

● **Farmacologische
behandelmethode
bij MS**



Multiple Sclerosis International Federation (MSIF)

De MSIF stelt zich ten doel wereldwijd een voortrekkersrol te vervullen in de strijd tegen MS. Zij zet zich in om de kwaliteit van leven van MS-patiënten te verbeteren en onderzoek naar de oorzaken en behandeling van MS te bevorderen door samenwerking op internationaal niveau tussen MS-verenigingen, de wetenschappelijke gemeenschap en andere belanghebbenden te stimuleren.

Onze doelen zijn:

- ondersteuning bieden aan de ontwikkeling van effectieve nationale MS- verenigingen
- de uitwisseling van kennis, ervaring en informatie omtrent MS bevorderen
- wereldwijd de belangen behartigen van mensen met MS
- internationale samenwerking in onderzoek naar de oorzaken, behandeling en genezing van MS stimuleren en bevorderen

Bezoek onze website op www.msif.org



Deze Nederlandse versie van *MS in Focus* editie 18 wordt u aangeboden door MS Nederland Kwaliteit van Zorg, een gezamenlijk project van MS Research, MSVN, MSweb en het Prinses Beatrix Fonds. De uitgave is financieel mogelijk gemaakt door Stichting MS Research.

www.msnerland.nl

Ontwerp en productie:

Cambridge Publishers Ltd, 275 Newmarket Road, Cambridge, CB5 8JE, Verenigd Koninkrijk, +44 (0)1223 477411, info@cpl.biz, www.cpl.biz

ISSN1478467x © MSIF

Redactie

Redacteur en projectleider

Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, afdeling Sociaal en Gezondheidsgerelateerd onderzoek, Italiaanse MS-vereniging, Genua, Italië.

Adjunct-hoofdredacteur

Lucy Summers, BA, MRRP, publicatiemanager, Multiple Sclerosis International Federation.

Redactieassistent

Silvia Traversa, MA, projectcoördinator, afdeling Sociaal en Gezondheidsgerelateerd Onderzoek, Italiaanse MS-vereniging, Genua, Italië.

Redactieleden

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, Ohio, Verenigde Staten.

Guy De Vos, bestuurslid van het Internationaal Comité voor mensen met MS, lid van de redactieraad van *MS Link*, Belgische MS-Liga.

Martha King, adjunct-hoofd periodieke publicaties, Amerikaanse MS-vereniging, Verenigde Staten.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, medisch directeur, Australische MS-vereniging, Australië.

Dorothea Cassidy Pfohl, BS, MSCN, MS-verpleegkundige, klinisch coördinator, Comprehensive MS Center van de afdeling Neurologie van de University of Pennsylvania Health System (UPHS), Verenigde Staten.

Pablo Villoslada, neuroloog, Multiple Sclerosis Center, afdeling Neurologie, Hospital Clinic Barcelona, Spanje.

Nicki Ward-Abel, lecturer-practitioner MS, Birmingham City University, Birmingham, Verenigd Koninkrijk.

Pavel Zlobin, vicevoorzitter afdeling Internationale Betrekkingen, Russische MS-vereniging.

Van de redactie



De redactie en ikzelf denken dat dit nummer van *MS in focus* van bijzonder belang is voor onze lezers, die het misschien zelfs al enige tijd hebben verwacht. In een beperkte ruimte slagen de auteurs – stuk voor stuk internationale deskundigen – er in een helder beeld te schetsen van de huidige stand van zaken wat betreft de farmacologische behandeling van MS.

Voordat ik aan dit bericht begon, heb ik nog eens enkele oude studieboeken over MS bekeken. Al snel bleek maar weer hoeveel er is veranderd sinds een jaar of twintig geleden. Ik kwam in een van die boeken het volgende citaat tegen, onder het kopje empirische behandelmethoden: "... als een behandeling uitermate succesvol blijkt, kunnen gecontroleerde onderzoeken achterwege blijven of van korte duur zijn". En in een ander boek: "De eerste tekenen en symptomen van MS verdwijnen relatief snel en volledig, ongeacht de manier waarop ze worden behandeld." Sinds deze beweringen werden gepubliceerd is er op het gebied van MS aanzienlijke vooruitgang geboekt, niet alleen wat betreft onze kennis van de ziekte maar ook in ons inzicht in de bijdrage van onderzoek naar farmacologische mogelijkheden.

In dit nummer van *MS in focus* lezen we hoe sommige mensen met MS inmiddels de mogelijkheid hebben – en de uitdaging aangaan – om verschillende medicaties te beoordelen op basis van hun bijwerkingen, dosering, risico's en voordelen. Voor anderen blijven de behandelingsmogelijkheden helaas beperkt. Dat heeft met verschillende factoren te maken, waaronder kosten en beschikbaarheid. Het feit dat er voor sommige mensen met MS farmacologische behandelingsopties bestaan, betekent dat deze mensen beter over hun ziekte en de dagelijkse behandeling daarvan geïnformeerd zullen moeten worden, alsmede over de laatste ontwikkelingen op onderzoeksgebied. Dit heeft geleid tot een verdere ontwikkeling van de relatie tussen de arts, de MS-verpleegkundige en de "patiënt". Meer dan ooit tevoren beschikken mensen met MS nu over de mogelijkheden om actief mee te beslissen over de behandelingskeuze.

Of u nu zorgprofessional bent of (familielid van) een persoon met MS – wij hopen dat u in dit nummer van *MS in focus* antwoorden vindt op uw vragen over de farmacologische behandeling van MS.

Wij zien uit naar uw reactie.

Michele Messmer Uccelli, Editor

Mededeling van de redactie

De inhoud van *MS in focus* is gebaseerd op kennis en ervaring uit het beroepsveld. De redacteurs en auteurs streven ernaar informatie te verstrekken die op het moment van publicatie relevant en actueel is. De hier verkondigde opvattingen en meningen zijn niet noodzakelijkerwijs die van de MSIF. De informatie in *MS in focus* is niet bedoeld ter vervanging van adviezen, voorschriften of aanbevelingen van artsen of andere zorgprofessionals. Voor specifieke, persoonlijke informatie dient u uw zorgverlener te raadplegen. De MSIF verleent geen goedkeuring of ondersteuning aan specifieke producten of diensten en beveelt deze niet aan, maar geeft informatie om mensen te helpen zelfstandig besluiten te nemen.

Inhoud

Farmacologische behandelmethoden bij MS - Inleiding	4
Immunomodulerende behandeling van MS	8
Immunosuppressiva tegen MS	12
Farmacologische behandelmethoden voor symptomen van MS	16
De behandeling van een schub	20
Veiligheid bij klinisch onderzoek naar nieuwe farmacologische behandelmethoden	21
Toegang tot behandeling wereldwijd	22
De keuze van medicatie: twee gezichtspunten	24
Antwoorden op uw vragen	26
Verklarende woordenlijst	27

NB.: In dit nummer wordt steeds de officiële medische naam van geneesmiddelen gebruikt en niet de "merknaam" of handelsnaam, ook al is die wellicht beter bekend. Dergelijke namen zijn immers niet overal ter wereld hetzelfde.

In het volgende nummer van of *MS in focus* gaan we in op actuele ontwikkelingen rond het thema vermoeidheid. De vorige keer dat we hierover publiceerden was in 2003. Vragen en brieven kunt u sturen naar michele@aism.it of, per post, naar de Italiaanse MS-vereniging, Via Operai 40, Genua 16149, Italië, ter attentie van Michele Messmer Uccelli.

Farmacologische behandelmethoden bij MS - Inleiding

Christian Confavreux, MD, hoogleraar Neurologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, Frankrijk

MS wordt al sinds lange tijd als een auto-immuunziekte beschouwd, ofwel een ziekte waarbij het immuunsysteem (het natuurlijke verdedigingssysteem tegen lichaamsvreemde stoffen) van de patiënt niet meer goed functioneert en het lichaam zelf aanvalt. In het geval van MS is dat het centraal zenuwstelsel. Het is dan ook niet verwonderlijk dat immunosuppressiva, toen deze middelen halverwege de jaren zestig van de vorige eeuw beschikbaar kwamen, onmiddellijk werden voorgeschreven voor de preventie van schubs en progressie van MS. Immunosuppressiva kunnen het immuunsysteem inderdaad in meer of mindere mate afremmen.

In de daaropvolgende decennia werden mensen met MS in sommige landen met dergelijke geneesmiddelen behandeld – met name azathioprine, methotrexaat en cyclofosfamide. De klinische werkzaamheid bleek in de meeste gevallen echter verre van overtuigend. Daarnaast waren de veiligheid en verdraagbaarheid voor veel artsen een bron van zorg. Daar komt bij dat dergelijke behandelmethoden nooit in zorgvuldig opgezette *randomised controlled* trials (gerandomiseerde onderzoeken met een controlegroep, ofwel RTC's) zijn beoordeeld. Hun werkzaamheid is dus nooit daadwerkelijk aangetoond.

Belangrijke keerpunten

Het eerste keerpunt in de behandeling van MS werd in 1993 bereikt, met de publicatie van de resultaten van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra naar interferon- β -1b bij relapsing-remitting MS (RRMS). Dit leidde tot goedkeuring van het eerste geneesmiddel met aantoonbare werkzaamheid tegen RRMS. In de daaropvolgende jaren werden ook intramusculair interferon- β -1a, glatirameer-acetaat en subcutaan interferon- β -1a op de markt gebracht voor de behandeling van MS. Al deze middelen grijpen aan op het functioneren van het immuunsysteem: vandaar de naam "immunomodatoren". Ze worden wereldwijd nog altijd op grote schaal gebruikt en worden

gewoonlijk aangeduid als eerstelijns ziektebeloop beïnvloedende therapieën voor MS. Deze middelen worden niet alleen gebruikt voor de behandeling van actieve RRMS maar ook, met uitzondering van subcutaan interferon- β -1a, voor de behandeling van de eerste neurologische verschijnselen die wijzen op MS (een "klinisch geïsoleerd syndroom", ofwel CIS). Ook worden ze gebruikt, met uitzondering van intramusculair interferon- β -1a en glatirameer-acetaat, voor de behandeling van secundair progressieve MS (SPMS) waarbij nog schubs optreden. Geen van deze middelen is goedgekeurd voor de behandeling van SPMS zonder schubs of voor primair progressieve MS (PPMS).

Er was aanvankelijk veel discussie over de vraag welke van de eerstelijnsbehandelingen voor beïnvloeding van het ziektebeloop de meest effectieve is. Sinds de voltooiing van onderzoeken waarin de verschillende behandelingen vergeleken worden, is er in brede kring consensus dat de werkzaamheid van die be-

Neutraliserende antilichamen

(ontleend aan www.mstrust.org.uk, de website van de Britse MS Trust)

Antilichamen worden aangemaakt door het immuunsysteem, als onderdeel van de reactie op lichaamsvreemde elementen zoals bacteriën en virussen. Antilichamen zijn eiwitten die zich hechten aan het oppervlak van een lichaamsvreemd element en zo het lichaam helpen om deze te vernietigen.

Het is bekend dat sommige mensen met MS antilichamen ontwikkelen tegen interferon- β en natalizumab. Deze stoffen worden neutraliserende antilichamen genoemd, aangezien ze de werkzaamheid van deze geneesmiddelen verminderen. Op langere termijn kan dat betekenen dat mensen die interferon- β of natalizumab gebruiken, daar minder profijt van hebben en uiteindelijk weer evenveel schubs hebben als in de periode voordat ze met deze middelen begonnen.

Nadelen van zelf-injecteerbare geneesmiddelen:

- worden toegediend door middel van een subcutane of intramusculaire injectie
- hoge toedieningsfrequentie (dagelijks of wekelijks)
- op de injectieplek kunnen zich ongewenste bijwerkingen voordoen
- bij sommige mensen kunnen bijwerkingen optreden, in de vorm van vermoeidheid of griepachtige verschijnselen
- deze middelen moeten lange tijd continu worden gebruikt
- enkele uitzonderingen daargelaten zijn eerstelijnsbehandelingen om het ziektebeloop te beïnvloeden niet zinvol voor mensen met MS bij wie de ziekte zeer actief is met schubs en snel opeenvolgende nieuwe of groeiende laesies op MRI-scans én snel verergerende invaliditeit



handelingen onderling vergelijkbaar is. Een mogelijke uitzondering is intramusculair interferon- β -1a, dat volgens sommige onderzoekers minder werkzaam is, al biedt het wel de voordelen dat het minder vaak toegediend hoeft te worden (wekelijks in plaats van dagelijks) en lagere productie van neutraliserende antilichamen die ervoor zorgen dat het middel minder goed werkt (vorige bladzijde).

Over het algemeen verminderen eerstelijnsbehandelingen voor beïnvloeding van het ziektebeloop het aantal schubs met 30 procent en de MRI-activiteit, in de vorm van nieuwe of vergrote hersenlaesies, met 60 procent. Hun langetermijneffect op onomkeerbare verergering van de met MS gepaard gaande klachten en progressieve atrofie van het hersenweefsel is nog niet duidelijk. Bovendien zijn deze middelen ook qua verdraagbaarheid en aanvaardbaarheid om meerdere redenen verre van ideaal (zie het kader hierboven).



Een radioloog en neuroloog bekijken een MRI-scan om vast te stellen of er nieuwe laesies in de hersenen zijn ontstaan.

Het tweede keerpunt in de ontwikkeling van eerstelijnsbehandelingen voor beïnvloeding van het ziektebeloop van MS werd in 2006 bereikt, met de publicatie van de resultaten van twee studies naar een monokonaal antilichaam, natalizumab. Het derde keerpunt zagen we in 2010, toen voor het eerst een oraal medicijn voor MS beschikbaar kwam. Zie voor nadere informatie over deze beide behandelmethoden het artikel over immunomodulerende middelen (p. 8-11).

In de loop van de jaren zijn er verschillende klinische onderzoeken geweest naar geneesmiddelen die de verschijnselen van MS – vermoeidheid, pijn, cognitieve stoornissen etc. – zouden moeten verminderen. Over het geheel genomen is het bewijs van hun werkzaamheid niet bijzonder overtuigend, al is er de afgelopen jaren wel wat vooruitgang geboekt. Zie pp. 16-19 voor meer informatie over de behandeling van MS-verschijnselen.

Uitgangspunten – hoe de beschikbare behandelmethoden te gebruiken?

Gezien het feit dat er geen medicijn voorhanden is dat MS kan genezen en er regelmatig nieuwe therapieën worden goedgekeurd, wordt de vraag wel of niet behandelen en zo ja, hoe te behandelen, steeds complexer van aard. Bij het besluit omtrent behandeling dienen de volgende aspecten in overweging te worden genomen:

- MS is normaal gesproken niet levensbedreigend. De ziekte manifesteert zich veelal voor het eerst bij

twintigers en dertigers. De therapeutische interventie dient daarom in eerste instantie de persoon met MS te beschermen tegen complicaties op de middellange en lange termijn, en wel zodanig dat de arts de patiënt wel behandelt, maar geen schade toebrengt.

- Zowel het algehele beloop van MS als de prognose wisselt zeer sterk van persoon tot persoon en kan uiteenlopen van uitgesproken goedaardige en zelfs asymptomatische gevallen tot foudroyante gevallen met een zeer sterke progressie. Het is momenteel nog niet mogelijk om voor individuele gevallen een betrouwbare en exacte prognose te geven, zeker niet in het beginstadium van de ziekte.

- Van bestaande goedgekeurde geneesmiddelen is aangetoond dat zij het aantal schubs kunnen verminderen. Dat zij ook invaliditeit op de lange termijn kunnen voorkomen, is echter niet aangetoond. Dit wordt ook gezien in het natuurlijk beloop van MS: namelijk dat schubs slechts een marginaal effect hebben op de verergering van invaliditeit op langere termijn. Daarom zijn schubs, en niet de progressie, een indicatie voor behandeling met de geneesmiddelen tegen MS die momenteel verkrijgbaar zijn.

- Er is wel een duidelijk verband tussen de voordelen en de risico's van deze geneesmiddelen: hun werkzaamheid is namelijk recht evenredig met de toxiciteit. De huidige eerstelijnsbehandeling bestaat uit therapieën met beperkte werkzaamheid wat betreft de activiteit van de ziekte, amper enig effect op de progressie maar met uitstekende veiligheidskenmerken op de lange termijn.

Dit geldt voor interferonen en voor glatirameer-aceetaat. Veel artsen vullen dit lijstje aan met azathioprine en methotrexaat, hoewel beide middelen om de bovenstaande redenen niet officieel zijn goedgekeurd voor de behandeling van MS. Ze worden echter nog wel gebruikt op basis van klinische ervaringen.

De tweedelijnsbehandeling bestaat uit middelen met een duidelijk effect op de ziekteactiviteit, een mogelijk (maar vooralsnog niet aangetoond) effect op de progressie, goede verdraagbaarheid bij toediening via een infuus, maar met een zorgwekkend veiligheidsprofiel. Een van deze middelen is natalizumab, dat gepaard gaat met het risico op progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML – zie p. 11 voor nadere informatie).

De derdelijnsbehandeling bestaat uit middelen waarvan het werkzaamheidsprofiel mogelijk vergelijkbaar

is met dan van natalizumab, maar die lager scoren wat betreft verdraagbaarheid en risicospectrum. Dit geldt voor mitoxantron en cyclofosfamide.

- In algemene zin wordt bij MS aanbevolen medicijnen niet gecombineerd te gebruiken, vanwege het ontbreken van bewijs omtrent de veiligheid en werkzaamheid daarvan. Het advies is dan ook een monotherapie te volgen (ofwel één geneesmiddel per behandeling). Deze aanpak is echter in strijd met de gebruikelijke behandeling bij andere chronische auto-immuunziekten, transplantaties, infecties en kwaadaardige tumoren.

- Hoe minder actief de ziekte, hoe groter de rol van bijkomstige factoren in het besluitvormingsproces. Dit zijn onder meer leeftijd, kinderwens, aanvaardbaarheid van continue behandeling, frequente injecties, belastende bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren van de arts en de persoon met MS.

Criteria in de besluitvorming

Met inachtneming van al deze overwegingen zijn er verschillende criteria die de arts leiden bij het nemen van een besluit. De meeste daarvan zijn verwerkt in de officiële aanbevelingen binnen de gezondheidszorg.

Ziekteactiviteit: de therapeutische ingreep wordt per persoon afgestemd. Als er het afgelopen jaar een of meerdere schubs zijn geweest (of twee of meer schubs in de afgelopen twee jaar) wordt normaal gesproken een eerstelijnsbehandeling overwogen. Bij een hogere ziekteactiviteit heeft natalizumab meestal de voorkeur. Gaat het om een meer agressieve vorm van MS, dan kan de arts mitoxantron voorstellen, hoewel in eerste instantie vaak gebruik gemaakt wordt van natalizumab en mitoxantron bewaard wordt voor mensen die natalizumab niet blijken te verdragen.

Ziektebeloop: alle momenteel erkende behandelmethoden bij MS worden aanbevolen voor de relapsing-remitting-fase van de ziekte, de meeste voor klinisch geïsoleerde syndromen, enkele voor de secundair progressieve fase waarbij nog schubs optreden, maar niet één voor de primair progressieve fase.

Duur van de ziekte: met name personen met actieve RRMS komen in aanmerking voor behandeling. Op grond echter van de resultaten van verschillende studies is in bepaalde landen de tendens ontstaan om mensen met MS al in de allereerste klinische periode



Een neuroloog en een MS-verpleegkundige bespreken de behandelingsmogelijkheden voor een persoon met MS.

te behandelen. Die neiging is nog sterker als het een persoon betreft bij wie het risico op verdere schubs, op basis van een sterk verdacht MRI-beeld, extra groot is. Het blijkt inderdaad zinvol om in een proces dat uiteindelijk chronisch en progressief is, vroegtijdig met behandeling te beginnen.

Daar staat tegenover dat in een aanzienlijk aantal gevallen waarbij behandeling of een reeks behandelingen is voorgeschreven, de ziekte minder actief wordt of juist overgaat in secundaire progressie en de persoon met MS de behandeling niet langer voort wil zetten. In dit soort gevallen wordt de behandeling gestaakt – in ieder geval tijdelijk.

Eerdere behandelingen: de keuze van medicijnen voor mensen die nog niet eerder voor MS zijn behandeld gaat in principe uit van de bovenstaande richtlijnen. De situatie is echter complexer als iemand al eerder is behandeld. Als de behandeling wel aanslaat maar slecht wordt verdragen, wordt logischerwijs overgeschakeld op een andere behandeling met hetzelfde werkzaamheidsprofiel. Wanneer de behandeling niet aanslaat, dan wordt een escalatiestrategie voorgesteld – bijvoorbeeld een overstap van interferon- β op natalizumab. Daarbij moet er wel rekening mee worden gehouden dat met het gebruik van effectievere therapie ook het risico kan op bijwerkingen toeneemt. Is de ziekte zeer actief, dan kan juist de omgekeerde strategie worden gevolgd: inductie gevolgd door een onderhoudsbehandeling. Dit is

zelfs verplicht bij behandeling met geneesmiddelen als mitoxantron en, tot op zekere hoogte, cyclofosfamide, waarvan een bepaalde cumulatieve dosis niet mag worden overschreden. Deze strategie kan echter ook worden overwogen na een langdurige effectieve behandeling met bijvoorbeeld natalizumab.

Toekomstige ontwikkelingen

Er is een grote hoeveelheid op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde informatie die kan bijdragen aan een onderbouwde keuze uit de medicijnen die momenteel verkrijgbaar zijn. In de geschiedenis van de behandeling van MS zullen de afgelopen paar jaar als een mijlpaal te boek komen te staan, dankzij de opvallende verbetering die is bereikt in het verminderen van het aantal schubs.

De schaduwzijde van die ontwikkeling is echter dat het aantal bijwerking van de medicijnen zijn toegenomen. Als het gaat om een betere balans tussen werkzaamheid en veiligheid is er dan ook zeker ruimte voor verbetering. Bovendien blijft de voornaamste behoefte bij MS – de behandeling van klinische progressie – nog altijd onvervuld. Dit geldt dan ook als de “nieuwe mijlpaal” in de behandeling van MS die bereikt moet worden.

Op dit moment is er een grote toename in de diversiteit van MS-behandelingen. Er verschijnen allerlei nieuwe en veelbelovende producten op de markt, elk met zijn eigen kenmerken qua werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, gebruiksgemak en toedieningswijze. Een actueel voorbeeld is fingolimod, een oraal immunosuppressivum dat sinds 2010 in enkele landen mag worden gebruikt (zie pagina 11).

Hoe het ook zij, nieuwe of binnenkort te introduceren middelen tegen MS zijn niet bedoeld om bestaande middelen te vervangen. Mensen met MS van wie de toestand dankzij hun huidige therapie stabiel is, wordt zelfs afgeraden over te stappen op een nieuw geneesmiddel. Bij een dergelijke overstap moeten immers tal van aspecten in overweging worden genomen, zoals de voordelen en risico's en de levenswijze van de betreffende persoon.

Naarmate er meer behandelingsmogelijkheden voor MS beschikbaar komen, wordt ook de keuze voor een bepaald medicijn complexer. Het is duidelijk dat de behandeling van MS niet alleen door snelle ontwikkelingen, maar ook door snelle verbeteringen wordt gekenmerkt.

Immunomodulerende behandeling van MS

Michael Hutchinson, neuroloog, St Vincent's University Hospital en Newman Clinical Research Professor, University College Dublin (Ierland)

Het immuunsysteem en MS

Sinds 1993 zijn voor de behandeling van MS veel op-eenvolgende nieuwe behandelingen onder de noemer immunomodulerende therapieën (IMT, ook wel ziektebeloop beïnvloedende behandelingen (DMT) genoemd). Deze behandelingen zijn gericht op preventie van de invaliditeit die deze ziekte kan veroorzaken. MS wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, ofwel als aandoening van de normale immunologische mechanismen waar B- en T-cellen en antilichamen bij betrokken zijn, die resulteert in een aanval op een deel van de myeline of de myelineproducerende cel (de oligodendrocyt). Immunomodulerende therapieën beïnvloeden de routes in de ontstekingsprocessen van MS. De hoop is dat zij op die manier de schade aan de hersenen en het ruggenmerg kunnen beperken.

Hoewel de precieze oorzaken van MS niet bekend zijn, lijkt het toenemende succes van immunomodulerende therapieën in de behandeling van de aandoening het beeld te bevestigen dat een stoornis van het immuunsysteem ten grondslag ligt aan MS. De schade die ontstekingen aan myeline of oligodendrocyten veroorzaken resulteert in focale demyeliniserende plaques, ofwel laesies. Demyelinisatie-aanvallen kunnen leiden tot een "schubs" als de laesie zich in een strategisch gebied van het CZS bevindt. Dergelijke klinische schubs, die zich uiten in de vorm van symptomen als dubbel zien, gevoelsverlies, instabiliteit of zwakte, herstellen doorgaans spontaan binnen enkele weken of maanden. De meest voorkomende vorm van MS, relapsing-remitting

MS (RRMS), wordt gekenmerkt door herhaalde schubs. Hoewel de neurologische schade aanvankelijk meestal goed herstelt, leiden de herhaalde aanvallen tot beschadiging van de zenuwen in het hersenweefsel en daarmee tot permanente invaliditeit. Het toenemende verlies van zenuwvezels leidt uiteindelijk tot de secundair progressieve vorm van MS (SPMS). Bij circa 15 procent van de mensen met MS heeft de ziekte een traag progressief beloop zonder significante schubs, ofwel primair progressieve MS (PPMS).

Inflammatoire aanvallen kunnen zich ook voordoen in de "stille delen" van de hersenen. Geschat wordt dat voor iedere aanval die resulteert in een laesie die tot klachten leidt, er acht tot tien laesies zijn in stille gebieden die alleen op een MRI-scan kunnen worden aangetoond.

Doel van de behandeling met IMT

Behandeling met IMT heeft in eerste instantie tot doel de aanvallen van het immuunsysteem te beperken en op die manier de ontstekingen die letsel aan myeline in het CZS veroorzaken, te onderdrukken. Met het voorkomen van aanvallen – zowel symptomatische schubs als stille laesies – wordt beoogd de mate van invaliditeit en progressie naar SPMS te voorkomen of op zijn minst te vertragen. Aangezien er momenteel geen zinvolle behandeling voor SPMS bestaat, is het van belang de initiële ontstekingsfase van RRMS te beperken.

Wat zijn IMT?

De meest voorgeschreven IMT (zie de tabel linksonder)

Immunomodulerende geneesmiddelen voor MS		
Generieke naam	Dosering	Toediening
interferon- β -1b	8 miljoen internationale units	subcutane injectie, iedere twee dagen
interferon- β -1a	30 microgram	intramusculaire injectie, wekelijks
interferon- β -1a	22 microgram of 44 microgram	subcutane injectie, drie maal per week
glatirameer-acetaat	20 milligram	subcutane injectie, dagelijks
natalizumab	300 milligram	intraveneus infuus, iedere vier weken
fingolimod	0,5 milligram	tablet, oraal, dagelijks

zijn de interferonen en glatirameer-acetaat, gevolgd door natalizumab. De afgelopen vijf jaar is uit een aantal studies gebleken dat nieuwe orale therapieën zoals fingolimod goed werken tegen RRMS. Geneesmiddelen die momenteel worden onderzocht en die de komende vijf jaar mogelijk beschikbaar komen zijn onder meer fumeraten, alemtuzumab, daclizumab, laquinimod, rituximab en ocrelizumab. Er wordt wereldwijd intensief gewerkt aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor RRMS. Dit onderzoek weerspiegelt zowel ons verbeterde inzicht in het ziekteproces van MS als de noodzaak de aanzienlijke last van deze ziekte te verlichten.

Eerstelijns IMT

Dit betreft de volgende middelen: interferon- β -1b, interferon- β -1a en glatirameer-acetaat. Van al deze geneesmiddelen, die inmiddels zo'n vijftien jaar beschikbaar zijn, is in gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken aangetoond dat ze de schubs met circa 30 procent terugdringen en in veel gevallen ook de progressie van de ziekte op de korte termijn tegengaan. Deze effecten zijn bescheiden, maar het veiligheidsprofiel van deze middelen op de lang termijn is gunstig. De resultaten van verschillende vergelijkende studies lijken erop te wijzen dat β -interferonen in een hogere toedieningsfrequentie de schubs beter bestrijden dan in een lagere frequentie. Andere onderzoeken waarin glatirameer werd vergeleken met β -interferonen leverden een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel op.

Hoe wordt bepaald met welke IMT wordt begonnen?

Als de neuroloog een persoon met MS voorstelt een eerstelijns IMT te gebruiken, vindt er doorgaans een uitvoerig gesprek plaats tussen de arts en de persoon met MS. In sommige landen neemt er ook een MS-verpleegkundige aan dit gesprek deel. De persoon met MS moet weten dat het gaat om een preventieve behandeling, dat er bijwerkingen kunnen optreden en dat hij of zij zich door de behandeling niet beter gaat voelen en ook niet minder last zal krijgen van symptomen of invaliditeit uit eerdere schubs.

Idealiter ontvangt de persoon met MS een informatiepakket, adressen van informatieve websites en de contactgegevens van de landelijke MS-vereniging (indien van toepassing) en keert hij of zij na een week of twee terug voor een vervolgesprek. Tijdens dat tweede gesprek moet aandacht worden besteed aan de voorkeuren van de persoon met MS, de injectiefrequentie en de bijwerkingen. Op basis van de beoordeling van de ernst van MS kan de neuroloog een specifiek type IMT



aanbevelen, maar de persoon met MS zal hoe dan ook moeten instemmen met de behandeling. Zijn of haar voorkeur geeft de doorslag.

Mensen die dit "ideale" proces doorlopen blijken de therapie trouwer te volgen. Therapietrouw is een uitermate belangrijk aspect van de behandeling, maar kan in het gedrang komen als de behandeling om regelmatige injecties vraagt of bijwerkingen heeft, of wanneer de persoon met MS geen verbetering ervaart van zijn of haar MS-symptomen, zoals vermoeidheid. In dit soort gevallen kan het zinvol zijn de therapietrouw te bevorderen met steun van de neuroloog, de MS-verpleegkundige en andere middelen (zoals een door de farmaceut gesponsord ondersteuningsprogramma).

Bijwerkingen

Griepachtige verschijnselen. Een veelvoorkomend probleem met alle β -interferonen is dat ze gedurende 12 tot 24 uur na de injectie hardnekkige griepachtige verschijnselen kunnen veroorzaken. Bij veel mensen neemt dit effect na vier tot zes weken van injecties af, maar bij sommige mensen houdt het aan en kan het ook niet met paracetamol worden bestreden. Deze laatste groep kan besluiten over te stappen op glatirameer-acetaat of om een hoge injectiefrequentie terug te brengen tot wekelijkse injecties (bij interferon- β -1a). Ook kan ervoor worden gekozen de dosis geleidelijk op te voeren.

Stemmingswisselingen. Veel mensen met MS leiden aan depressie. Er zijn aanwijzingen dat die depressie door behandeling met β -interferonen kan verergeren. In dat geval kan behandeling met een antidepressivum uitkomst bieden. Ook kan worden voorgesteld over te stappen op glatirameer-acetaat.

Reacties op de injectieplek. Dit is een veelvoorkomend probleem. De injectietechniek moet zo mogelijk

met een MS-verpleegkundige worden besproken. Overstappen op een andere therapie kan de bijwerkingen verminderen, maar moet wel eerst met de verpleegkundige en de neuroloog worden besproken.

Wijzigingen in het bloedbeeld. Bij regelmatige controle op de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen komen bij de meeste mensen die bèta-interferonen gebruiken afwijkingen aan het licht, maar die zijn doorgaans niet ernstig. Bij meer ingrijpende veranderingen in leverenzymwaarden of een opmerkelijke daling van het aantal witte bloedcellen kan het echter noodzakelijk zijn de medicatie een maand te staken en daarna in een lagere dosis te hervatten. In sommige gevallen moet vanwege hardnekkige afwijkingen in het bloedbeeld op een andere behandelingsmethode worden overgestapt.

Als schubs aanhouden tijdens de eerstelijns therapie

Eerstelijnsbehandelingen om het ziektebeloop te beïnvloeden kunnen schubs niet compleet voorkomen. Als er zo nu en dan een schub optreedt zonder aanwijzingen van verslechtering hoeft de therapie niet direct te worden gewijzigd. Desalniettemin kunnen schubs wel een teken zijn dat een andere therapie wellicht effectiever is. Het besluit om over te stappen kan worden genomen als daarnaast is gebleken dat de beperkingen sinds de laatste beoordeling zijn toegenomen en uit de MRI blijkt dat ook de laesies ten opzichte van de laatste scan zijn toegenomen. Een dergelijke progressie kan mogelijk worden toegeschreven aan neutraliserende antilichamen (zie pagina 4) die het effect van de behandeling teniet doen. Of dit inderdaad het geval is kan aan de hand van bloedonderzoek worden vastgesteld.

Sinds er de afgelopen tien jaar krachtiger therapieën beschikbaar zijn gekomen wordt ook steeds vaker onderkend dat de neuroloog zich actiever moet opstellen bij het beoordelen van de respons van een persoon met MS op eerstelijns IMT, om te waarborgen dat ook de 20 tot 30 procent van de mensen met MS die aan een actievere variant lijden, effectief wordt behandeld. Als mensen met een zeer actieve vorm van MS niet met krachtiger therapieën worden behandeld, zal de beschadiging van het CZS verergeren en ook hun invaliditeit toenemen.

Tweedelijns behandelmethoden

Natalizumab is de eerste keuze qua behandeling voor mensen bij wie MS met eerstelijns IMT niet afdoende wordt onderdrukt. In de gerandomiseerde en gecontroleerde studies blijkt natalizumab het aantal schubs gedurende twee jaar met 66-75 procent terug te dringen en de progressie van invaliditeit met 42 procent. Natali-

zumab wordt iedere vier weken toegediend, doorgaans poliklinisch via een intraveneus infuus.

Werkingsmechanisme: De werking van natalizumab is uniek. Dit was de eerste therapie die speciaal was bedoeld om een deel van de inflammatoire route bij MS te blokkeren. Witte bloedcellen dringen het CZS binnen door zich te hechten aan de binnenwand van haarvaatjes via de interactie tussen een adhesiemolecuul (a4b1 integrin) op het oppervlak van de witte bloedcel en een ander adhesiemolecuul op vaatcellen in de vaatwand. Natalizumab blokkeert het molecuul a4b1 integrin, zodat de cellen het hersenweefsel niet kunnen binnendringen.

Richtlijnen: Natalizumab is geschikt voor mensen met MS die niet goed hebben gereageerd op een volledige en toereikende kuur met interferon- β , of voor mensen met snel voortschrijdende en ernstige RRMS.

Bijwerkingen: Natalizumab wordt door de meeste mensen goed verdragen. Bij circa één op de 25 gebruikers leidt natalizumab echter tot een allergische reactie en moet het gebruik vervolgens voor onbepaalde tijd worden gestaakt.

Ongewenste bijwerkingen: Verreweg het grootste probleem in verband met natalizumab is progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). Deze opportunistische infectie van de hersenen wordt veroorzaakt door het JC-virus, dat het CZS aanvalt bij mensen die immunosuppressiva gebruiken en resulteert in uitgebreide demyelinisatie. PML is een sterk invaliderende



Life in view/Science Photo Library

en levensbedreigende ziekte. De incidentie van PML bij mensen die met natalizumab worden behandeld is aanvankelijk 1/1000 maar stijgt in het derde behandelingsjaar tot 1/500 en waarna het weer lijkt te dalen. De risicofactoren voor PML bij gebruik van natalizumab zijn onder meer de duur van de behandeling, eerder gebruik van immunosuppressiva en eerdere blootstelling aan het JC-virus. Er bestaan plannen om iedereen die natalizumab gebruikt of overweegt dat te gaan doen te testen op aanwezigheid van antilichamen tegen het JC-virus, op basis van een uiterst gevoelige bloedtest. Mensen die met natalizumab worden behandeld maar nog niet eerder zijn blootgesteld aan immunosuppressiva en bij wie het resultaat van de JC-virustest negatief is, lopen waarschijnlijk een laag risico op PML.

Klinische waakzaamheid: Teneinde PML in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen, worden mensen die natalizumab gebruiken voorafgaande aan iedere infusie gecontroleerd op nieuwe symptomen. Als daarbij mogelijke problemen aan het licht komen, wordt het infuus niet toegediend en wordt voor de betreffende persoon een afspraak geregeld met de neuroloog. Zo nodig wordt er een MRI-scan van de hersenen gemaakt en wordt het hersenvocht gecontroleerd op aanwezigheid van DNA van het JC-virus. Bij mensen die natalizumab gebruiken wordt jaarlijks een MRI-scan gemaakt die gebruikt wordt om toekomstige scans mee te vergelijken.

Fingolimod is de eerste orale therapie voor RRMS. Het is een selectief immunosuppressivum dat lymfocyten vasthoudt in de lymfeklieren, en aldus leidt tot een herverdeling van lymfocyten over het lichaam. Men gaat ervan uit dat er daardoor ook minder schadelijke lymfocyten in het CZS kunnen doordringen. In klinisch onderzoek blijkt fingolimod het aantal schubs gedurende 24 maanden met 54 procent te verminderen en de progressie van invaliditeit met 30 procent. Bovendien blijkt het met een vermindering van schubs met 50 procent gedurende 12 maanden ook beter te werken dan interferon- β -1a.

Richtlijnen: De richtlijnen die het Europees Geneesmiddelenbureau hanteert voor fingolimod zijn vergelijkbaar met die voor natalizumab. Fingolimod is daarom in Europa een tweedelijns therapie. Het is in de Verenigde Staten goedgekeurd door de Food and Drugs Administration zonder aantekening als tweedelijns therapie en kan daar dus ook als eerstelijns behandeling voor RRMS worden gebruikt. De ervaring met het gebruik van fingolimod buiten klinische studies is beperkt. Pas als een groot aantal mensen gedurende meerdere jaren is gevolgd kan de veiligheid van dit geneesmiddel worden beoordeeld.

Bijwerkingen: De meest voorkomende bijwerkingen van fingolimod zijn influenzainfecties, hoofdpijn, diarree en verhoogde leverenzymwaarden. Andere bijwerkingen zijn herpesinfectie (gordelroos), macula-oedeem, leukopenie, lage hartslag, hartritmestoornissen, bronchitis en gastro-enteritis.

Enkele therapieën die de komende jaren mogelijk beschikbaar komen:

Alemtuzumab is een monoklonaal antilichaam, ofwel een specifiek eiwit dat zich hecht aan receptoren op het celoppervlak van lymfocyten en monoccyten (de zog. CD52-receptoren) en ervoor zorgt dat deze cellen vervolgens worden gedood. Reguliere toediening veroorzaakt een langdurige afname van T-cellen en een verandering in het soort lymfocyten dat in het lichaam aanwezig is. Alemtuzumab wordt momenteel getest in een gerandomiseerd en gecontroleerd fase III-onderzoek, maar is al op nominatieve basis gebruikt bij personen met hoogactieve RRMS. Op "nominatieve basis" verwijst naar een procedure waarin de neuroloog, na goedkeuring van de ethische toetsingscommissie van het desbetreffende ziekenhuis, verzoekt om onder uitzonderlijke omstandigheden (met name in verband met snelle verslechtering van de gezondheidstoestand) een medicijn ter beschikking te stellen voor een individuele patiënt.

Dimethylfumeraat is een orale therapie die momenteel wordt getoetst in verschillende fase III-onderzoeken. Dit geneesmiddel is gebaseerd op een nieuw werkingsprincipe en heeft een uitstekend veiligheidsprofiel.

Daclizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, ofwel een specifiek eiwit dat bindt aan de zog. subunit (CD25) van de human high-affinity interleukin-2 receptor. Dit resulteert in een verandering van de immuuncellen die ook optreedt bij een normale zwangerschap en een ontstekingsremmend effect heeft bij RRMS. Daclizumab wordt momenteel getest in een fase III-onderzoek.

Conclusie

Zowel de variatie als de werkzaamheid van geneesmiddelen gericht op de inflammatoire fase van RRMS is opmerkelijk uitgebreid. Wat echter nog ontbreekt is een geneesmiddel dat de remyelinisatie bevordert en een neuroprotectief middel dat de degeneratie van axonen tegengaat bij de progressieve vormen van MS. Met name dit laatste hiaat in het therapeutische arsenaal moet dringend worden opgevuld.

Immunosuppressiva tegen MS

Mauricio F Farez, MD, MPH, en Jorge Correale, MD, Afdeling Neurologie, Dr Raúl Carrea Institute for Neurological Research (FLENI), Buenos Aires, Argentinië

Inleiding

Immunosuppressiva of immunosuppressieve geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die de celdeling remmen. Deze groep geneesmiddelen blokkeert belangrijke componenten van het DNA-replicatie- of herstelmechanisme, waardoor de cellen zich niet meer in het normale tempo kunnen delen. Immunosuppressiva grijpen met name aan op het immuunsysteem, vooral als de cellen daarvan geactiveerd worden. Ze maken geen onderscheid tussen de cellen van verschillende lichaamssystemen; dat verklaart de therapeutische effecten, maar ook het grote aantal uiteenlopende bijwerkingen van deze groep geneesmiddelen.

Opties voor therapeutische behandeling

Aangezien de huidige immunotherapieën niet bij iedereen optimaal werken en MS een uiterst heterogene ziekte is, is het zaak voor iedere afzonderlijke patiënt de meest effectieve behandeling te bepalen. Immunosuppressiva kunnen via twee sterk van elkaar verschillende behandelingsregimes worden toegepast: via inductie of via escalatie.

Bij inductietherapie, de meest agressieve methode, worden vanaf het intreden van de ziekte krachtige immunosuppressiva toegediend om ontstekingsprocessen in een vroeg stadium onder controle te brengen en zo verdere structurele schade te voorkomen en progressie mogelijkwerijs te vertragen. Immunosuppressiva worden doorgaans gedurende korte tijd toegediend totdat de ziekteactiviteit onder controle is gebracht; ze worden vervolgens vervangen door immunomodulerende middelen om de blootstelling aan de medicatie en daarmee de kans op mogelijk

ernstige bijwerkingen te verminderen. Deze methode wordt alleen toegepast bij mensen bij wie de ziekte bijzonder actief en agressief intreedt en de mogelijke risico's dus aanvaardbaar worden geacht. Studies met mitoxantron, gevolgd door een onderhoudstherapie met bèta-interferon of glatirameeracetaat, hebben veelbelovende resultaten opgeleverd, met betere ziektecontrole dan monotherapie op basis van immunomodulerende geneesmiddelen.

Bij escalatietherapie wordt voor de initiële behandeling een keuze gemaakt uit geneesmiddelen met een zo gunstig mogelijke risico-batenverhouding; deze worden later naar behoefte vervangen door of aangevuld met geneesmiddelen die naar verwachting meer voordeel opleveren maar ook een hogere toxiciteit hebben. Het grote probleem bij escalatietherapie zit hem in het vaststellen van duidelijke criteria voor het vaststellen van de werkzaamheid van de behandeling en dus in het bepalen van het moment waarop op een andere behandeling moet worden overgestapt.

Escalatietherapie is een gangbaar concept bij andere auto-immuunstoornissen zoals reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten. Een mogelijke benadering bij MS voor escalatietherapie zou zijn: beginnen met bèta-interferon of glatirameeracetaat als eerstelijnsbehandeling; gevolgd door behandeling met immunosuppressiva en natalizumab als tweedelijnsbehandeling; overstappen op een combinatietherapie in de derde lijn; en ten slotte inzetten op intensieve immunosuppressieve behandelmethoden (autologe beenmergtransplantatie en cyclofosfamide in hoge doseringen).

Mogelijk voordeel van deze benadering is dat op verschillende immuunstoornissen aangegepen wordt, met name bij toepassing van combinatietherapieën. Bij gecombineerde behandelingen zijn in principe ook lagere doseringen van immunosuppressiva mogelijk, waardoor de kans op bijwerkingen kleiner wordt.

Daarbij moet wel opgemerkt worden dat dit soort therapieën nog uitgebreid in klinische onderzoeken moet worden getest om te bepalen wat de beste behandeling is. Gepubliceerde resultaten van onderzoeken met combinatietherapieën moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Ongeacht de gekozen behandelingsoptie moeten alle mensen met MS zorgvuldig worden gecontroleerd op ernstige bijwerkingen. Zwangerschap moet worden vermeden, en vruchtbare patiënten moet cryopreservatie van sperma en eicellen aangeboden worden in verband met het risico van onvruchtbaarheid waarmee medicamenteuze behandeling op basis van chemotherapie gepaard gaat.

Hieronder worden de belangrijkste immunosuppressieve geneesmiddelen voor MS beschreven.

Azathioprine (AZA) is een zogeheten pro-drug, een geneesmiddel dat in een niet-werkzame of sterk beperkt werkzame vorm wordt toegediend en via in het lichaam wordt geactiveerd. Het wordt afgebroken tot twee immunosuppressieve verbindingen die de DNA-synthese wijzigen en voornamelijk inwerken op de lymfocyten, cellen die een centrale rol spelen bij celgemedieerde immuniteit.

AZA is op grote schaal gebruikt bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan en bij andere auto-immuunziekten. Gebleken is dat AZA bij MS een bescheiden remmend effect heeft op zowel de ziekteprogressie als het aantal schubs.

Verder is het middel in kleinschalige studies naar combinatietherapieën met diverse interferonen getest. Daarbij zijn kleine verbeteringen op klinisch en radiologisch gebied gevonden. AZA wordt in een dosering van 2-3 mg per kg per dag toegediend als onderhoudsbehandeling voor mensen met MS bij wie zich veel schubs voordoen en die anders op langdurige behandeling met steroïden aangewezen zouden zijn.

Maagdarmproblemen, levertoxiciteit en leukopenie (afname van het aantal witte bloedcellen) zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ze kunnen worden voorkomen door mensen die deze medicatie gebruiken goed te vervolgen en het aanpassen van de dosering.

AZA kan bij langdurig gebruik (meer dan tien jaar

of een cumulatieve dosis van meer dan 600 g) een probleem vormen in de zin van een verhoogd risico op Hodgkinlymfoom en huidkanker.

Cyclofosfamide wordt op grote schaal toegepast bij de behandeling van kanker en andere auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematoses. Het veroorzaakt breuken in het DNA, voornamelijk bij snel delende cellen zoals lymfocyten, en ook is er bewijs dat het een modulerende of inducerende rol kan spelen bij veranderingen in het immuunsysteem.

Cyclofosfamide is in 1966 voor het eerst getest en sindsdien in verschillende therapievormen gebruikt, met wisselende resultaten. Toch is het voor bepaalde mensen met MS nog steeds een optie. Een van de meest toegepaste behandelingen bestaat uit maandelijks intraveneuze infusies in een dosering variërend van 500 tot 1500 mg per m² lichaamsoppervlak. De dosering kan met 100 tot 200 mg worden aangepast totdat het aantal witte bloedcellen zich stabiliseert op 2000 tot 2500 per mm³ of aanvaardbaar verlaagde waarden. Er is geen optimale behandelingsduur bekend, maar de meeste behandelingen duren twee tot drie jaar.

Mogelijke bijwerkingen zijn onder meer lichte maagdarmstoornissen zoals misselijkheid en braken, maar ook ernstigere bijwerkingen als leukopenie, hemorragische cystitis (blaasontsteking met bloedingen) myocarditis (ontsteking van de hartspier), onvruchtbaarheid en haarverlies zijn mogelijk. Bij patiënten die voor andere vormen van kanker met cyclofosfamide behandeld worden is een verhoogd risico op secundaire leukemie gerapporteerd. Een verhoogd risico op kwaadaardige tumoren lijkt samen te hangen met de totale dosis; voorzichtigheid is geboden als de cumulatieve dosis meer dan 80-100 g bedraagt. Mensen met MS die behandeld worden met cyclofosfamide moeten worden gecontroleerd op lymfopenie (abnormaal laag aantal lymfocyten in het bloed) en op tekenen van infectie. Blaastoxiciteit kan worden vermeden door uitgebreide hydratatie.

Er is alles bij elkaar geen bewijs voor een effect op de progressie van MS; het middel is voorbehouden aan mensen met een relatief snelle ziekteprogressie en frequente klinische en radiologische schubs die niet goed reageren op andere, minder toxische immunosuppressieve medicatie of deze niet blijken te verdragen.

Methotrexat (MTX) is een geneesmiddel dat de DNA-synthese beïnvloedt door remming van het enzym dihydrofolaat reductase. De werking berust hoofdzakelijk op depletie van lymfocyten, maar ook zijn immunomodulerende effecten aangetoond, zoals remming van de secretie van chemokinen en cytokinen.

MTX wordt op grote schaal gebruikt bij andere auto-immuunziekten als reumatoïde artritis en psoriasis. Het middel is getest in een onderzoek onder mensen met primair en secundair progressieve MS die wekelijks een orale dosis van 7,5 mg toegediend kregen; daarbij werd alleen een minder snelle progressie voor functionele stoornissen van de armen gevonden, zonder significante effecten op andere klinische parameters. MTX is ook getest in combinatie met andere geneesmiddelen zoals bèta-interferon en methylprednisolon. De resultaten zijn veelbelovend, maar zullen in grootschaligere studies bevestigd moeten worden.

Bij orale toediening in een wekelijkse dosis van 7,5 mg kunnen milde bijwerkingen optreden, waaronder maagdarmproblemen, misselijkheid, hoofdpijn, opvliegers, vermoeidheid en haarverlies. Een mogelijke ernstige bijwerking is levertoxiciteit, al komen veranderingen in bloedwaarden bij deze dosering maar weinig voor. In een groot aantal studies met vergelijkbare doseringen voor andere ziekten is geen mogelijk risico op kanker gevonden. Foliumzuursuppletie kan de kans op bijwerkingen verminderen.

Mitoxantron is een geneesmiddel dat op grote schaal is gebruikt voor de behandeling van borst- en prostaatkanker, lymfomen en leukemie. Het blokkeert het enzym topoisomerase-II en ontregelt zo de synthese en het herstel van DNA. Ook beperkt het de secretie van antilichamen door B-cellen, remt het de migratie van monocyt en lymfocyten en gaat het de secretie van pro-inflammatoire cytokinen tegen.

Mitoxantron is het enige geneesmiddel in deze groep dat door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) is goedgekeurd voor de behandeling van mensen met relapsing-remitting MS (RRMS) en frequente schubs of onvolledige remissies, en patiënten met snel voortschrijdende secundair progressieve MS (SPMS).

Mitoxantron is in twee onderzoeken, met verschil-

lende behandelingsregimes, onderzocht: bij een door de FDA goedgekeurd protocol werd om de drie maanden een infusie van 12 mg per m³ lichaamsoppervlak toegediend, bij het andere bestond de behandeling (van zes maanden) uit een maandelijksse dosis van 20 mg in combinatie met methylprednisolon. De onderzoeksgegevens duiden erop dat mitoxantron een behandelingsoptie zou kunnen zijn voor patiënten die suboptimaal reageren op bèta-interferon of glatirameer-acetaat en voor mensen met SPMS met voortschrijdende invaliditeit.

Anders dan bij cyclofosfamide wordt de dosering doorgaans niet aangepast, en het aantal witte bloedcellen moet zorgvuldig worden gecontroleerd met het oog op de mogelijke ontwikkeling van leukopenie (de controle start normaal gesproken zeven tot tien dagen na de infusie). Andere veelvoorkomende bijwerkingen zijn onder meer tijdelijke amenorroe (uitblijven van de menstruatie), misselijkheid, braken en haarverlies. De ernstigste bijwerkingen zijn cardiotoxiciteit en risico op leukemie. Bij cumulatieve doses van meer dan 140 mg/m³ is na doorgaans één tot twee jaar iscardiomyopathie waargenomen. Patiënten die deze behandeling ontvangen moeten voordat met de therapie gestart wordt en vóór iedere infusie een echografisch onderzoek ondergaan. De behandeling moet worden gestaakt als de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF – de hoeveelheid bloed die bij iedere hartslag uit de linker hartkamer gepompt wordt) 10 procent daalt of als de LVEF bij herhaald onderzoek onder de 50 procent ligt.

Het risico op therapiegerelateerde acute leukemie is geschat op 0,7 tot 6,7 per 1000. Aangezien er geen tests beschikbaar zijn om personen met verhoogd risico op voorhand te identificeren, moeten alle mensen met MS die dit geneesmiddel toegediend krijgen via bloedtests worden gecontroleerd tijdens de follow-up en tot vijf jaar na stopzetting van de behandeling. Verder hebben patiënten die worden behandeld met mitoxantron een verhoogd risico op PML (zie pagina 11) als ze later natalizumab gaan gebruiken.

Conclusies

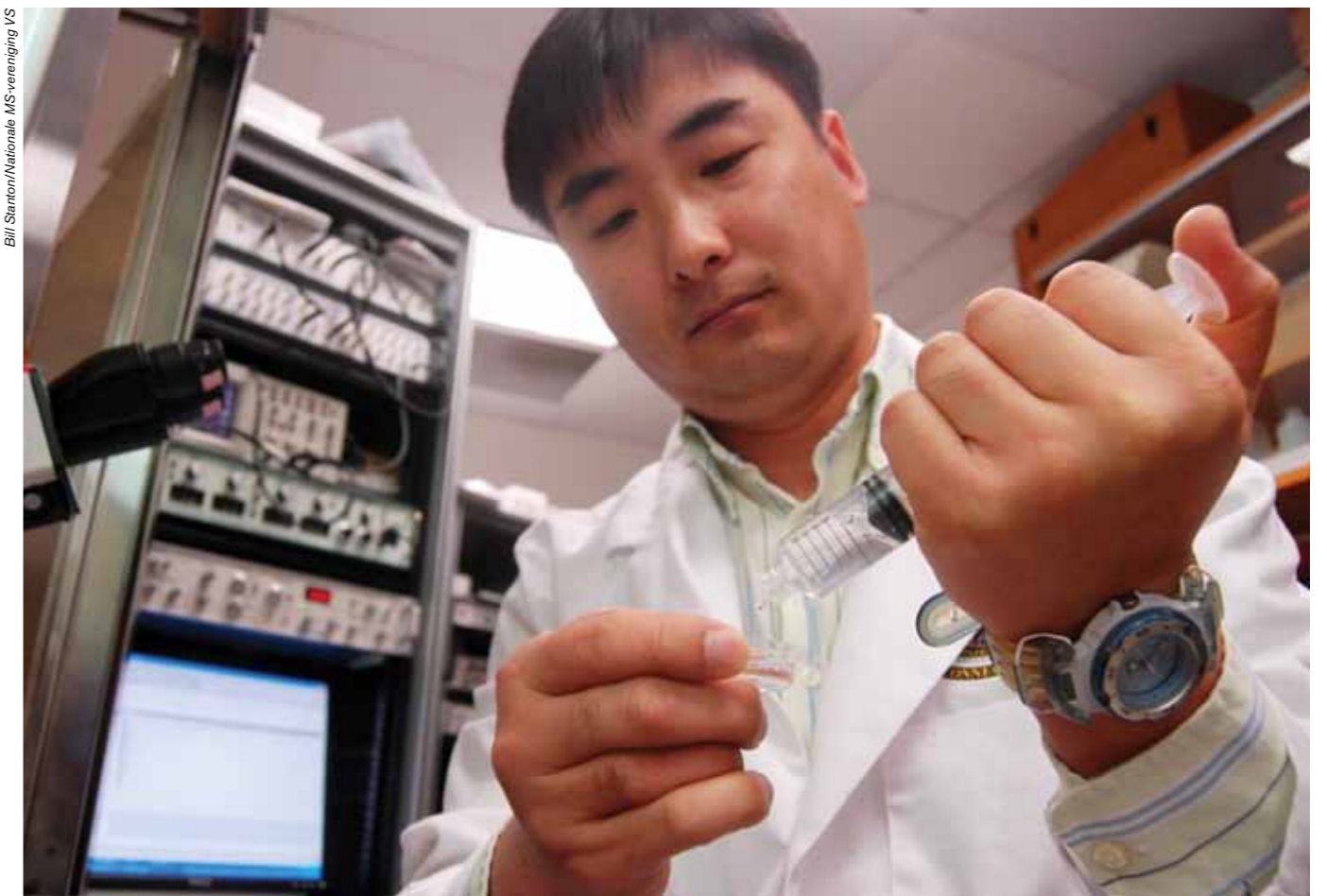
Immunosuppressiva zijn in sommige gevallen en bij toepassing in het kader van specifieke therapeutische strategieën nuttig, vooral als de ziekte met immunomodulerende geneesmiddelen niet afdoende onder controle kan worden gebracht of als gekozen wordt voor inductietherapie, gezien het feit dat het

vroeg in het ziekteproces optreden van ontstekingen lijkt te correleren met latere invaliditeit.

De goedkeuring van mitoxantron voor de behandeling van snel voortschrijdende SPMS, RRMS met frequente schubs of gevallen waarin sprake is van onvoldoende respons geeft aan dat deze groep geneesmiddelen nuttig kan zijn in de behandeling van MS. Aan het gebruik van immunosuppressiva kleven echter ook ernstige bezwaren die de klinische toepassing ervan beperken: het ongunstig bijwerkingenprofiel en het ontbreken van klinisch bewijs uit langdurige grootschalige cohortonderzoeken. Risico's op het ontwikkelen van kanker, met name leukemie en lymfomen, en van mogelijk levensbedreigende infecties zijn gerapporteerd maar niet diepgaand onderzocht. Wat mitoxantron betreft vormt ook cardiotoxiciteit een kritieke beperking. Deze bijwerking zou mogelijk voorkomen kunnen worden door de totale toegestane dosis bij de betrokkene te beperken en door mensen met MS niet te snel in aanmerking te laten komen voor behandeling met dit middel.

Wat klinische onderzoeken betreft doet zich bij deze groep geneesmiddelen het probleem voor dat van veel van die middelen de octrooibeschermtijd verlopen is, waardoor de geneesmiddelenproducenten daarop geen exclusieve rechten meer aan kunnen ontlenen. Dit kan ertoe leiden dat ze minder geïnteresseerd zullen zijn om grootschalige klinische onderzoeken naar de therapeutische werkzaamheid uit te voeren of subgroepen van patiënten te identificeren die baat bij hun middel kunnen hebben. Zorgvuldig opgezette studies met langdurige follow-up die op deze zaken gericht zijn ontbreken vooralsnog.

Het besluit om een immunosuppressivum toe te voegen aan een behandeling, te gebruiken ter vervanging van een bestaande behandeling in geval van onvoldoende ziektecontrole of toe te dienen in het kader van een inductietherapie dient zorgvuldig door de neuroloog in overleg met de persoon met MS te worden genomen, in afwachting van meer klinisch bewijs of de ontwikkeling van veiligere immunosuppressieve geneesmiddelen.



Meer grootschalig klinische onderzoek zal de klinische toepassing van veel immunosuppressiva ten goede komen.

Farmacologische behandelmethoden ter bestrijding van MS-verschijnselen

Jaume Sastre-Garriga en Mar Tintoré, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, MS-centrum van Catalonië (CEM-Cat), Barcelona, Spanje

MS-verschijnselen zijn het resultaat van neurologische stoornissen die verband houden met ziekteprogressie en/of schubs. Ze kunnen tijdelijk of permanent van aard zijn en voortvloeien uit beschadigingen van het centraal zenuwstelsel op verschillende niveaus. Het is dan ook niet goed mogelijk een volledig overzicht te geven van alle verschijnselen die bij mensen met MS kunnen optreden. In ieder geval moeten worden genoemd: vermoeidheid, cognitieve stoornissen (waaronder taalstoornissen), depressie, pijn, dysartrie (spraakproblemen), dysfagie (slikstoornissen), spasticiteit, tremor, duizeligheid, problemen met lopen als gevolg van spierzwakte, visuele verschijnselen (waaronder dubbelzien en verminderde gezichtsscherpte) en blaas-, darm- en seksuele stoornissen.

Er zijn diverse geneesmiddelen in klinische onderzoeken getest. Het bewijs van hun werkzaamheid is niet bijzonder overtuigend, al is er de afgelopen jaren wel wat vooruitgang geboekt. Klinisch onderzoek naar MS heeft positieve resultaten opgeleverd voor spasticiteit en problemen met lopen, maar voor andere verschijnselen, zoals vermoeidheid en cognitieve stoornissen, zijn de bevindingen niet eenduidig en kunnen dus geen duidelijke aanbevelingen worden opgesteld.

Bewijsmateriaal uit klinische onderzoeken onder proefpersonen met andere aandoeningen maar vergelijkbare verschijnselen kan tot op zekere hoogte als basis dienen voor het behandelen van problemen met de urinewegen, seksuele stoornissen, duizeligheid, toevallen, stemmingsstoornissen en pijn. Een aantal MS-verschijnselen laat zich echter niet gemakkelijk medicamenteus behandelen vanwege het

ontbreken van (positief of negatief) bewijsmateriaal of significante resultaten uit klinisch onderzoek. Dit geldt onder meer voor ataxie en tremor, dubbelzien, verlies van gezichtsvermogen, gevoelsstoornissen, dysfagie en dysartrie.

Een belangrijk probleem bij symptoombehandeling is het vinden van een evenwicht tussen het behandelingsvoordeel en het risico van bijwerkingen. Het is heel goed mogelijk dat een effectieve behandeling van een bepaald verschijnsel leidt tot een verslechtering van een ander verschijnsel. Zo gaat een succesvolle behandeling van spasticiteit (die ook een pijnverminderend effect heeft) gepaard met een aanmerkelijke verslechtering van de mobiliteit. Een alomvattende aanpak is dus geboden. Bij iedere interventie ter verlichting van bestaande MS-verschijnselen moet het perspectief van de persoon met MS en zijn of haar verzorger centraal staan, zodat zeker is dat realistische, haalbare doelen worden gesteld. Farmacologische therapie kan een grote rol spelen bij de behandeling van MS-verschijnselen, maar ook andere benaderingen, waaronder revalidatiestrategieën, dienen te worden overwogen.

Deze uitgangspunten worden perfect samengevat in de inleiding tot het deel "Managing specific impairments" (behandelen van specifieke stoornissen) van de richtsnoeren voor de behandeling van MS uit 2003 van het Britse National Institute for Health and Clinical Excellence: *"Er is sprake van een heel scala van mogelijke verschijnselen... Bij de meeste mensen zullen meerdere zo niet vele verschijnselen optreden... in de praktijk betekent dit dat een totaalbeeld van de situatie van de betrokkene nodig is voordat actie kan worden ondernomen. Met andere woorden, voor iedere stoornis geldt een primaire ongeschreven aanbeveling: start of wijzig geen behandeling voordat de klinische situatie van de persoon met MS volledig in kaart gebracht en begrepen is en een duidelijk beeld bestaat van de wensen en verwachtingen van de betrokkene."*

Farmacologische behandelmethoden voor afzonderlijke verschijnselen

Vermoeidheid. Vermoeidheid bij mensen met MS kan verschillende oorzaken hebben. Primaire vermoeidheid is een rechtstreeks gevolg van beschadiging van het centraal zenuwstelsel. Secundaire vermoeidheid kan verband houden met slaapstoornissen, infectie, lichamelijke inspanning, medicatie, depressie en omgevingsfactoren (zoals temperatuur of onvoldoende verlichting). Van diverse geneesmiddelen is de werkzaamheid tegen primaire vermoeidheid bij mensen met MS getest. Het betreft onder meer modafinil, amantadine, pemoline, methylfenidaat, aspirine, Prokarin® (een combinatie van histamine en cafeïne), L-carnitine en aminopyridines. Ondanks enkele positieve resultaten is de eindconclusie in de beschikbare literatuur steevast dat er geen of nauwelijks bewijs voorhanden is dat als basis kan dienen voor aanbevelingen omtrent het gebruik van deze middelen voor het behandelen van

vermoeidheid bij mensen met MS. Niettemin blijkt uit recent onderzoek dat ruim een derde van de mensen met MS met matige tot ernstige vermoeidheid in bepaalde contexten een medicamenteuze behandeling voor vermoeidheid had ontvangen (hoofdzakelijk amantadine, maar ook methylfenidaat, pemoline en modafinil). Vermeldenswaardig is verder dat in de studies naar sommige ziektemodificerende therapieën een afname van de vermoeidheid is gevonden. Dat was echter niet het primaire onderzoeksdoel van die studies, en dus is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van dergelijke bevindingen.

Tot slot is vermoeidheid benaderd vanuit andere, niet-farmacologische strategieën zoals cursussen voor behoud van energie, koeltherapie en yoga. Hoe dan ook is een alomvattende aanpak vereist waarbij tevens rekening wordt gehouden met andere uitlokkende factoren als ineffektieve nachtrust als gevolg van pijn of spasticiteit en de impact van depressie.



Naar schatting heeft tot 90% van de mensen met MS vermoeidheidsklachten.

Cognitieve stoornissen. De farmacologische benadering van cognitieve achteruitgang is hoofdzakelijk beperkt gebleven tot de toepassing van cholinesteraseremmers (een groep geneesmiddelen die wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer). Gecontroleerde onderzoeken naar rivastigmine en donepezil hebben helaas negatieve resultaten opgeleverd, en voor memantine (dat tot een andere groep geneesmiddelen behoort) zijn in vergelijking met placebo zelfs nog slechtere uitkomsten gevonden. In een recent review zijn positieve resultaten gevonden voor bepaalde strategieën voor cognitieve revalidatie die op specifieke domeinen (zoals geheugen en leren) gericht waren. Verder bevatten een aantal studies met ziektemodificerende geneesmiddelen uitkomsten op cognitief vlak en is – niet sluitend – bewijs voorhanden dat de behandeling voor de onderliggende ziekte de cognitieve achteruitgang kan stoppen of vertragen.

Depressie. Depressie kan een reactie op het horen van de diagnose van MS of een gevolg van het ziekteproces zelf zijn. Voor de behandeling van depressie wordt vaak gekozen voor een combinatie van psychotherapie en behandeling met antidepressiva. Meestal worden selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals fluoxetine en sertraline toegediend. Tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline en imipramine worden ook wel gebruikt, zij het minder vaak vanwege bijwerkingen die andere MS-verschijnselen (onder meer sufheid, constipatie en urineretentie) kunnen verergeren. Om de therapietrouw te bevorderen moet mensen met MS duidelijk gemaakt worden dat het effect van antidepressiva pas na zes tot acht weken duidelijk wordt.

Spasticiteit. In een review inzake middelen tegen spasticiteit bij MS wordt het volgende geconcludeerd: "De absolute en relatieve werkzaamheid en verdraagbaarheid van middelen tegen spasticiteit bij MS zijn slecht gedocumenteerd; er kunnen dan ook geen aanbevelingen voor het voorschrijven van die middelen worden opgesteld" (2009). Toch zijn er geneesmiddelen beschikbaar waarvan de werkzaamheid in beperkte klinische onderzoeken of in de klinische praktijk bewezen is, zoals baclofen, tizanidine, clonazepam, diazepam, gabapentine, dantroleen, cannabinoïden en botulinum toxine. Baclofen kan net als fenol ook intrathecaal worden toegediend bij patiënten met ernstige spasticiteit die niet reageren op andere vormen van therapie en bij wie vooral de

benen aangetast zijn.

Veelvoorkomende bijwerkingen van deze geneesmiddelen zijn sufheid en spierzwakte; de persoon met MS moet dan ook nauw worden gevolgd, zodat precies die dosering gevonden wordt die de beoogde effecten oplevert zonder nadelige gevolgen voor mobiliteit of cognitie. Ook revalidatiemethoden – fysiotherapie en ergotherapie – worden voor de behandeling van spasticiteit toegepast, veelal in combinatie met farmacologische therapieën.



Problemen met lopen behoren tot de meest voorkomende mobiliteitsbeperkingen bij MS.

Gestoord loopvermogen. Onlangs is fampridine in Europa en de VS goedgekeurd voor het verbeteren van de loopsnelheid van mensen met MS. Fampridine zorgt ervoor dat kaliumdeeltjes de neuronen niet kunnen verlaten en versterkt zo de geleiding van zenuwimpulsen, waardoor de spieren worden gestimuleerd. Toevallen zijn een zorgelijke bijwerking van het middel, al lijken ze bij de momenteel aanbevolen doseringen zeer weinig voor te komen.

Blaasstoornissen. Op basis van bewijs uit studies naar andere aandoeningen kunnen antimuscarines zoals tolterodine en oxybutynine worden aanbevolen voor de behandeling van een overactieve blaas die leidt tot aandrang en incontinentie bij mensen met MS.

Een bijwerking van antimuscarines is versterkte urineretentie, met als mogelijk gevolg een verhoogd risico op infecties. Gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij personen met cognitieve stoornissen, daar deze geneesmiddelen de cognitieve prestaties verder kunnen aantasten en verwardheid kunnen veroorzaken.

Verder is een intranasaal toegediend geneesmiddel, desmopressine, nuttig gebleken voor het beperken van de urineproductie. Het wordt met name aanbevolen voor het onderdrukken van nycturie (verhoogde urinelozing gedurende de nacht). Desmopressine mag echter hooguit eenmaal per dag worden gebruikt, daar het mogelijk ernstige vochtretentie tot gevolg kan hebben.

Seksuele-functiestoornissen. Sildenafil is effectief gebleken voor het versterken van de erectiele respons bij mannen; ook meer recente geneesmiddelen uit dezelfde familie, zoals tadalafil en vardenafil, kunnen bij mannen met MS die last hebben van seksuele-functiestoornissen werkzaam zijn, al ontbreekt hiervoor vooralsnog ondersteunend bewijs. Voor vrouwen met MS is op dit moment weinig bewijs dat medicatie een positief effect heeft. Wel kunnen oestrogeencremes of vaginale zetpillen uitkomst bieden bij vaginaal ongemak (droogheid, pijn, branderig gevoel). Verder kunnen sommige MS-geneesmiddelen van invloed zijn op het seksueel functioneren (bijv. in de zin van verminderd libido).

Pijn. Mensen met MS kunnen diverse vormen van pijn ervaren, die op verschillende oorzaken terug te voeren zijn en dus ook om verschillende medicatie vragen. Een uitgebreide evaluatie vooraf om de pijn juist te classificeren is dan ook van groot belang. Bewijs ter ondersteuning van specifieke strategieën voor de behandeling van pijn bij MS ontbreekt, en vaak is de keuze voor therapie gebaseerd op studies naar andere aandoeningen.

Carbamazepine, gabapentine, lamotrigine, misoprostol en topiramaat kunnen worden gebruikt voor het behandelen van trigeminusneuralgie. Carbamazepine (oxcarbazepine in de nieuwste samenstelling) kan een eerste keus zijn, maar gaat vaak gepaard met bijwerkingen als evenwichtsstoornissen en dubbelzien; zorgvuldige dosering is dus geboden. Hoewel aanwijzingen uit gerandomiseerde klinische onderzoeken met betrekking tot de algehele werkzaamheid of het optimale doseringsschema bij



Veel mensen met MS die aan klinische onderzoeken deelnemen melden verlichting van pijn dankzij het gebruik van cannabinoïden.

MS ontbreken, kan voor de behandeling van neuropathische vormen van pijn (bijv. voortdurende pijn in de ledematen) gekozen worden voor tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline of voor pregabaline. Ook gabapentine en levetiracetam zijn een optie. De bijwerkingen van deze geneesmiddelen moeten voor iedere patiënt afzonderlijk worden beoordeeld met het oog op een gunstige risico-batenverhouding.

Cannabinoïden zijn onderwerp geweest van klinische onderzoeken, maar de werkzaamheid en langetermijneffecten ervan moeten nader worden onderzocht.

Conclusies

Het is duidelijk dat op alle terreinen van symptoombehandeling bij MS nader onderzoek nodig is. Bij nieuwe behandelmethoden die worden onderzocht moeten farmacologische en niet-farmacologische benaderingen worden gecombineerd. Deze combinaties zullen elkaar naar verwachting versterken, zoals de combinatie van fysiotherapie en medicamenteuze behandeling voor spasticiteit.

Ontbreekt bewijsmateriaal ten aanzien van de werkzaamheid bij MS in het algemeen, dan is een persoonsgerichte, geïntegreerde aanpak bij de behandeling van MS-gerelateerde verschijnselen nog belangrijker. Aangezien MS-verschijnselen zelden alleen optreden, moeten de voordelen opwegen tegen de risico's van symptoombehandeling met een groot aantal geneesmiddelen met een bijwerkingenprofiel.

De behandeling van een exacerbatie

Robert M Herndon, MD, University of Mississippi Medical Center en Veterans Administration Medical Center MS Clinic, Jackson, Mississippi, VS

MS-exacerbaties of -aanvallen (schubs) doen zich voor wanneer nieuwe symptomen intreden of bestaande symptomen gedurende meer dan 24 uur verergeren. Een exacerbatie is een klinisch voorval dat het gevolg is van de actieve vernietiging van myeline in de hersenen of het ruggenmerg. Bij een aanval zien we veelal gezichtsverlies, spierzwakte, gevoelloosheid en evenwichts- of coördinatieproblemen. Ook kunnen subklinische aanvallen optreden, dat wil zeggen aanvallen zonder nieuwe, herkenbare verschijnselen; op beelden die via Magnetic Resonance Imaging (MRI) worden verkregen zijn namelijk vaak demyeliniserende episodes zichtbaar terwijl er geen nieuwe verschijnselen zijn opgetreden.

Aanvallen worden doorgaans behandeld met intraveneus methylprednisolon in een dagelijkse dosering van 1 g gedurende 3 tot 5 dagen. Deze aanvangsdosis kan worden gevolgd door een afbouwperiode op basis van een specifiek schema. Steroïden in hoge doseringen blokkeren de productie van inflammatoire cytokines en vernietigen bovendien geactiveerde lymfocyten. In lage doseringen remmen ze enkel het ontstekingsproces door de cytokineproductie te blokkeren, zonder inflammatoire cellen te vernietigen.

Het vertrouwen in de behandeling met hoge dosering is toegenomen sinds in een belangrijk internationaal onderzoek, de Optic Neuritis Treatment Trial, is gebleken dat steroïden in lage dosering de kans op recidiverende neuritis optica verdubbelden, terwijl de behandeling met hoge dosering gedurende twee jaar een remmend effect had op het optreden van aanvallen. Steroïden brengen echter wel een - minime - risico op gewrichtsschade, psychose of verhoogd bloedsuiker met zich mee; aanvallen waarbij weinig klachten optreden worden dan ook vaak niet behandeld.

Steroïden hebben geen invloed hebben op de ziekteprogressie; ze beperken enkel de duur van schubs. Mensen met MS hebben vaak de hulp van diverse deskundigen in een multidisciplinair zorgteam nodig om na een schub weer te kunnen functioneren.

Van pseudo-exacerbaties wordt gesproken wanneer verschijnselen terugkeren ten gevolge van ziekte met koorts of oververhitting door andere oorzaken, zoals lichamelijke inspanning. Zo kan inspanning bij iemand die is hersteld van neuritis optica een verminderde visus tot gevolg hebben. De klachten verdwijnen vaak weer zodra de lichaamstemperatuur terugkeert naar normale waarden (teken van Uhthoff). Pseudo-exacerbaties treden op doordat gedemyeliniseerde vezels gevoelig zijn voor temperatuur; een minieme temperatuurstijging kan al genoeg zijn om de signaaloverdracht te blokkeren, net zolang tot de temperatuur weer normaal is.



Veiligheid bij klinisch onderzoek naar nieuwe farmacologische behandelmethoden

Nieuwe farmacologische behandelmethoden voor MS kunnen worden getest omdat mensen met MS bereid zijn deel te nemen aan onderzoek. Alvorens te besluiten tot deelname dient de desbetreffende persoon op de hoogte te zijn van wat er exact van hem of haar wordt verwacht. Professionals in de gezondheidszorg die werken met mensen met MS kunnen in dergelijk klinisch onderzoek fungeren als belangrijke bron van informatie over de veiligheid. Hieronder volgen enkele van de belangrijkste veiligheidskwesties.

Regelgeving voor klinisch onderzoek

Een bedrijf dat goedkeuring wil verkrijgen voor klinisch onderzoek naar een geneesmiddel moet een gedetailleerd onderzoeksprotocol indienen bij de landelijke autoriteiten voor de gezondheidszorg. Wetenschappelijk onderzoek met mensen mag pas worden uitgevoerd nadat het door de autoriteiten en de ethische toetsingscommissie is goedgekeurd. Verder heeft de World Medical Association de zg. Verklaring van Helsinki opgesteld, waarin de ethische normen voor wetenschappelijk onderzoek met mensen staan geformuleerd. Daarnaast kennen de Amerikaanse Food and Drug Administration, het Europees Geneesmiddelenbureau en tal van wetgevingsteksten op EU-niveau zeer specifieke regels ter bescherming van mensen die betrokken zijn bij klinisch onderzoek.

Geïnformeerde toestemming

Wie wil deelnemen aan een klinisch onderzoek dient eerst een formulier te ondertekenen waarin hij of zij verklaart te zijn ingelicht over het onderzoek en toestemming te hebben gegeven. Door dat formulier te ondertekenen geeft hij of zij aan bekend te zijn met alle belangrijke aspecten van het onderzoek, die aspecten te begrijpen en uit vrije wil in te stemmen met deelname. Een dergelijk toestemmingsformulier is echter geen contract: de deelnemer kan van gedachten veranderen en zich op ieder moment terugtrekken uit het onderzoek zonder daar nadelen van te ondervinden.

Inhoud van het toestemmingsformulier

Er zijn verschillende varianten in omloop, maar voor alle geldt dat ze makkelijk te begrijpen moeten zijn en in ieder geval aandacht moeten besteden aan:

- het doel van het klinisch onderzoek;
- de te verrichten procedures of tests, met een

beschrijving daarvan en informatie over de frequentie en de locatie waar ze worden uitgevoerd (thuis of bijvoorbeeld in het ziekenhuis of onderzoekscentrum). Gaat het om een onderzoek waarbij de proefpersonen willekeurig worden ingedeeld in verschillende groepen, dan dient het document aan te geven welke procedures er voor iedere groep op het programma staan en hoe groot de kans is om in een bepaalde groep te worden ingedeeld;

- de duur van het onderzoek en of er ook een follow-up periode aan is gekoppeld;
- informatie over specifieke omstandigheden waarin de onderzoeker de deelname van een proefpersoon kan stopzetten (bijvoorbeeld wanneer diens MS verergert of wanneer er nieuwe informatie beschikbaar komt op basis waarvan voortzetting voor die persoon niet verstandig lijkt);
- potentiële risico's van het onderzoek, waaronder de voorzienbare risico's van lichamelijk en niet-lichamelijk letsel, de kans dat die risico's zich voordoen, de mogelijke ernst van die risico's en of het om risico's op de korte of de lange termijn gaat;
- de voordelen van deelname aan het onderzoek, zowel voor de proefpersoon zelf als voor anderen met dezelfde aandoening;
- alternatieven voor deelname, zoals eventuele andere medische zorg, met inbegrip van bijvoorbeeld andere behandelmethoden;
- informatie over de vertrouwelijkheid;
- eventuele kosten en of deelnemers een vergoeding krijgen;
- de rechten van de deelnemers;
- contactgegevens van de persoon die deelnemers kunnen bellen als ze vragen of problemen hebben;
- de handtekening van de deelnemer en een getuige.

Klinisch onderzoek naar farmacologische therapieën lijkt soms buitengewoon ingewikkeld. Potentiële deelnemers moeten dan ook alle gelegenheid krijgen om de onderzoeker vragen te stellen over het onderzoek voordat ze een besluit nemen over hun deelname.

Bovenstaande tekst is ontleend aan veelgestelde vragen over klinisch onderzoek zoals opgesteld door het European Genetic Alliances Network (EGAN). De gehele publicatie is kosteloos te downloaden via <http://www.fgcp.be>.

Toegang tot behandeling wereldwijd

Zoe Burr, hoofd International Development, MSIF

MS komt overal ter wereld voor en al deze mensen worden voor heel verschillende uitdagingen gesteld wat betreft de toegang tot ondersteuning, dienstverlening en medicatie. Voor mensen in minder ontwikkelde landen zijn die uitdagingen vaak even divers en complex als de symptomen van de ziekte zelf. Als gevolg van politieke en economische instabiliteit, extreme klimatologische omstandigheden en de aanwezigheid van andere, meer wijdverbreide ziekten worden de toch al beperkte middelen vaak aangewend om andere en meer urgente aandoeningen te behandelen. Als gevolg van deze factoren, in combinatie met de verhoudingsgewijs laag gedocumenteerde incidentie van MS – deels vanwege een gebrek aan diagnostische middelen – krijgen mensen met MS en hun gezinsleden vaak niet de ondersteuning en diensten die ze nodig hebben.

De diagnose "MS" leidt bij de betrokkene tot allerlei vragen over het beloop van de ziekte en de gevolgen voor zijn of haar persoonlijk leven en loopbaan. In landen waar maar weinig bekend is over MS, waar patiënten op weinig of geen steun van de overheid kunnen rekenen en waar geen volwaardige MS-vereniging bestaat, wordt de diagnose vaak verborgen gehouden.

Mensen doen dat bijvoorbeeld om hun familie niet te belasten of om te voorkomen dat ze geïsoleerd raken of hun baan verliezen. Juist dit soort angsten kan een MS-vereniging effectief wegnemen door middel van voorlichting, advies, ondersteuningsgroepen, evenementen en activiteiten en door MS via bewustwordingscampagnes onder de aandacht van de overheid te brengen.

Dao Mai (uiterst rechts), Vietnam

Ik heb MS sinds 2000. Mijn symptomen zijn een slepende voet, stijve ledematen, evenwichtsproblemen, zwakte, stuip trekkingen, neuritis optica en lichte blaas- en stoelgangproblemen. Sinds kort heb ik ook last van een brandend gevoel, gevoelloosheid, moeite met het uitspreken van woorden en slapende ledematen. Mijn MS-medicatie bestaat uit azathioprine, en corticosteroiden bij een aanval. Om de symptomen te bestrijden gebruik ik baclofen (spasticiteit), sifrol (trekbenen), carbamazepine (tegen samentrekkingen) en enkele voedingssupplementen zoals vitamine D3, kalium, magnesium en calcium.



De toegang tot medicijnen is in Vietnam een groot probleem. MS komt hier zelden voor, dus zowel de ervaring als de behandelingsmogelijkheden zijn beperkt. De enige optie voor medicatie is het gebruik van steroïden in combinatie met enkele medicijnen om de symptomen te bestrijden. Die laatste middelen zijn in de grote steden bij de apotheek verkrijgbaar, maar elders alleen op de zwarte markt, met het risico dat het om nepmedicijnen gaat. Ge-

neesmiddelen zijn eenvoudig zonder recept verkrijgbaar, maar toch is het voor mensen op het platteland moeilijk om er aan te komen. MS staat niet op de lijst van ziekten waarvoor de medicijnen vergoed worden. We moeten dus alle medicijnen zelf betalen. Het gemiddelde maandinkomen in Vietnam is honderd dollar, dus de meeste mensen met MS kunnen zich de duizend dollar per maand die ziektebeloop beïnvloedende medicijnen kosten, niet veroorloven. En hoewel er in veel landen steunprogramma's voor mensen met MS worden aangeboden, geldt dat niet voor Vietnam.

MS Vietnam, www.ms-vietnam.org

Margarita Ruiz Peraza, Cuba

Ik heb al MS sinds 1967. Het begon met epileptische aanvallen (een of twee per jaar). Vanaf 1985 kreeg ik ook moeite met lopen en gevoelsstoornissen. Ik had tot 1990 de RRMS-variant. Ik ben nu min of meer stabiel, maar wel behoorlijk invalide: bijna graad 9 op de Expanded Disability Status Scale. Ik kan niet staan, want mijn benen zijn net gelatine, en ik kan alleen mijn linkerhand gebruiken.

Ik gebruik nu medicijnen om de symptomen te bestrijden (gabapentine, amantadine en clonazepan) en doe ook revalidatieoefeningen. Het is ontzettend belangrijk dat

je tijdens de eerste stadia van MS optimistisch blijft en ook gewoon blijft werken. Als je je huidige baan niet kunt aanhouden, zoek dan wat anders.

De toegang tot medicijnen voor MS is in Cuba een probleem. De symptomatische medicijnen worden gesubsidieerd door de regering en zijn niet duur, maar vaak niet beschikbaar. De behandeling voor acute exacerbaties (intraveneuze methylprednisolon in een hoge dosis) is gratis. Het afgelopen jaar echter hebben van de geschatte 2000 tot 2500 mensen met MS in Cuba er maar 50 ziektebeloop beïnvloedende geneesmiddelen ontvangen, vanwege de hoge kosten. Dat waren kinderen, of jonge mensen bij wie de diagnose kort geleden is vastgesteld. De overheid koopt die dure geneesmiddelen in het buitenland in en verstrekt ze gratis aan mensen met MS. Het komt hier bijna nooit voor dat iemand genoeg geld heeft om dit soort medicijnen zelf te kopen. We hopen dat het komend jaar ten minste 100 mensen ziektebeloop beïnvloedende geneesmiddelen zullen krijgen.

Esclerosis Múltiple Cuba, emcuba@infomed.sld.cu

Kürsat Korkut, Turkije

Ik heb sinds negen jaar MS. Ik heb vooral last van duizeligheid, moeite met spreken en ook van zwakke benen – sinds twee jaar gebruik ik een wandelstok. Als medicatie gebruik ik interferon- β -1a. We mogen in Turkije van geluk spreken, want medicijnen voor MS zijn hier vrij eenvoudig te verkrijgen en bovendien gratis. We hebben een nationale gezondheidszorg, dus als ik van mijn arts een recept krijg, kan ik bij de apotheek mijn medicijnen ophalen. Er spelen in Turkije echter wel andere problemen, vooral als het gaat om de toegang tot vervoer en openbare gebouwen.

Türkiye Multipl Skleroz Derneği, www.turkiyemsderneği.org

Isabel Tilyard, Nieuw-Zeeland

Ik heb al 15 jaar MS, maar de diagnose werd pas vijf jaar geleden gesteld. Ik heb last van algehele spierzwakte, de gebruikelijke blaasproblemen, vermoeidheid en spierkrampen. In wezen heb ik een heel scala van symptomen (bijna de complete lijst, met enkele varianten), maar ze zijn geen van alle ernstig genoeg om me nu al tegen te houden. Wel is mijn linkerbeen na een schub niet helemaal hersteld. Zodra ik meer dan 200 meter loop ga ik mank lopen – als ik door de vermoeidheid überhaupt zover ben gekomen. Ook heb ik soms last van gebrekkige hand-oogcoördinatie, evenwichtsproblemen en beven. Ik gebruik baclofen tegen de spierkramp en zou niet meer kunnen zonder vitamine D3. Ook gebruik ik een kruidensupplement.



Mijn ziekte is nog niet ernstig genoeg voor andere medicijnen. Wel ga ik binnenkort emigreren naar Australië, onder meer omdat ik daar recht heb op medicijnen tegen MS die niet alleen zijn gericht op symptoombehandeling. In Nieuw-Zeeland moeten mensen met MS die in aanmerking willen komen voor gesubsidieerde medicijnen aan strenge eisen voldoen. Ze moeten bijvoorbeeld binnen 12 maanden twee schubs hebben gehad en ook mobiliteitsbeperkingen hebben. Die medicijnen kun je hier wel onge subsidieerd krijgen, maar zijn voor de meeste mensen onbetaalbaar. Ik vind dit ongelooflijk frustrerend. Het lijkt mij dat het juist beter zou zijn mensen met MS aan het werk te houden zodat ze ook nog belasting blijven betalen – beter dan te wachten tot ze niet meer kunnen werken en dus volledig afhankelijk van de overheid zijn.

MS New Zealand, www.msanz.org.nz

Pille-Katrin Levin, Estland

Mijn eerste symptomen verschenen in 1993. Ik ging eerst dubbel zien, en daarna ging mijn gezichtsvermogen verder achteruit. In die tijd was het nog moeilijk om een MS-diagnose te stellen – we hadden niet eens een MRI-apparaat. De oogarts vertelde me desalniettemin over MS en zei dat ik het wel eens zou kunnen hebben. Jarenlang heb ik gedacht dat ik ieder moment in een rolstoel zou kunnen belanden. Ik was niet depressief of paniekerig, maar plande mijn leven juist heel kalm en rationeel. We zijn inmiddels 18 jaar verder en wat blijkt – misschien heb ik helemaal nooit een rolstoel nodig!



Sinds 2007 gebruik ik glatirameer-acetaat. Dat was ook het eerste jaar dat het in Estland beschikbaar kwam. Ik had net mijn eerste bevalling achter de rug en was er niet best aan toe, maar acht maanden later kon ik alles weer. Sindsdien heb ik maar één schub gehad.

De belangrijkste behandelingen – interferon- β -1a en 1b en glatirameer-acetaat – zijn in Estland beschikbaar voor mensen met MS en worden volledig vergoed door het ziekenfonds. Net als in veel andere landen echter wordt de behandeling pas voorgeschreven als je in twee jaar twee schubs hebt gehad. Toch denk ik dat de situatie in Estland behoorlijk gunstig is. Voor wie ze nodig heeft zijn de beste en meest geschikte behandelmethoden namelijk wel voorhanden. Er lopen veelbelovende onderhandelingen met het ziekenfonds om in de toekomst ook tweedelijnsmedicijnen – natalizumab en fingolimod – kosteloos beschikbaar te stellen.

Eesti Sclerosis Multiplex'i Ühing, www.smk.ee

De keuze van medicatie: twee gezichtspunten

Het perspectief van iemand met MS:
Ali Hijawi (rechts), voorzitter van de MS Patients and Friends Society van de Palestijnse Autoriteit, Nablus City, West Bank.
www.mspf.org.ps

Hoe lang hebt u al MS en wat zijn uw voornaamste symptomen?

Ik heb al MS sinds 1977 – 35 jaar dus! Mijn voornaamste symptomen zijn zo nu en dan zwakte in een been – soms het linkerbeen en soms het rechter – en gevoelloosheid aan dezelfde kant. Soms leidt een aanval tot evenwichtsproblemen en een verlies van het gevoel in verschillende delen van mijn lichaam. In het begin en de eerste drie of vier jaar kwamen de aanvallen met grote tussenpozen, maar nu volgen ze elkaar sneller op – bijna één per half jaar.

Gebruikt u ziektebeloop beïnvloedende medicijnen?

Na de diagnose gebruikte ik intramusculair interferon- β -1a omdat dit hier destijds het eenvoudigst verkrijgbaar was. Wat ik nu gebruik hangt af van het soort interferon dat het ministerie van Volksgezondheid aan de mensen met MS verstrekt.

Hoe kwam u tot het besluit over de te gebruiken medicatie?

Mijn neuroloog lichtte me in over de beperkte keuzemogelijkheden. Daarna begon ik over de hele wereld informatie te verzamelen over MS-medicijnen.



Uiteindelijk ging ik terug naar mijn neuroloog en besloten we samen dat ik intramusculair interferon- β -1a moest gaan gebruiken.

Is de toegang tot medicijnen voor MS in uw land een probleem?

Vroeger wel. Sinds de oprichting van de MS Society in de Palestijnse Gebieden hebben we bij de minister van Volksgezondheid gelobbyd om MS-medicijnen breder toegankelijk te maken. In 2008 lukte het ons deze middelen op de lijst van essentiële medicijnen geplaatst te krijgen. De toegang tot medicatie voor mensen bij wie MS is vastgesteld is in de Palestijnse Gebieden inmiddels wel verbeterd. Ze ontvangen de medicijnen nu tegen de minimale maandelijkse registratievergoeding.

meteen de therapeutische aspecten wil bespreken. Veel mensen willen graag weten welke behandeling er voor hun aandoening mogelijk is, maar anderen hebben tijd nodig om de informatie te verwerken en vragen te formuleren. Vaak maken we na het eerste gesprek een vervolgspraak om de behandelmogelijkheden nader te bespreken.

Wat is uw aanpak als iemand een ziektebeloop beïnvloedende behandeling wil of nodig heeft?

Over het algemeen adviseer ik een therapie die is afgestemd op de specifieke kenmerken van de ziekte en de behoefte van de persoon met MS. Maar ondanks mijn advies voor een bepaalde therapie informeer ik de betrokkene over alle mogelijkheden die er zijn, en noem

ik daarbij steeds de voor- en nadelen. Zeker als het over relatief nieuwe therapieën gaat, informeer ik de betrokkene over de bijbehorende risico's en geef ik ook aan dat we over de veiligheid op lange termijn nog niet veel kunnen zeggen.

Wat is uw aanpak als iemand kiest voor een medicatie waar u zelf twijfels bij hebt?

Ik geloof sterk in het belang van participatie van de patiënt bij iedere beslissing over behandeling. Ik zou mijn advies toelichten en goed luisteren om te achterhalen waarom die persoon toch voor wat anders kiest. Zijn of haar voorkeur en wensen wegen over het algemeen zwaarder dan mijn eigen mening. Mijn rol is die van deskundig adviseur voor mijn patiënten. Ik zou een behandelingsplan alleen weigeren als het naar mijn mening schadelijk, onnodig of anderszins onethisch is.

Wat is uw aanpak als iemand kiest voor bepaalde medicatie waarvoor hij of zij niet in aanmerking komt, bijvoorbeeld een persoon met progressieve MS die om interferon- β vraagt?

Dat hangt er sterk van af wie de criteria bepaalt op basis waarvan iemand wel of niet in aanmerking komt. De persoon met MS krijgt van mij altijd wetenschappelijke informatie over medicijnen en hun gebruik en beperkingen. Als iemand een medicijn wenst dat niet voor dat geval geïndiceerd is en ik ook geen argumenten zie om het toch te gebruiken, zal ik hem of haar laten weten dat er een probleem is. Ook als ik vermoed dat de ziektekostenverzekering het medicijn niet zal vergoeden omdat het niet geïndiceerd is, laat ik dat weten.

Hoe definieert u gedeelde besluitvorming? Vindt u dit een belangrijk concept bij besluiten omtrent de behandeling van MS?

Gedeelde besluitvorming is besluitvorming die uitgaat van de persoon. Artsen kunnen alleen besluiten nemen die in lijn zijn met de behoeften van de patiënt als ze een goed beeld hebben van de wensen en voorkeuren van de desbetreffende persoon. Dat beeld ontstaat als je goed luistert naar de individuele patiënt, de opties bespreekt en begrijpt waar hij of zij op hoopt, waar hij of zij bang voor is of zich zorgen over maakt. Als arts mogen we onze verantwoordelijkheid voor advisering en begeleiding natuurlijk niet uit de weg gaan, maar we moeten ook beseffen dat onze eigen kennis beperkt

is. We hopen mensen met MS een objectief en onbevooroordeeld beeld te geven van de feiten over de behandelingsopties, zodat we samen een besluit kunnen nemen waarmee zij hun doelen en wensen kunnen vervullen. Mensen met MS worden steeds mondiger en hebben toegang tot allerlei bronnen van informatie. Het is onze taak te zorgen voor een evenwichtige context waarin ze die informatie kunnen bespreken en interpreteren.

Wat zijn de belangrijkste dingen die een persoon met MS over medicatie moet weten alvorens met de behandeling te beginnen?

Mensen met MS moeten begrijpen op welke manier een bepaald medicijn hun leven zal beïnvloeden, zowel op korte als op de langere termijn. We bespreken daarom de praktische aspecten van bepaalde medicijnen, maar ook hoe ze zich met dat medicijn zullen voelen en wat de korte- en langetermijnrisico's zijn. Ze moeten begrijpen dat onze kennis beperkt is, maar ook dat we een therapie uitsluitend aanbevelen als de voordelen daarvan opwegen tegen de nadelen. Sommige mensen willen graag precies weten hoe een medicijn in hun lichaam werkt. Dat kan hun het gevoel geven de ziekte onder controle te hebben, wat in veel opzichten belangrijk is.

Wat is volgens u de belangrijkste factor die bepaalt of iemand zich aan de therapie houdt? Hoe kan de neuroloog/verpleegkundige die therapietrouw bevorderen?

Therapietrouw wordt bevordert door op de persoon gerichte besluitvorming, aangezien de persoon met MS hiermee het gevoel krijgt dat ingegaan wordt op de behoefte en wensen van het individu.



Dr Green geeft college aan studenten Medicijnen.

Het perspectief van de zorgprofessional:
Dr Ari Green, neuroloog, UCSF Multiple Sclerosis Center, San Francisco, California, VS

Begint u tijdens het bezoek waarin de diagnose wordt meegedeeld ook meteen over medicatie, zoals ziektebeloop beïnvloedende therapieën en symptomatische geneesmiddelen, of pas later?

Dat hangt ervan af of we tijdens dat gesprek de diagnose bevestigen of het er voor het eerst over hebben. Als het gaat om bevestiging van de diagnose, dan bespreken we ook de behandelmogelijkheden. Als we het voor het eerst over de diagnose MS hebben, wachten we af of de betreffende persoon ook

Antwoorden op uw vragen

Charlene Fink, MS-verpleegkundige bij het Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Cleveland (Ohio, VS), beantwoordt hieronder uw vragen.

Q: Ik heb als verpleegkundige nog niet al te veel ervaring met MS. Op welke problemen die de therapietrouw aantasten moet ik als MS-verpleegkundige met name alert zijn? Kan ik die problemen oplossen?

A: Om MS onder controle te krijgen is het belangrijk dat de therapie goed wordt gevolgd. Als mensen met de diagnose MS worden geconfronteerd, zijn ze vaak behoorlijk uit het veld geslagen. Daarom is het belangrijk dat de MS-verpleegkundige al in een vroeg stadium van de ziekte een goede therapeutische relatie opbouwt met de persoon met MS, en dat die persoon ook wordt betrokken bij de keuze van ziektebeloop beïnvloedende therapie die het meest geschikt is voor zijn of haar ziekte en verenigbaar is met zijn of haar dagelijkse routine, naast verantwoordelijkheden op het werk en in het gezin. Een MS-behandeling wordt vaak afgebroken vanwege de bijwerkingen. MS-verpleegkundigen moeten die bijwerkingen nadrukkelijk bespreken en een simpele strategie ontwikkelen om mensen te helpen hun medicatie te verdragen en zo hun therapie beter te volgen. Reacties op de injectieplek zijn zelden ernstig, maar kunnen bij mensen die zichzelf injecteren wel leiden tot een negatieve houding. Het is dan ook essentieel om hen een goede injectietechniek aan te leren, zodat ze bijvoorbeeld steeds een andere plek kiezen en de huid goed voorbereiden. Een dunnere en kortere naald veroorzaakt minder pijn. Een auto-injector biedt mogelijk uitkomst voor mensen met een naaldfobie. Griepachtige verschijnselen en hoofdpijn zijn veel voorkomende bijwerkingen van interferon die effectief bestreden kunnen worden door voor en na de injectie paracetamol of ibuprofen te gebruiken.

Andere factoren die de therapietrouw kunnen beïnvloeden en dus zorgvuldig beoordeeld en bewaakt moeten worden zijn cognitieve stoornissen, stemmingswisselingen en vermoeidheid. Mogelijk is de persoon erbij gebaat als familieleden hem of haar eraan herinneren zich op tijd te injecteren. Medicijnen en regelmatige lichaamsbeweging kunnen stemmingswisselingen en vermoeidheid helpen bestrijden, en bevorderen bij de betrokkene ook een positief beeld van de ziektebeloop beïnvloedende therapie. De injecties kunnen ook eerder op de dag plaatsvinden als de vermoeidheid 's avonds erger is. Door zich steeds op hetzelfde tijdstip te injecteren ontwikkelt

de persoon bovendien een routine waardoor de injectie wordt geïntegreerd in het dagelijkse patroon.

Q: Wat kan ik doen om mensen met MS aan te sporen hun medicijnen te gebruiken als ze dat dreigen op te geven?

A: MS-verpleegkundigen spelen een cruciale rol bij het voorlichten en beoordelen van mensen met MS die ziektebeloop beïnvloedende therapieën volgen. Het is belangrijk om:

- De betrokkene te laten weten dat de therapie is bedoeld om verdere verslechtering van zijn of haar toestand te voorkomen, en het optreden van nieuwe schubs en laesies zal helpen terugdringen.
- In een vroeg stadium van de behandeling te zorgen voor realistische verwachtingen ten aanzien van de doelen van ziektebeloop beïnvloedende therapieën, zodat de betrokkene weet dat ze bijvoorbeeld bestaande MS-symptomen niet verhelpen.
- Mensen met MS duidelijk te maken dat ze door hun therapie trouw te volgen beter in staat zijn hun ziekte te beheersen, hun huidige mogelijkheden te behouden en uiteindelijk ook progressie en invaliditeit te voorkomen. Een cruciaal aspect van therapietrouw is de mate waarin de betrokkene beseft baat te hebben bij de behandeling.

MS-verpleegkundigen kunnen mensen erop wijzen dat de medicijnen om hun aandoening onder controle te brengen 20 jaar geleden nog niet bestonden en dat er nog steeds nieuwe therapieën worden ontwikkeld. Als de betrokkene zich dit realiseert, zal hij of zij wellicht ook de waarde van behandeling inzien.

Het is belangrijk te benadrukken dat de medicijnen alleen werken als ze in het lichaam worden gebracht. Het is ook van belang om tijdens het bezoek een open dialoog aan te gaan en bijvoorbeeld te vragen of de persoon een injectie heeft overgeslagen en zo ja, waarom. Dit kan bijdragen tot een doelgerichte aanpak om de therapietrouw te versterken. De meest voorkomende oorzaak van het overslaan van een injectie, zo bleek uit één onderzoek, is dat de injectie gewoon wordt vergeten. Steun van een vriend of familielid kan bijdragen aan een positieve sfeer die de therapietrouw bevordert, en aan het ontstaan van een "vangnet" dat op de langere termijn vaak nodig blijkt.

Verklarende woordenlijst

Therapietrouw

De mate waarin een voorgeschreven behandeling wordt nagevolgd.

Auto-immuunziekte

Een ziekte die wordt veroorzaakt door een overmatige reactie van het immuunsysteem tegen cellen van het eigen lichaam.

Klinisch geïsoleerd syndroom

Een eerste neurologische episode, veroorzaakt door ontsteking of demyelinisatie van zenuwweefsel. Dit kan een monofocale episode zijn, waarbij de symptomen tot een enkel deel van het CZS beperkt blijven, of een multifocale episode, waarbij er zich op meerdere plekken symptomen voordoen.

Cryoconservatie

Bewaren door te bevriezen.

Foudroyant

Plotseling en in zeer ernstige mate of met grote intensiteit optredend.

Immunomodulerende behandelingsmethode

Een behandeling waarbij een of meerdere immuunfuncties worden gewijzigd of gereguleerd.

Immunosuppressieve behandelingsmethode

Een behandeling waarbij de immuunreactie wordt onderdrukt.

Intramusculaire injectie

Een injectie rechtstreeks in het spierweefsel.

Intrathecale injectie

Een injectie in het wervelkanaal, de ruimte die het ruggenmerg omgeeft.

Lymfocyt

Een type witte bloedcel dat deel uitmaakt van het immuunsysteem.

Monoklonaal antilichaam

Antilichamen zijn eiwitten die door het immuunsysteem worden geproduceerd om lichaamsvreemde stoffen (en daarmee ook bacteriële of virale infecties) te bestrijden. Ieder antilichaam is gericht tegen een specifiek type cel. Het lichaam produceert tijdens de immuunreactie echter miljoenen kopieën van een specifiek antilichaam. In het laboratorium kunnen grote hoeveelheden monoklonale antilichamen worden geproduceerd. Die kunnen zo worden ontworpen dat ze zich hechten aan eiwitten op normale lichaamscellen, waardoor ze de immuunreactie wijzigen. Als er dus antilichamen geïdentificeerd kunnen worden die zich hechten aan cellen die betrokken zijn bij de aanval op zenuwcellen en bij MS de ziekteactiviteit veroorzaken, betekent dit dat er wellicht behandelmethoden ontwikkeld kunnen worden die uitsluitend aangrijpen op dat type cel.

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT)

Een type wetenschappelijk experiment dat in de meeste gevallen wordt toegepast om de veiligheid of werkzaamheid van een farmacologische of niet-farmacologische interventie te toetsen. Nadat de proefpersonen zijn geworven en is vastgesteld dat zij in aanmerking komen voor deelname worden deze mensen, vóór aanvang van de te onderzoeken interventie, willekeurig ingedeeld in een van de onderzoeksgroepen.

Subcutane injectie

Een injectie in de laag vetweefsel die zich direct onder de huid bevindt.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
VK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

De MSIF is een non-profit liefdadigheidsorganisatie, geregistreerd in Engeland en Wales onder bedrijfsnummer 5088553. Geregistreerd onder 5088553, liefdadigheidsorganisatienummer 1105321.

Abonnementen

Het tijdschrift **MS in focus** van de Multiple Sclerosis International Federation verschijnt tweemaal per jaar. Dankzij de internationale redactie, het toegankelijk taalgebruik en het kosteloos abonnement is **MS in focus** toegankelijk voor alle mensen met MS. Wilt u zich aanmelden, ga dan naar www.msif.org/subscribe.

De eerder verschenen nummers kunnen worden gedownload van onze website maar zijn ook op papier beschikbaar:

- Editie 1 Vermoeidheid
- Editie 2 Blaasproblemen (EN)
- Editie 3 Het gezin (EN)
- Editie 4 Emoties en cognitie (EN)
- Editie 5 Gezond leven (EN)
- Editie 6 Intimiteit en seksualiteit (EN)
- Editie 7 Revalidatie
- Editie 8 Genetica en erfelijke aspecten van MS
- Editie 9 Mantelzorg en MS (EN)
- Editie 10 Pijn en MS (EN)
- Editie 11 Stamcellen en remyelinisatie bij MS (EN)
- Editie 12 Spasticiteit bij MS
- Editie 13 Tremor en ataxie bij MS (EN)
- Editie 14 Ziektebeloop bij MS
- Editie 15 Complementaire en alternatieve geneeswijzen bij MS
- Editie 16 Werk en MS (EN)
- Editie 17 Wetenschappelijk onderzoek naar MS



Dankbetuiging

De MSIF wil Merck Serono bedanken voor de royale, onbeperkte financiële steun die de productie van **MS in focus** mogelijk maakt.



Merck Serono, een onderdeel van Merck KGaA, legt zich toe op de ontwikkeling van innovatieve receptplichtige farmaceutica en voert producten die in ruim 150 landen wereldwijd verkrijgbaar zijn. We zijn al meer dan tien jaar actief in de strijd tegen MS. Via farmacogenomisch onderzoek trachten we meer inzicht te verkrijgen in de

genetische basis van MS. Merck Serono zet zich langdurig in voor MS-patiënten door middel van voortdurende inspanningen op het gebied van onderzoek en ontwikkeling die erop gericht zijn nieuwe behandelingen en hopelijk, op enig moment, een remedie te vinden.