticiteit. Globaal genomen werd de behandeling goed verdragen; de patiënten meldden een verminderde spasticiteit, hoewel dit niet objectief kon worden bevestigd.
Sint-janskruid	Wordt een antidepressieve werking toegedicht; een meta-analyse meldde superioriteit t.o.v. een placebo en gelijkaardige effecten als conventionele antidepressiva ¹⁸⁹	Wordt doorgaans goed verdragen; kan wel lichtgevoeligheid veroorzaken en via cytochroom P450 ook interageren met andere medicatie.
Dieet	Er bestaan heel wat 'MS-diëten' die doorgaans de klemtoon leggen op een lage vetopname en/of het veelvuldig eten van vis.	De bewijzen hiervoor zijn beperkt; vergewis u ervan dat de geopperde diëten de globale nutritionele status niet negatief beïnvloeden.

Tabel 30: gebruikelijke complementaire en alternatieve geneeswijzen¹⁸⁶

Een op bewijs gebaseerde richtlijn met betrekking tot het gebruik van CAM bij MS werd onlangs gepubliceerd door de American Academy of Neurology.¹⁹⁰ De richtlijn richt zich op diverse problemen, waaronder het feit dat CAM-therapieën specifieke symptomen verlichten en relapsen of invaliditeit voorkomen; dat gebruik van CAM leidt tot verergering van MS of ernstige bijwerkingen

veroorzaakt; en dat gebruik van CAM interfereert met ziekteverhogende therapieën voor MS. Sommige van de aanbevelingen omvatten oraal cannabisextract voor symptomen zoals spasticiteit en pijn (waaronder centrale neuropathische pijn) (Niveau A).



4.13 Samenvatting

- Afgezien van ziekteremmers kunnen MS-patiënten nood hebben aan een behandeling die de courante en hinderlijke symptomen van de aandoening verlicht.
- Symptomen die onbehandeld blijven, verminderen de levenskwaliteit en hebben een aanzienlijke impact op het vermogen om de dagdagelijkse activiteiten te blijven uitoefenen.
- De behandelingsmogelijkheden voor symptoommanagement bij MS zijn vaak gebaseerd op klinische ervaring in plaats van op grote klinische proeven.
- Bij complexe aangelegenheden kan het aangewezen zijn om de patiënt door te verwijzen naar een andere specialist, bijvoorbeeld een uroloog in geval van blaasproblemen.

Symptomen	Behandeling		Overwegingen bij de verpleging
Vermoeidheid	<ul style="list-style-type: none"> • CZS-stimulerend (pemoline, modafinil) • Amantadine • Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), bv. fluoxetine 		<ul style="list-style-type: none"> • Kan rusteloosheid of slaapstoornissen veroorzaken • Help patiënten met het doseerschema, voer de dosis op
Blaasstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergica (bv. oxybutynine) • Antimuscarinica (bv. tolterodine) • α-Blockers (bv. terazosine) 		<ul style="list-style-type: none"> • Controleer op infectie van de urinewegen • Controleer retentie • Controleer vochtbalans • Volg het globale eliminatiepatroon op - overweeg bijkomende andere medicatie • Werk strategieën uit om bijwerkingen te voorkomen, bv. droge mond
Darmdisfunctie	Constipatie <ul style="list-style-type: none"> • Middelen om de stoelgang zachter te maken • Bulkvormen de agentia • Mini-lavementen • Stimulantia • Zetpillen 	Urgentie/diarree <ul style="list-style-type: none"> • Bulkvormende agentia • Anticholinergica • Antimuscarinica 	<ul style="list-style-type: none"> • Stel schema's voor darmtraining op; veel van deze middelen zijn niet geschikt voor langdurig gebruik • Overweeg wat de effecten zijn van de andere medicatie, bijvoorbeeld steroïden of antibiotica • Denk na over aspecten van de levensstijl • Moedig lichaamsbeweging aan • Verstrek voedingsadvies
Pijn	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, gabapentine, lamotrigine) • Tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline) 		<ul style="list-style-type: none"> • Kijk uit voor sedatie • Start met een lage dosis en voer die geleidelijk op • Volg de resultaten op; stuur de behandeling desgevallend bij;

	<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetine hydrochloride 	<p>ondersteunende maatregelen kunnen helpen</p>
Spasticiteit	<ul style="list-style-type: none"> • GABA antagonisten (orale of intrathecale baclofen) • α-Agonisten (tizanidine) • Anticonvulsiva (diazepan, clonazepam, gabapentine) • Botulinetoxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Hou bij de verdeling van de doses rekening met de handhaving van de therapeutische bloedwaarden • Voer de doses op (met name bij baclofen) • Let op sedatie of op cognitieve symptomen; kan een aanpassing van de dosering of de medicatie vergen • Combinatiebehandelingen kunnen helpen • Voor intrathecale baclofen dient een programmeerbare pomp chirurgisch te worden aangebracht
Depressie	<ul style="list-style-type: none"> • SSRIs en SNPIs (bv. fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalpram, duloxetine hydrochloride) • Tricyclische antidepressiva (bv. amitriptyline, nortriptyline) • Atypische antidepressiva (bv. venlafaxine, bupropion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bepaal het type en de ernst van de depressie • Ga na in hoeverre medicatie daar een rol in kan spelen (bv. met interferonen) • Beoordeel gezinssituatie/ondersteunend netwerk • Ga na of er zelfmoordrisico bestaat • Stuur aan op het gebruik van psychiatrische diensten • Meld de patiënt dat de effecten van de medicatie enkele weken kunnen uitblijven • Meld dat de medicatie niet plots mag worden stopgezet • Onderzoek de patiënt regelmatig opnieuw • Paroxetine kan 's ochtends of 's avonds worden ingenomen; kan angst helpen onderdrukken • Controleer de urinefunctie bij het gebruik van venlafaxine (kan vochtretentie veroorzaken)

Tabel 31: mogelijke therapieën voor symptoommanagement

- De MS-verpleegkundige moet oog hebben voor de symptomen die een patiënt kan doormaken en bereid zijn om te informeren naar mogelijk 'persoonlijke' symptomen die de patiënt misschien niet zo gemakkelijk zelf ter sprake brengt.
- Dat veronderstelt een vertrouwensrelatie met de patiënt en een grondige kennis van de verschillende behandelingsmogelijkheden.
- De kans bestaat dat de patiënt ook zijn toevlucht neemt tot complementaire en alternatieve behandelingen; het is belangrijk dat het MS-zorgteam daarvan op de hoogte wordt gesteld, zodat desgevallend gepast advies kan worden verstrekt.



Om over na te denken

- Hoe schat u de ernst van de symptomen van de MS-patiënt in en bepaalt u of een farmacologische interventie moet worden aangeraden?

- Welke strategieën past u toe om ervoor te zorgen dat uw patiënten al hun symptomen en de ernst daarvan melden?

- Welke factoren beïnvloeden uw keuze om de symptomen die met MS samenhangen, te gaan beheren?



Samenvatting van de module

- Het management van een acute relaps richt zich op het opstarten van een behandeling om de symptomen te bestrijden.
- De mogelijkheden die zich daarbij aandienen, zijn symptoommanagement of intraveneus of oraal toegediende hoge doses steroïden bij acute relapsen/exacerbaties.
- Er bestaan een aantal ziekteremmers voor RRMS-patiënten, voor patiënten met KGS of voor patiënten met een milde activiteit van de ziekte. Verder zijn er ook therapieën voor een heel actief ziektebeeld en voor patiënten bij wie de eerstelijns therapie niet aansloeg.
- De meeste RRMS-patiënten zullen aanvankelijk worden behandeld met IFN β of glatirameer. Deze stoffen worden SC of IM geïnjecteerd. Het is de taak van de MS-verpleegkundige om de patiënten te leren hoe ze hun ziekteremmers, al dan niet met het gebruik van een auto-injector, zelf kunnen injecteren.
- In sommige landen gelden de orale agentia fingolimod en natalizumab als alternatieven voor IFN β of glatirameer bij RRMS; op andere plaatsen worden fingolimod en natalizumab gebruikt voor patiënten bij wie de ziekte ondanks eerstelijns therapie (bv. IFN β) nog evolueert of voor patiënten met heel actieve RRMS.
- SPMS-patiënten met aanhoudende relapsen werden behandeld met IFN β -1b. Sommige centra zullen de bestaande ziekteremmers blijven gebruiken zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft. Mitoxantrone kan ook worden gebruikt bij SPMS of PRMS, hoewel de behandeling wegens de toxiciteit op lange termijn in de tijd moet worden beperkt.
- Informeer de patiënten over mogelijk ongewenste effecten, vertel hen hoe ze de meest frequente bijwerkingen onder controle kunnen houden en wanneer ze specifieke bijwerkingen aan hun MS-centrum of eerstelijnszorgverstrekkers moeten melden.
- Iedere ziekteremmer heeft specifieke vereisten op het vlak van verdere opvolging en onderzoeken. Het is belangrijk om de patiënt daarvan op de hoogte te stellen en op te volgen, zodat de nodige stappen kunnen worden ondernomen.
- Afgezien van hun behandeling met een ziekteremmer kunnen MS-patiënten ook nood hebben aan behandelingen om de courante en hinderlijke MS-symptomen te bestrijden.
- Symptomen die onbehandeld blijven, verminderen de levenskwaliteit en hebben een aanzienlijke impact op het vermogen om de dagdagelijkse activiteiten te blijven uitoefenen.
- De behandelingsmogelijkheden voor symptoommanagement bij MS zijn vaak veeleer gebaseerd op klinische ervaring in plaats van op grote klinische proeven.
- Bij complexe aangelegenheden is het aangewezen om de patiënt door te verwijzen naar een andere specialist, bijvoorbeeld een uroloog in geval van blaasproblemen.
- De MS-verpleegkundige moet oog hebben voor de symptomen die een patiënt kan doormaken en informeren naar mogelijk 'persoonlijke' symptomen die de patiënt misschien niet zo gemakkelijk zelf ter sprake zal brengen.
- Dat veronderstelt een vertrouwensrelatie met de patiënt en een grondige kennis van de verschillende behandelingsmogelijkheden.
- De kans bestaat dat de patiënt ook zijn toevlucht neemt tot complementaire en alternatieve behandelingen; het is belangrijk dat het MS-zorgteam daarvan op de hoogte wordt gesteld, zodat desgevallend gepast advies kan worden verstrekt.