

MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN MULTIPLE SCLEROSE

Multiple sclerose (MS) wordt onderverdeeld in een aantal types, afhankelijk van het klinische verloop.

- Recidiverende en herstellende MS (*Relapsing-Remitting MS*): MS verlopend in opstoten, met perioden van volledig of partieel herstel. Men spreekt ook van een “*Clinically Isolated Syndrome*”; dit wordt gedefinieerd als een eerste symptomatische episode, compatibel met een eerste opstoot van MS.
- Primair progressieve MS (*Primary-Progressive MS*): MS met van in het begin een progressief verloop, zonder opstoten. Wanneer er wel opstoten optreden, spreekt men van “*Agressive Relapsing MS*”.
- Secundair progressieve MS (*Secondary-Progressive MS*): MS met progressief verloop, na een initiële fase van “*recidiverende en herstellende MS*”.

Het verloop van MS is grillig en weinig voorspelbaar. Progressief verloop vanaf het begin is een van de belangrijkste prognostisch ongunstige factoren voor ziekteprogressie. De andere factoren voor een slechte prognose zijn: mannelijk geslacht, voornamelijk motorische of cerebellaire aantasting, slechts partieel herstel na de opstoten, het snel na elkaar optreden van opstoten in de beginfase, en een kort interval tussen de opstoten.

Behandeling van exacerbaties

Een exacerbatie of opstoot van MS wordt gedefinieerd als een neurologische verslechtering die langer dan 24 uur aanhoudt, in afwezigheid van bijkomende factoren die de neurologische toestand kunnen veranderen (bv. koorts, urineweginfectie). De behandeling – in ziekenhuismilieu – bestaat meestal uit toediening van een corticosteroïd intraveneus

(bv. methylprednisolon 1 g p.d. gedurende 3 tot 5 dagen). Orale corticosteroïden worden slechts zelden toegediend.

Beïnvloeden van ziekteverloop en progressie

Er is veel discussie over de methodologie van de studies over de behandeling van MS: er zijn weinig gerandomiseerde of geblindeerde studies, weinig langetermijnstudies, veel studies kennen een hoge uitval, en de patiëntenpopulatie is vaak geselecteerd (bv. inclusie van de meer ernstige patiënten). De resultaten van de studies zijn daarom dikwijls niet eenduidig.

Recidiverende en herstellende MS

Immunomodulatoren¹, gestart bij het begin of later in het verloop van recidiverende en herstellende MS, verminderen het aantal exacerbaties gedurende 2 tot 3 jaar met ongeveer 30%; dit betekent dat ongeveer 1 exacerbatie per 2,5 jaar wordt voorkómen. Ook de ernst van de exacerbaties is minder bij actieve behandeling dan bij placebo. Er is hooguit een marginaal effect op functionele beperkingen. De positieve resultaten moeten afgewogen worden tegen de nadelen van de behandeling, zoals de ongewenste effecten en de hoge kostprijs. De doeltreffendheid op lange termijn is minder duidelijk. Enkel observationele studies daaromtrent zijn beschikbaar: deze

¹ Volgende immunomodulatoren zijn geregistreerd voor de behandeling van recidiverende en herstellende MS: interferon β 1a (Avonex®, Rebif®), interferon β 1b (Betaferon®), glatirameer (Copaxone®) en natalizumab (Tysabri®). Mitoxantron (Mitoxantrone Ebewe®, Xantrosin®), een antitumoraal antibioticum van de groep van de anthracyclines, is in België niet geregistreerd voor gebruik bij MS, maar wordt “off-label” gebruikt. [Situatie op 01/03/09]

suggereren een voordeel en een goede tolerantie op lange termijn. Meestal zal een behandeling met een van de eerstekeuzemiddelen, interferon β of glatirameer, worden gestart; enkele studies (PRISMS-4, EVIDENCE, INCOMIN) suggereren voor interferon β een klinisch voordeel van een hogere dosis of een hogere toedieningsfrequentie dan momenteel wordt aanbevolen.

Men lijkt het er over eens dat er geen verschil is in doeltreffendheid tussen de verschillende interferons β [n.v.d.r.: noch tussen de interferons en glatirameer]. Indien patiënten met recidiverende en herstellende MS ziekteactiviteit behouden ondanks het gebruik van interferon β of glatirameer, blijven als alternatieven mitoxantron of natalizumab over, maar de ervaring met deze middelen is geringer en hun mogelijke ongewenste effecten soms zeer ernstig.

De gegevens wijzen erop dat interferon β bij patiënten met *Clinically Isolated Syndrome* het optreden van een tweede manifestatie vertraagt, de kans op een tweede opstoot vermindert, en de radiologische progressie van de letsels vertraagt (CHAMPS-studie, BENEFIT-studie). Avonex® en Betaferon® zijn op basis van deze studies geregistreerd voor gebruik bij patiënten na een eerste episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces en die een hoog risico hebben om MS te ontwikkelen [situatie op 01/03/09].

Primair progressieve MS

Voor geen enkele behandeling is er bewijs van doeltreffendheid bij primair progressieve MS.

Secundair progressieve MS

Bij secundair progressieve MS is er geen plaats voor de hierboven beschreven immunomodu-

latoren, tenzij voor interferon β bij patiënten die nog exacerbaties vertonen (*Secondary Progressive Relapsing MS*).

Aanpak van de chronische symptomen

De chronische symptomen die gepaard gaan met MS zijn o.a. zwakte, vermoeidheid, spasticiteit, tremor, ataxie, paroxysmale spasmen, blaasstoornissen en cognitieve stoornissen. Het onderzoek naar medicamenteuze behandelingsopties is beperkt van omvang en van geringe kwaliteit. Het klinische voordeel van de hier vermelde geneesmiddelen is niet altijd bewezen, en het gaat niet zelden om “off-label” gebruik.

- *Vermoeidheid*. Geneesmiddelen zoals amantadine, 4-aminopyridine, 3,4-diaminopyridine, pemoline of modafinil worden gebruikt, maar de evidentie van doeltreffendheid is soms zwak, en sommige van deze geneesmiddelen kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken.

- *Spasticiteit*. Gezien de beste evidentie wordt meestal gestart met orale toediening van baclofen of tizanidine. Andere behandelingen zoals benzodiazepines en dantroleen of, bij refractaire spasticiteit, botulinetoxine kunnen zinvol zijn. Bij geselecteerde patiënten kan baclofen langs intrathecale weg gebruikt worden. Voor cannabis is de evidentie van doeltreffendheid zeer zwak [zie Folia december 2003].

- *Tremor en ataxie*. Geneesmiddelen zoals β -blokkers, bepaalde anti-epileptica (bv. carbamazepine, primidon), clonazepam kunnen in individuele gevallen zinvol zijn, maar ongewenste effecten beperken hun gebruik.

- *De pijn* bij MS is vaak neuropatisch van aard [in verband met neuropathische pijn, zie Folia april 2006].

- *Paroxysmale symptomen, zoals trigeminusneuralgie*. Bij trigeminusneuralgie is carbamazepine de eerste keuze. Bij onvoldoende doeltref-

fendheid of wanneer andere MS-symptomen verergeren tijdens behandeling met carbamazepine, kan een ander anti-epilepticum (bv. gabapentine) worden geprobeerd.

- *Urge-incontinentie* is een van de mogelijke blaasstoornissen bij patiënten met MS [zie Folia april 2008 “Aanpak van urine-incontinentie in de eerste lijn”].

Enkele referenties

Anoniem. Multiple sclerose

- I. Behandeling van exacerbaties en ziektebeloop. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:51-8
- II. Behandeling van symptomen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:63-6

Anoniem. Traitement médicamenteux de la sclérose en plaques. (Idées-Forces tirées de la Revue Prescrire jusqu'au n°293 (mars 2008)] *La Revue Prescrire* 2008;28:288-93

Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M en Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No. : CD005278. DOI :10.1002/14654858.CD005278.pub3.

Henze T, Rieckmann P en Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78-105
Nicholas R en Chataway J. Multiple sclerosis. *BMJ Clin Evid* 2008;01:1202

Medegedeeld door het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

NIEUWE “GELE FICHE”

Samen met deze Folia Pharmacotherapeutica, vindt u de **nieuwe versie van de gedrukte “gele fiche”** van het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (BCGH) van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Met deze gele fiche kunnen zorgverstrekkers (artsen, apothekers, tandartsen) vertrouwelijk vermoede ongewenste effecten van geneesmiddelen melden.

Er is een *uitgesproken onderrapportering* van ongewenste effecten: men schat dat in Europa slechts 1 à 5% van de ongewenste effecten wordt gemeld aan een nationaal geneesmiddelenbewakingscentrum. Deze onderrapportering vormt ook in België een probleem. In België zijn de meldingen van ongewenste effecten aan het BCGH

voornamelijk afkomstig van de farmaceutische bedrijven en slechts in geringe mate rechtstreeks van zorgverstrekkers. Dit verschilt duidelijk van de situatie elders in Europa. Bovendien zijn veel meldingen aan het BCGH *onvolledig*.

Waarom een nieuwe versie van de gele fiche?

Met deze nieuwe gele fiche wordt getracht het melden gemakkelijker te maken, en een meer volledige informatie te verzamelen. Zo wordt duidelijker gevraagd naar het vermelden van **alle geneesmiddelen** die door de patiënt werden genomen op het ogenblik van of enige tijd vóór het optreden van het ongewenste effect (ook de geneesmiddelen die chronisch worden ingenomen) alsook naar de **tijdsrelatie** tussen het optreden