



4 Inzicht in de farmacotherapie van MS

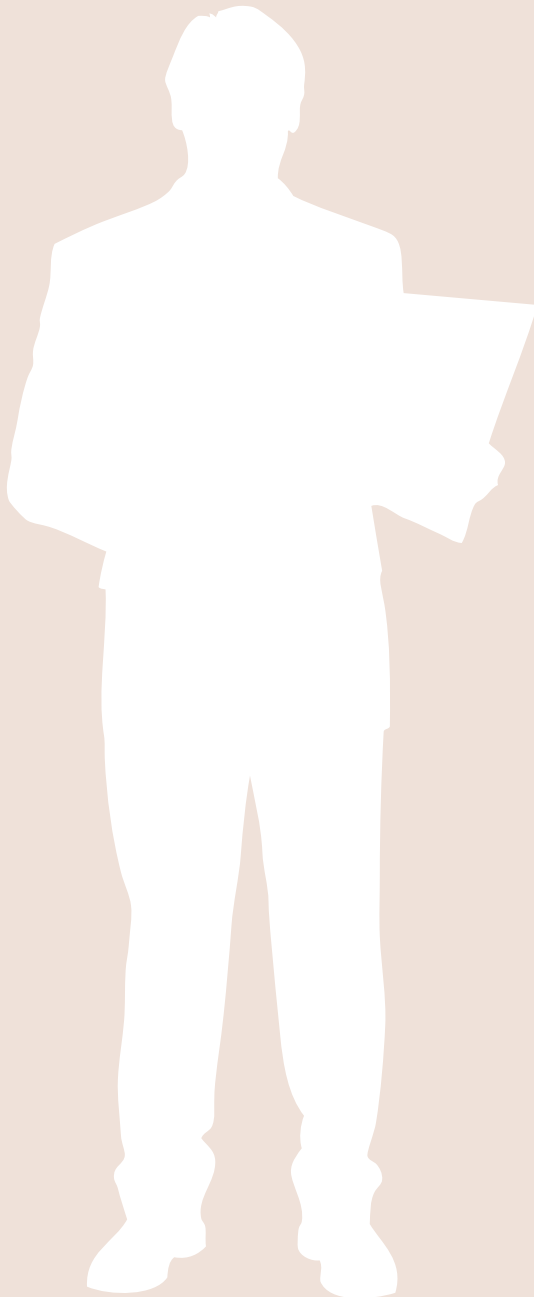
December 2019

Novartis heeft dit document met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld maar staat niet in voor wijzigingen in behandelprotollen, indicaties van geneesmiddelen of nieuwe behandelopties na december 2019. Novartis zal wel regelmatig updates verzorgen in overleg met de vereniging voor MS verpleegkundigen.

4

Inzicht in de
farmacotherapie van MS

Behandeling van acute episoden	2
Intraveneus immunoglobuline	3
Plasmaferese	4
Richtlijn voor de behandeling van acute exacerbatie	4
Voorkomen van exacerbatie en ziekteprogressie	5
De werkzame verbindingen in DMT's	5
Voorschrijven van DMT's	6
Vergoedingen van geneesmiddelen	6
Secundaire progressieve Multiple Sclerose	8
Primaire progressieve Multiple Sclerose	8
Agressieve Multiple Sclerose	8
Omgaan met zelf-injecteren en therapietrouw	8
Bijwerkingen	9
Stoppen met de behandeling	9
Behandeling van MS-symptomen	10
Depressie, angst, emotionaliteit en vermoeidheid	10
Cognitieve stoornis	11
Cognitieve revalidatie	12
Blaasproblemen	12
Urineweginfecties	13
Darmproblemen	13
Spierzwakte	13
Symptomatische behandeling van beperkt loopvermogen	14
Spasticiteit of spasmen	14
Gewrichtscontracturen	14
Ataxie en tremor	15
Gevoelsverlies	15
Visusproblemen	15
Pijn	15
Voeding en slikken	15
Sprakproblemen	16
Seksuele disfunctie	17
Doorligwonden	17
Complementaire therapieën	17
Verdieping van de leerstof	19
Referenties	29



In deze module

In deze module worden de geneesmiddelen voor behandeling van zowel MS als de symptomen van MS besproken. U zult kennis maken met de verschillende benaderingen afhankelijk van of een persoon zijn/haar eerste MS-aanval of een latere aanval doormaakt, en hoe het best exacerbaties en progressie kunnen worden voorkomen. Daarnaast kan er bij mensen met MS sprake zijn van een breed scala aan symptomen en comorbide aandoeningen die ook behandeling vereisen. Daarom wordt er een breed overzicht gegeven van strategieën en therapieën om deze symptomen aan te pakken.

“De voorschrijvende arts moet voorzichtigheid betrachten omdat er een - hoewel zeldzame - kans bestaat dat er bij een ogenschijnlijke exacerbatie een psychogene factor een rol speelt.”¹

Behandeling van acute episoden – Omgaan met de eerste aanval of een

De definitie van een acute episode is een plotseling optreden of een toename van neurologische symptomen of invaliditeit binnen een tijdsbestek van 12-48 uur,² vermoedelijk veroorzaakt door een episode van acute ontsteking in het CZS.

Het is van belang om goed vast te stellen of er sprake is van een acuut demyeliniserend voorval omdat het resultaat de toegepaste behandeling beïnvloedt.

Het neurologische voorval kan een andere oorzaak hebben dan een MS-gerelateerde ontsteking - zo is bekend dat acute virale infecties, zoals influenza of urineweginfectie, en mogelijk andere stressoren de neurologische functie kunnen aantasten.² Desondanks kan het vaststellen van de onderliggende oorzaak moeilijk zijn vanwege de grote diversiteit aan MS-symptomen (zie module 1). Op een MRI-scan kunnen sinds een vorig onderzoek nieuwe laesies in het CZS zichtbaar zijn, maar sommige laesies zijn klinisch stil, zodat er niet automatisch een causaal verband kan worden aangenomen. Daarom wordt MRI niet standaard uitgevoerd om de activiteit van een exacerbatie (relaps, terugval) vast te stellen.³

Onderscheid maken tussen echte exacerbaties en functionele symptomen vereist zorgvuldige afname van de anamnese en onderzoek door een ervaren neuroloog.¹

Behandeling met hoge doses corticosteroiden (ook bekend als glucocorticoiden of glucocorticosteroiden) is de belangrijkste behandeling voor verkorting van de duur van een afzonderlijke exacerbatie en versnelling van het herstel.⁴ Er is echter geen bewijs dat deze middelen de algehele mate van herstel verbeteren of het beloop van de aandoening veranderen.⁵ Daarom is het belangrijk dat de persoon met MS begrijpt dat het herstel van de exacerbatie hetzelfde is of hij/zij nu een kuur met steroiden krijgt of niet. Er is ook geen duidelijk bewijs voor een optimaal behandelingschema. Toedieningsschema's variëren tussen en binnen landen, maar orale behandeling met corticosteroiden is wat betreft werkzaamheid gelijk aan intraveneuze (i.v.) therapie.⁶

Andere benamingen voor acute episoden zijn een relaps of een schub. De behandeling van acute episoden is gericht op vermindering van ontsteking op korte termijn: momenteel is de enige aanbevolen behandeling het glucocorticoïd methylprednisolon. Dit is een langwerkende, synthetische verbinding die werkzamer is dan de natuurlijke stof cortisol.³

Het gebruik van een hoge dosis i.v. of oraal methylprednisolon wordt onderbouwd door klinische onderzoeken.⁵ Infusie is veilig voor toediening thuis en is mogelijk beter voor de persoon met MS wat betreft de coördinatie van zorg, en de totale kosten zijn mogelijk lager dan bij poliklinische toediening.^{6,3}

Corticosteroiden hebben zowel een ontstekingsremmende als immunosuppressieve werking. Ze hebben veel kortdurende bijwerkingen, waaronder:⁷

- verandering van slaappatronen
- angst
- manie en depressie
- verwardheid
- effecten op het maag-darmkanaal
- een metallische smaak in de mond (bij i.v. toediening)
- hoge bloedglucosespiegels en acne.

Het feit dat corticosteroiden bijwerkingen kunnen veroorzaken, betekent dat de behandelduur tot een minimum beperkt moet blijven.⁸

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

- voorbijgaande roodkleuring van het gezicht
- vocht vasthouden
- urogenitale infecties
- verhoogde bloeddruk
- oedeem in de enkels en gewichtstoename
- langetermijneffecten op de botdichtheid.

De MS-verpleegkundige dient de persoon met MS over deze mogelijke bijwerkingen te informeren en voorbereid te zijn deze te behandelen mochten ze optreden.

Intraveneus immunoglobuline

Immunoglobuline worden verkregen uit bloed dat is gedoneerd door gezonde mensen. In sommige landen wordt dit gebruikt als behandeling voor MS. Hoewel het niet in alle landen is goedgekeurd voor gebruik bij MS, wordt dit middel soms in combinatie met andere MS-therapieën gebruikt. De werkingswijze ervan is onbekend, maar het vermindert mogelijk de aanmaak van antilichamen en cytokinen, en de activiteit van lymfocyten.⁹ Verschillende onderzoeken duiden erop dat deze therapie mogelijk helpt bij een acute exacerbatie, maar een onderzoek trekt de werkzaamheid ervan bij MS in twijfel.^{10,11}

Plasmaferese (plasmawisseling)

Als de toestand van de patiënt ondanks het gebruik van corticosteroïden verergert, kan er een procedure genaamd plasmaferese worden toegepast.⁵ Dit is een bloedzuiveringstechniek waarmee deeltjes met een hoog molecuulgewicht uit het plasma worden verwijderd. De procedure zelf lijkt erg op dialyse en vindt dan ook plaats op de afdeling hemodialyse, waarbij het bloed via slangen naar een centrifuge wordt geleid waar de verschillende bestanddelen worden gescheiden. Het bloedplasma wordt vervangen voordat het gereconstitueerde bloed in het lichaam wordt terug gebracht. De therapeutische effecten van plasmawisseling zijn gebaseerd op verwijdering uit het bloed van immuuncomplexen, cytokinen en andere ontstekingsmediatoren. Het is een gevestigde procedure die algemeen wordt toegepast bij neurologische auto-immuunziekten. Uit onderzoek bleek dat plasmawisseling eigenlijk alleen effectief is bij personen met een humorale vorm van MS (d.w.z. waarbij de combinatie van antilichamen en antigenen een rol speelt bij de ziekte).¹²

Richtlijn voor de behandeling van acute exacerbatie

De CBO richtlijn in Nederland voor de behandeling van een acute episode adviseert het aanbieden van een kuur met hoge doses corticosteroïden.³ De kuur moet zo snel mogelijk na begin van de exacerbatie worden gestart met ofwel methylprednisolon intraveneus, dagelijks – 1 g gedurende 3-5 dagen, of dagelijks 500 mg oraal gedurende 5 dagen.^{2,3,13} Er is geen verschil in effect tussen oraal en intraveneus toegediende corticosteroïden op de duur van de uitvalsverschijnselen bij een relapse.³ Het oraal toedienen van corticosteroïden wordt minder vaak toegepast. Indien oraal gegeven, dan kan de dosering als volgt: 5 dagen dexamethason 16 mg per dag (ofwel dexamethason 4 mg, 2 maal daags 2 tabletten). Uiteraard dient hierbij gekeken te worden naar het eigen protocol van het ziekenhuis.

De risico's en voordelen moeten duidelijk aan de persoon met MS worden uitgelegd. De persoon moet zo snel mogelijk gesteund worden, zowel wat betreft apparatuur als persoonlijke zorg, en moet naar een specialistische neurologische revalidatiedienst worden doorverwezen.



Voorkomen van exacerbatie en ziekteprogressie

Ziektemodificerende therapieën (disease-modifying therapies, DMT's) zijn een groep van geneesmiddelen die het beloop van MS kunnen veranderen. In twee jaar kunnen MS-patiënten die eerste lijns medicatie ontvangen, 30% tot 50% minder exacerbaties verwachten^{14,15} (het is echter niet duidelijk in welke mate het voorkómen van exacerbaties verband houdt met de preventie of het later optreden van invaliditeit⁵). Tweedelijns medicatie geeft een reductie van exacerbaties van 50-70%, afhankelijk van de gekozen therapie, en zijn effectiever dan eerstelijns middelen, maar hebben een ander veiligheidsprofiel. Dit betekent dat ieder geneesmiddel een eigen protocol heeft wat betreft de gift van het medicijn, de controles en follow up. De eerste DMT's zijn in de jaren 90 geïntroduceerd en de werking berust op vermindering van de schade en littekenvorming aan myeline. Door het voorkómen van onherstelbare schade aan axonen wordt de frequentie van recidieven verminderd, de ernst van de symptomen geminimaliseerd en mogelijk het beloop van de aandoening en de progressie van invaliditeit vertraagd. Momenteel kunnen deze middelen ofwel in een spier (i.m.), subcutaan (s.c.), intraveneus (i.v) geïnjecteerd worden ofwel oraal toegediend worden.

In het ideale geval moet de therapie in het vroegst mogelijke stadium van het ziekteproces worden gestart om ontsteking te voorkomen en verlies van axonen te minimaliseren.¹⁶ Onderzoek heeft aangetoond dat het feitelijk starten van therapie na klinisch geïsoleerd syndroom (CIS) de progressie tot klinisch definitieve MS bij de onbehandelde personen met MS in 2-3 jaar kan verlagen van 45-50% tot 28-35%.^{17,18,19}

Regelmatig dienen follow up momenten plaats te vinden voor het monitoren en controleren van bijwerkingen en behandelplan. Ieder medicijn heeft hiervoor zijn eigen protocol.

De werkzame verbindingen in DMT's

DMT's zijn ofwel immunomodulatoren (middelen die het immuunsysteem beïnvloeden) of immunosuppressiva (middelen die de werking van het immuunsysteem onderdrukken), die zijn gericht op mechanismen gemedieerd door T of B cellen. Aangezien de bijwerkingen van immunosuppressiva ernstiger zijn dan die van immunomodulatoren, wordt het gebruik van immunosuppressiva gewoonlijk beperkt tot agressievere vormen van MS.

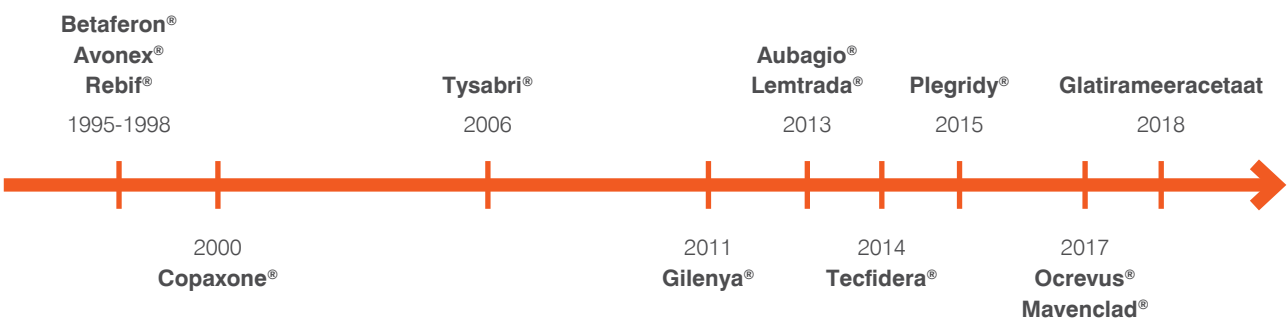
Voorschrijven van DMT's

De beoordeling van geneesmiddelen wordt in Nederland uitgevoerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Op Europees niveau gebeurt dit door de European Medicines Agency (EMA), gevestigd in Amsterdam sinds 2019. Nieuwe geneesmiddelen worden steeds meer op Europees niveau beoordeeld en toegelaten tot de markt.²⁰ Na het verkrijgen van de handelsvergunning moet de vergoeding van het geneesmiddel worden aangevraagd bij het Zorginstituut Nederland (ZIN), in de aanvraag voor vergoeding wordt gebruik gemaakt van schattingen van de klinische effectiviteit en de kosteneffectiviteit.

Vergoedingen van geneesmiddelen

In Nederland worden alle huidige beschikbare geneesmiddelen volledig vergoed direct door de zorgverzekeringsmaatschappijen of vanuit het ziekenhuisbudget. Hieronder volgt een tabel met daarbij de in Nederland goedgekeurde ziektemodificerende geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van MS. Deze tabel is voor het laatst gewijzigd in november 2019 aan de hand van de SmPC teksten van de benoemde middelen. Meer details over de verschillende middelen, zoals het werkingsmechanisme en de bijwerkingen worden in de verdieping van deze module besproken.

Middel	Bedrijf	Goedgekeurd	Therapeutische indicatie
1e lijns-medicatie			
Betaseron®/ Betaferon® (IFN-β-1b)	Bayer Healthcare / Bayer Schering	EU: 1995	Behandeling voor patiënten met - RRMS met 2 relapses in de afgelopen 2 jaar - klinisch geïsoleerd syndroom (CIS) met actief ontstekingsproces en met hoog risico hoog risico om klinisch definitieve MS te ontwikkelen - aantoonbaar actieve SPMS (EU) ²¹
Avonex® (IFN-β-1a)	Biogen	EU: 1997	Behandeling voor patiënten met - RMS - CIS met actief ontstekingsproces en met hoog risico om klinisch definitieve MS te ontwikkelen ²²
Plegridy® (Peg IFNβ-1a)	Biogen	EU: 2015	Behandeling van volwassen patiënten met RRMS ²³
Rebif® (Peg IFNβ-1a)	Merck Serono	EU: 1998	Behandeling van patiënten met RMS ²⁴
Copaxone® (glatirameer-acetaat)	Teva Pharmaceutical Industries	EU: 2000	Behandeling van patiënten met RMS ²⁵
Glatirameeracetaat	Mylan	EU: 2018	Behandeling van patiënten met RMS ⁷⁷
Aubagio® (teriflunomide)	Genzyme Europe B.V.	EU: 2013	Behandeling van volwassen patiënten met RRMS ²⁸
Tecfidera® (dimethyl-fumaraat)	Biogen	EU: 2014	Behandeling van volwassen patiënten met RRMS ²⁹



Ocrevus® (ocrelizumab)	Roche	EU: 2017	Behandeling van volwassen patiënten met actieve RMS gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken. ⁷⁸ Behandeling van volwassen patiënten met vroege PPMS gebaseerd op ziekte duur, mate van invaliditeit en beeldvormende kenmerken typerend voor ontstekingsactiviteit. ⁷⁸
2e lijns-medicatie			
Tysabri® (natalizumab)	Biogen en Elan Pharmaceuticals	EU: 2006	Behandeling voor volwassenen met zeer actieve RRMS - ondanks volledige en adequate behandeling met tenminste 1 DMT. - of patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door: 2 of meer invaliderende relapses in 1 jaar en met 1 of meer Gd+ aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI ²⁶
Gilenya® (fingolimod)	Novartis Pharma B.V.	EU: 2011	Behandeling voor volwassen patiënten en pediatrische patiënten vanaf 10 jaar, met zeer actieve RRMS ondanks volledige en adequate behandeling met minimaal 1 DMT. ²⁷
Mavenclad® (Cladribine)	Merck Serono	EU: 2017	Behandeling voor volwassenen met zeer actieve RRMS gedefinieerd door klinische of beeldvormende technieken. ⁷⁹ In Nederland betekent dit dat het wordt vergoed bij zeer actieve ziekte ondanks volledige en adequate behandeling met ten minste 1 DMT. ⁷⁸
Lemtrada® (alemtuzumab)	Genzyme Europe B.V.	EU: 2013	Behandeling van volwassen patiënten met actieve RRMS , zeer actieve ziekte ondanks volledige en adequate behandeling met ten minste 2 DMTs. ³⁰ Of bij zeer actieve RRMS waar iedere andere DMT gecontra-indiceerd is of anderszins ongeschikt. ⁸⁰

In de VS werd in een rapport van een consensuspanel van het Consortium of Multiple Sclerosis Centers benadrukt dat diagnostische criteria alleen moeten worden gebruikt voor de diagnosestelling en niet om behandelingsbesluiten te nemen. Behandelingsbesluiten dienen te worden genomen op basis van de beoordeling door een clinicus die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van MS en niet op basis van schriftelijke richtlijnen. De reden hiervoor is dat sommige mensen duidelijk MS hebben, maar niet aan alle diagnostische criteria voldoen, en ook dat bekend is dat het starten met DMT's leidt tot vertraging van de progressie en ernst van MS bij mensen bij wie nog niet formeel MS is gediagnosticeerd.^{32,33}

Secundaire progressieve Multiple Sclerose

Interferon- β -1b mag in Europa worden voorgeschreven bij aantoonbaar actieve SPMS.^{21,91,92} Interferon- β -1a (Rebif), natalizumab en mitoxantron zijn onderzocht bij SPMS, echter hebben studies geen significant effect aangetoond.⁹³⁻⁹⁶ Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar nieuwe middelen om SPMS te behandelen.

Primaire progressieve Multiple Sclerose

Ocrelizumab is sinds 2017 geregistreerd en vergoed voor de behandeling van volwassen patiënten met vroege PPMS gebaseerd op de ziekteduur, mate van invaliditeit en beeldvormende kenmerken typerend voor ontstekingsactiviteit. De effectiviteit van beta interferonen, glatirameer acetaat, fingolimod, alemtuzumab en rituximab zijn onderzocht bij PPMS, echter hebben studies geen significant effect aangetoond.³⁴⁻³⁷

Zeer actieve Multiple Sclerose

De tweedelijs-middelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab en cladribine worden gewoonlijk voorgeschreven aan mensen die geen baat meer hebben bij eerstelijs-middelen of die



deze geneesmiddelen niet kunnen nemen vanwege bijwerkingen. Voor natalizumab, fingolimod en cladribine geldt dat deze mogen worden voorgeschreven aan patiënten die niet voldoende hebben gereageerd op een volledige en adequate behandeling met ten minste 1 ziektemodificerend middel.

Voor alemtuzumab moet de patiënt eerst met 2 andere ziektemodificerende middelen zijn behandeld. In het voorafgaande jaar tijdens de behandeling (met het 1e lijns-middel), moet de patient minimaal 1 relaps hebben doorgemaakt én op een MRI moet minimaal 1 Gd+ aangekleurde laesie zichtbaar zijn of een significante toename van T2 laesies vergeleken met een eerder recente MRI, om in aanmerking te komen voor een 2e lijns-behandeling.

Natalizumab kan ook worden voorgeschreven aan patiënten met een zeer actieve MS die nog geen andere behandeling hebben gehad. De patiënt moet dan minimaal 2 relapsen hebben gehad in één jaar, én op de MRI moet minimaal 1 Gd+ aankleurende laesie zichtbaar zijn of een significante toename van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Rol van de MS-verpleegkundige

Het omgaan met bijwerkingen en het aanleren van vaardigheden met betrekking tot routinematige orale inname of zelfinjectie zijn voortdurende processen voor de persoon met MS waarbij de MS-verpleegkundige ondersteuning kan bieden.² De MS-verpleegkundige geeft informatie over het hanteren en reconstitueren (waar van toepassing) van het geneesmiddel en leert de persoon steriele injectietechnieken en het belang van het toedienen van de juiste hoeveelheid geneesmiddel. Hij/zij leert de persoon over de keuze en het rouleren van injectieplaatsen, controleren van bijwerkingen en, bij vrouwen die zwanger kunnen worden, het

gebruik van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en tot een bepaalde periode na het stoppen van de behandeling. Dit is afhankelijk per geneesmiddel. Belemmeringen voor mensen met MS ten aanzien van therapietrouw zijn onder meer vergeten het geneesmiddel in te nemen of toe te dienen, angst voor injectie, vermeend gebrek aan werkzaamheid, omgaan met bijwerkingen en kwesties zoals zelfingenomenheid en behandelingsmoeheid. Een eerlijke, open en voortdurende instructieve en motiverende relatie met de MS-verpleegkundige draagt bij aan het allerbelangrijkste: blijvende therapietrouw.³⁸ In 2015 is er door de werkgroep (bestaande uit de Stichting verpleegkundig Specialisten MS, Landelijke vereniging MS verpleegkundigen en de MS werkgroep als onderdeel van de Nederlandse vereniging voor Neurologie) een richtlijn voor verpleegkundigen ontwikkeld waarin een goede weergave wordt gegeven van de verschillende factoren die een rol spelen bij therapietrouw.³⁹

Bijwerkingen

De MS-verpleegkundige dient ervoor te zorgen dat de persoon met MS goed op de hoogte is van alle mogelijke bijwerkingen van het geneesmiddel en weet wat hij/zij moet doen

als ze optreden. De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met de beschikbare DMT's staan in de verdieping van deze module benoemd. Voordat een DMT wordt gestart moeten er vaak verschillende (laboratorium) waarden worden vastgesteld om een baseline te kunnen bepalen voor de behandeling. Ook een MRI-scan voor de start met een DMT wordt aanbevolen. Daardoor kunnen de veranderingen die optreden na aanvang van de behandeling worden gemonitord bij het bepalen of symptomen verband houden met de behandeling of exacerbatie of progressie van MS.

De MS-verpleegkundige heeft de rol van vertrouwde consultant en hulpbron voor de persoon met MS. Daarom dient de verpleegkundige, zelfs na zijn/haar beste inspanningen, de persoon met MS te steunen als deze besluit met de behandeling te stoppen omdat de behandeling te zwaar is of te veel of ernstige bijwerkingen geeft. Het is belangrijk om alle voor- en nadelen van het wel of niet stoppen van de behandeling samen met de persoon te bespreken en gezamenlijk tot een conclusie te komen.

De binding en relatie van de MS-verpleegkundige met de persoon met MS is van het grootste belang en moet de hoogste prioriteit zijn

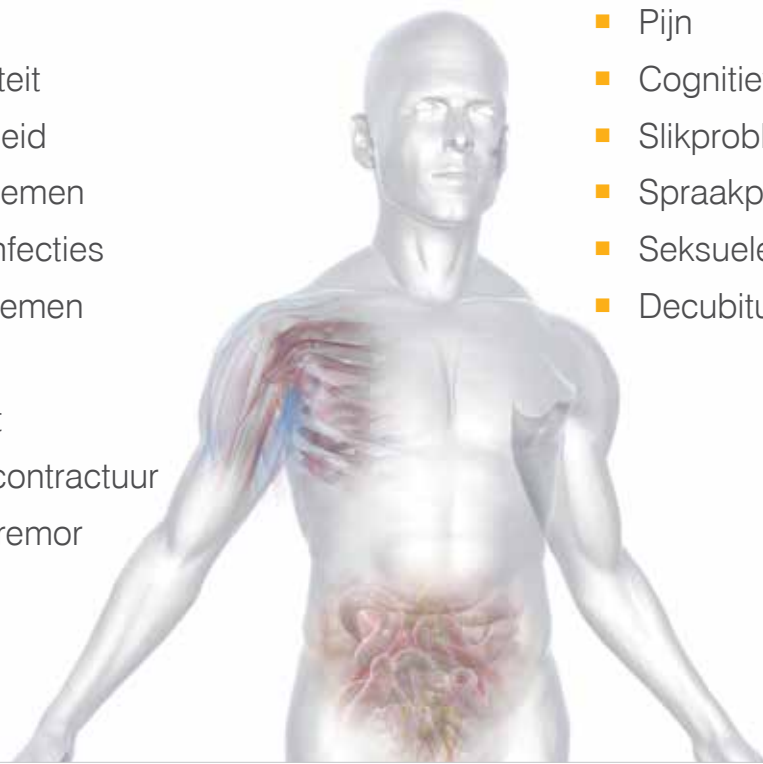
Stoppen met de behandeling

Het besluit om te stoppen met de behandeling moet worden genomen in overleg met de persoon met MS, waarbij zijn/haar keuze van groot belang is. Feiten en onzekerheden dienen besproken te worden, waaronder het feit dat het in het algemeen vrijwel onmogelijk is om te concluderen dat de behandeling geen voordeel heeft. Als de persoon met MS echter ondraaglijke bijwerkingen of snelle ziekteprogressie ondervindt met een waarneembare toename van invaliditeit in 12 maanden, of als er zich nog twee exacerbaties hebben voorgedaan in de voorafgaande 12 maanden (wat duidt op gebrek aan werkzaamheid), dan moet de mogelijkheid van stoppen met de behandeling worden overwogen met de arts, zelfs als er geen alternatieve behandeling is. De behandeling moet tijdelijk worden gestopt als de patiënt van plan is zwanger te worden.^{2,19} De criteria voor het stoppen met behandelingen variëren en er zijn ook regionale medische richtlijnen en lokaal voorschriftinformatie voor elk product. Al deze factoren moeten in overweging worden genomen bij het besluit om een behandeling met een bepaald geneesmiddel te stoppen.

Recente gegevens laten zien dat als iemand met MS niet reageert op een eerstelijsbehandeling (IFN, glatirameeracetaat, dimethylfumaraat of teriflunomide) de overschakeling op een tweedelijsbehandeling dan een effectieve manier kan zijn om verdere exacerbatie te voorkomen.³

Behandeling van MS-symptomen

Er is een groot aantal met MS samenhangende symptomen, maar de meestvoorkomende zijn:²

- 
- Depressie
 - Angst
 - Emotionaliteit
 - Vermoeidheid
 - Blaasproblemen
 - Urineweginfecties
 - Darmproblemen
 - Zwakte
 - Spasticiteit
 - Gewrichtscontractuur
 - Ataxie en tremor
 - Gevoels- en visusverlies
 - Pijn
 - Cognitieve achteruitgang
 - Slikproblemen
 - Spraakproblemen
 - Seksuele disfunctie
 - Decubitus

De meeste mensen met MS vertonen een combinatie van enkele of veel van deze symptomen en in de praktijk moet er rekening worden gehouden met de algehele toestand van de persoon voordat de MS-verpleegkundige actie onderneemt.²

Voor elke stoornis is een aanbevolen initiële behandeling bekend, maar alle aspecten van de klinische toestand van de persoon moeten bekend zijn en zijn/haar wensen en verwachtingen moeten worden vastgesteld.

Depressie, angst, emotionaliteit en vermoeidheid

Depressie en angst zijn veelvoorkomende reacties op een diagnose van MS en kunnen tot uitdrukking komen in de vorm van overmatig huilen of lachen. Als een persoon met MS hier aanzienlijk onder lijdt, dienen antidepressiva of gesprekstherapie te worden aangeboden. De meest gebruikte antidepressiva zijn selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), zoals citalopram en paroxetine, of tricyclische antidepressiva (TCA's), zoals amitriptyline, hoewel de laatste meer bijwerkingen hebben.⁴⁰ Pathologisch lachen en huilen – opgeroepen door niet-sentimentele of triviaal-sentimentele stimuli (ook bekend als pseudobulbair affect of PBA) – wordt soms waargenomen bij mensen met MS. SSRI's zijn effectief tegen deze aandoening.⁴¹



Vermoeidheid houdt al of niet mogelijk verband met depressie en angst, slaapproblemen, chronische pijn of slechte voeding. Elk aspect moet behandeld worden als het relevant is. Vermoeidheid kan ook het gevolg zijn van de afgifte van cytokinen tijdens een exacerbatie. Als de vermoeidheid echter kan worden toegeschreven aan een geneesmiddel, dan dient dat middel opnieuw te worden beoordeeld. Een persoon die aan vermoeidheid of depressie lijdt, moet worden gestimuleerd om aerobicsoefeningen of andere lichamelijke activiteit te doen. Dit heeft gunstige effecten op bijvoorbeeld het uithoudingsvermogen bij en de snelheid van lopen en het activiteitsniveau. Er is echter geen bewijs dat deze factoren het vermoeidheidsniveau beïnvloeden. Medicijnen die kunnen worden voorgeschreven bij vermoeidheid zijn o.a. amantadine (Symmetrel®), 4-aminopyridine (Modafinil®).

Het bijhouden van een dagboek over vermoeidheid om factoren te vinden die de vermoeidheid verminderen of verergeren, dagelijkse activiteiten plannen om vermoeidheid zoveel mogelijk terug te dringen, regelmatig rusten, ontspanningstechnieken, aandacht voor de lichaamshouding en een gezonde leefstijl kunnen allemaal helpen om met de situatie om te gaan.

Cognitieve stoornis

Ongeveer de helft van de personen met MS ondervindt een vorm van cognitief verlies bijvoorbeeld niet kunnen plannen, concentratieproblemen en omgaan met veel informatie of geheugenproblemen. Daarom is het belangrijk om vast te stellen of personen met MS geïnformeerde beslissingen kunnen nemen over hun eigen behandeling.² Cognitief verlies bij personen met MS moet volledig worden onderzocht en er moet worden uitgesloten dat bepaalde toegediende geneesmiddelen hiervan de oorzaak zijn. Anders moet de medicatie worden veranderd. Een specialist moet uitleg geven over de gevolgen van cognitief verlies, bijvoorbeeld financiële kwetsbaarheid. Ook moet de beslissing om de familie al dan niet in te lichten, worden besproken en genomen. Ook zijn er aanwijzingen dat cannabisvervangers therapeutisch zinvol kunnen zijn bij de behandeling van neuropathogene aandoeningen als de ziekte van Alzheimer en MS.⁴²

Cognitieve revalidatie

Een vorm van een niet-medicamenteuze behandeling van cognitieve problemen is cognitieve revalidatie. Bij cognitieve revalidatie wordt de persoon met MS een compensatiestrategie aangeleerd of worden specifieke vaardigheden geoefend, vaak door intensieve cognitieve trainingsprogramma's.⁸² Wanneer er sprake is van cognitieve stoornissen bij MS kan het mogelijk zijn om op deze manier de negatieve gevolgen van deze stoornissen tegen te gaan. Er zijn weinig studies gedaan om de effectiviteit van cognitieve revalidatie te onderzoeken. Hierbij werd door sommige studies de effectiviteit aangetoond, maar lieten andere studies geen significante effectiviteit zien.⁸³

Symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen

Donepezil in een dosering van 10 mg per dag heeft mogelijk een gunstig effect op het verbale geheugen en op enkele andere cognitieve eindpunten.³

Blaasproblemen

Blaasproblemen kunnen ontstaan in alle stadia van de ziekte, zelfs al in een vroeg stadium van MS.⁴³ Onderzoek heeft uitgewezen dat 75% van de MS patiënten blaasklachten heeft. Hierbij gaat het onder meer om het onvolledig legen van de blaas met als gevolg frequente mictie, frequente aandrang wat kan zorgen voor incontinentie (urge-incontinentie) en nycturie ('s nachts wakker worden om te moeten plassen) wat kan lijden tot een slaapstoornis. De persoon met MS dient het restvolume in de blaas na urineren m.b.v. echografie te laten meten (bladderscan). Hierbij dient er alleen op urineweginfectie gecontroleerd te worden wanneer er symptomen zijn en niet als standaardonderdeel van de beoordeling.⁴⁴ Advies over 'gemakkelijke toegang' tot urineren, zowel in termen van kleding (los en gemakkelijk uit te trekken) als de plaatsing van toiletvoorzieningen kan helpen bij problemen met aandrang en lichte incontinentie. Ook kunnen geneesmiddelen zoals solifenacine, darifenacide, oxybutynine en tolterodine (anticholinergica) worden voorgeschreven bij lichte incontinentie of aandrang. Nycturie kan met desmopressine worden behandeld.

Desmopressine kan ook worden aangeboden aan een persoon die de mictiefrequentie overdag onder controle wil houden, bijvoorbeeld tijdens reizen, maar het mag nooit vaker dan eens per 24 uur worden ingenomen.

Als al deze maatregelen tekortschieten, dient de persoon met MS te worden doorverwezen naar een specialistische fysiotherapeut (bekkenbodemptherapie) voor elektrische bekkenbodestimulatie en bekkenbodemoefening (indien beschikbaar), oefening in intermitterende zelfkatheterisatie (ISC) of een condoomkatheter (bij mannen) of incontinentieverband (zowel mannen als vrouwen) of, in laatste instantie urethrale/suprapubische katheterisatie (ofwel tijdelijk om het restvolume te verwijderen ofwel chronisch).⁴⁴ In het Verenigd Koninkrijk is er een richtlijn opgesteld over hoe blaasklachten behandeld dienen te worden. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor medicamenteuze en non-medicamenteuze therapieën bij blaasproblemen.⁴⁵ Ook de Franse studiegroep GENULF geeft richtlijnen voor de diagnose en follow-up van blaasklachten bij MS.⁴⁶

persoon met MS worden doorverwezen naar een continentiespecialist en kan er cytoscopie en echografie worden uitgevoerd om onderliggende afwijkingen zoals blaasstenen uit te sluiten.

Een persoon met een verblijfskatheter, voor afvoer van restvolume, moet volgens de richtlijnen voor preventie van zorg gerelateerde infecties worden behandeld.⁴⁷ In het bijzonder moeten de drainagesystemen regelmatig en vaak worden geleegd. Ook moeten blaasinstallaties en 'wash-outs' routinematig worden gebruikt.

Darmproblemen

Een persoon met MS kan ook lijden aan darmproblemen zoals aandrang, moeite en pijn als gevolg van obstipatie of incontinentie. Mensen met pijn of obstipatie moeten geadviseerd worden over dieetveranderingen en vochtinname om de spijsvertering te verbeteren. Mensen met incontinentie moeten worden gecontroleerd op obstipatie met overloopdiarree die verergerd kan worden door het gebruik van laxeremiddelen. Er kunnen standaard zetpillen of darmspoelingen nodig zijn.²

Urineweginfecties

De richtlijnen adviseren het gebruik van cranberrypreparaten voor profylactische preventie van urineweginfecties.⁴⁴ Van een persoon met MS die vermoedelijk een urineweginfectie heeft (aandrang, frequente mictie, dysurie, verhoging) moet de urine met een dipstick worden getest of opgestuurd voor kweek. De persoon dient een antibioticakuur aangeboden te krijgen. Het restvolume na plassen moet gemeten worden en als dit meer is dan 100 ml, moet schone intermitterende zelfkatheterisatie aanbevolen worden. In elk geval moeten er anticholinergica worden voorgesteld.⁴⁴ Botulinetoxine A moet worden aanbevolen bij MS-patiënten die niet reageren op orale antimuscarinerge middelen en die bereid zijn om schone intermitterende zelfkatheterisatie uit te voeren.

Als er zich vaker dan drie keer per jaar urineweginfecties voordoen, moet de

Spierzwakte

Spierzwakte kan voor een persoon met MS een aanzienlijk probleem zijn en dit moet formeel beoordeeld worden.

Problemen zoals verminderde spiercontrole kunnen activiteiten beperken. Om de kracht en het uithoudingsvermogen te maximaliseren, kunnen deze problemen met verschillende oefeningen en technieken worden aangepakt, zoals aerobicsoefeningen en toestellen om het vermogen om activiteiten uit te voeren te optimaliseren.

Hulpmiddelen zoals speciale zittingen kunnen beschikbaar worden gesteld aan mensen met MS die lijden aan houdingsafwijkingen. Fysiotherapeuten spelen een grote rol bij het behandelen van deze problemen.²





Symptomatische behandeling van beperkt loopvermogen

Fampridine (handelsnaam: Fampyra[®]) is een medicijn dat kan worden voorgeschreven aan mensen met MS met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).⁸⁴ Fampridine behoort tot een groep geneesmiddelen die kaliumkanaalblokkers genoemd worden. Deze middelen werken door te voorkomen dat kalium de beschadigde zenuwcellen verlaat. Van dit geneesmiddel wordt gedacht dat het werkt door de signalen beter door de zenuw te laten geleiden, waardoor de patiënt beter zou kunnen lopen.⁸⁴ (vereenvoudigde verwoording). In 2018 en 2019 is het middel een tijd uit het basispakket gehaald, maar in september 2019 is het middel

weer teruggeplaatst in het basispakket met de volgende aanvullende criteria: Patiënten met EDSS 4-7 die minstens 6 seconden nodig hebben om de Timed 25 Foot Walk Test (T25FWT) af te leggen kunnen starten met fampridine op basis van een proefbehandeling die 2 weken duurt. Daarna moet opnieuw de T25FWT gedaan worden. Als de loopsnelheid met tenminste 20% is toegenomen, kan de behandeling voortgezet worden; anders moet deze worden gestaakt. Jaarlijks moet een herevaluatie plaatsvinden. Hiervoor moet fampridine minimaal 48 uur gestaakt worden, waarna de T25FWT moet worden uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken moet plaatsvinden. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT hebben kunnen de behandeling voortzetten.⁸⁴

Spasticiteit of spasmen

Spierzwakte kan gepaard gaan met spasticiteit of spierspasmen, die de mobiliteit nadelig beïnvloeden en soms pijnlijk zijn. Deze kunnen eenvoudigweg veroorzaakt worden door pijn of infectie die behandeld moeten worden, maar aanhoudende spasticiteit moet in overleg met een specialist worden behandeld met behulp van fysiotherapeutische technieken als passief rekken om de ontwikkeling van contracturen tegen te gaan

Als de spasmen pijnlijk zijn en de mobiliteit of zelfstandigheid beperken, kunnen initiële farmacologische interventies als baclofen of dantroleen worden overwogen.

Als deze geen resultaat geven, kunnen tizanidine of diazepam worden toegediend, maar alleen met advies van een specialist. Fysiotherapie in combinatie met medicamenteuze behandeling is ook een waardevolle manier om het verkorten van spieren, banden en pezen te voorkomen. In uiterste gevallen kunnen spalken of gipsverbanden worden aangebracht. Intramusculair botulinetoxine onder specialistisch toezicht kan worden overwogen als al het andere niet helpt en wanneer specifieke doelen kunnen worden vastgesteld.

Botulinetoxine onder specialistisch toezicht kan worden overwogen als al het andere niet helpt en wanneer specifieke doelen kunnen worden vastgesteld.²

Ataxie en tremor

Een persoon met MS bij wie de activiteiten worden beperkt door ataxie (gebrekkige spiercoördinatie) en tremor moet door een specialistisch revalidatieteam onderzocht en adequaat behandeld worden. In het uiterste geval kan een neurochirurgisch team de persoon met MS beoordelen of hij/zij in aanmerking komt voor een operatie ter vermindering van de ataxie, hoewel de kosten en de baten zorgvuldig moeten worden afgewogen.²

Gevoelsverlies

Een persoon met MS die gevoelsverlies ervaart, moet door een specialistisch revalidatieteam worden onderzocht en geadviseerd over speciale apparatuur en technieken om de persoon te helpen omgaan met zijn/haar lichamelijke beperkingen.²

Gewrichtscontracturen

Een persoon met MS die aan spierspasmen en/of -zwakte lijdt, loopt het risico van gewrichtscontracturen. De persoon moet geleerd worden hoe dit kan worden voorkomen met technieken als passief rekken en op de juiste manier positioneren van de ledematen tijdens rust, bij zitten en met name in bed. Een specialist moet vaststellen wat de onderliggende oorzaken van de contracturen zijn en er moet een passende behandeling worden gestart afhankelijk van de mate van het ervaren en

In uiterste gevallen kunnen serieel gipsen, speciale zittingen zoals 'tilt-in-space'-stoelen en intrathecale injecties met baclofen of fenol op motorische punten worden toegepast.

Visusproblemen

Een onderliggende oorzaak voor visusproblemen bij mensen met MS is slechte controle van de oogbewegingen. Indien een bril niet helpt, dan is een verder onderzoek in een gespecialiseerde oogkliniek wellicht nodig. Nystagmus kan verlicht worden door oraal gabapentine, dat als proef voor een beperkte tijd kan worden aangeboden. Diverse visushulpmiddelen en adaptieve technologieën moeten worden aangeboden en de persoon moet zo nodig als slechtziend worden geregistreerd.²



Pijn

Pijn komt bij MS veel voor. Een persoon met MS die pijn heeft, moet voor een volledige klinische beoordeling en/of naar een specialist worden doorverwezen. Pijn kan ontstaan door schade aan het zenuwstelsel door de ziekte (neuropathische pijn), die wordt gekenmerkt door vaak scherpe pijscheuten, en overgevoeligheid. Ook kan er plotselinge acute pijn zoals trigeminusneuralgie (ernstige pijn in een gezichtszenuw) optreden.

Neuropathische pijn kan worden behandeld met anticonvulsiva als carbamazepine of gabapentine, of antidepressiva als amitriptyline.

Als deze niet helpen, moet de persoon worden doorverwezen naar een specialistische pijnpolikliniek. Pijn kan ook ontstaan door schade aan spieren, pezen, banden en weefsels, of door spierspasmen (nociceptieve of musculoskeletale pijn). Dit soort pijn kan worden verlicht met niet-farmacologische middelen zoals oefeningen, passieve beweging, beter zitten

of cognitieve gedrags- en imaginatietherapie. Als dit onvoldoende helpt, dan kunnen er geschikte analgetica worden aangeboden. Als er vervolgens nog geen pijnverlichting optreedt, kunnen transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS) of antidepressiva geschikt zijn.

Voeding en slikken

Dysfagie (moeite met slikken) kan leiden tot verslikken en aspiratie van voedsel of vloeistoffen in de longen. Het is belangrijk om vast te stellen of deze aandoening zich voordoet bij mensen die zich moeilijk van het bed naar een stoel kunnen bewegen, of mensen met onduidelijke spraak, ataxie, abnormale oogbewegingen of een longinfectie.

Bij vaststelling van dysfagie moet de persoon worden doorverwezen naar een spraak- en taaltherapeut voor advies over speciale sliktechnieken en voedsel- en drankinname.

Slikklachten kunnen geëvalueerd worden aan de hand van de DYMUS (Dysphagia in

Multiple Sclerosis) vragenlijst.⁴⁸ Aanhoudende slikproblemen kunnen worden verlicht door het aanpassen van de zithouding om gemakkelijker en veiliger te kunnen slikken, door borstfysiotherapie of kortdurend gebruik van een maagsonde, vooral als herstel waarschijnlijk is. Als de dysfagie langer dan een maand aanhoudt, moet de persoon met MS zorgvuldig gecontroleerd worden op gewichtsverlies of ondervoeding. De eventuele toepassing van een percutane endoscopische gastrostomiesonde (PEG-sonde, een voedingssonde die via de maagwand de maag binnengaat) moet worden besproken, vooral als de persoon aan recidiverende infecties op de borst, ondervoeding of uitdroging lijdt of al langer dan een maand een nasogastrische sonde heeft.²

Spraakproblemen

De invloed van dysartrie (spraakproblemen) op het leven van een persoon met MS moet beoordeeld worden. Technieken om de spraakproductie en de duidelijkheid te verbeteren en te handhaven kan door een gespecialiseerde spraak- en taaltherapeut worden geleerd. Er moeten hulpmiddelen voor niet-verbale communicatie beschikbaar worden gesteld aan een persoon die langdurig aan dysartrie lijdt. Familieleden en zorgverleners moeten worden betrokken bij besprekingen met specialisten over hoe ze een persoon met MS het best kunnen helpen communiceren.²

Seksuele stoornis

De seksuele functie kan bij mensen met MS gestoord zijn, ofwel als gevolg van zenuwschade die direct het genitale gebied ofwel door spasmen of spasticiteit of andere gezondheidsproblemen die de seksuele functie kunnen aantasten, zoals depressie of angst, hart- en vaatziekte of diabetes. Mannen die hieraan lijden, kunnen sildenafil of tadalafil aangeboden krijgen.

De MS-verpleegkundige dient de problemen rond seksuele en persoonlijke relaties tactvol te benaderen, het bespreken

ervan mogelijk te maken en informatie te verstrekken over lokale voorlichtings- en ondersteuningsdiensten.

Het (echt)paar dient de mogelijkheid geboden te krijgen om een specialist op het gebied van seksuele problemen te raadplegen over glijmiddelen en het gebruik van seksuele hulpmiddelen en over algemene informatie over seksuele relaties.²

Doorligwonden

Een doorligwond of decubitus is een plek waar de huid is kapotgegaan als gevolg van voortdurende druk op de huid of verkeerde schuifkracht te hebben gebruikt door bijvoorbeeld verkeerde tiltechnieken. De ernst ervan varieert van kleine huidbeschadigingen tot grote plekken met tot op het bot afgestorven huid. Deze wonden zijn een potentiële bron van lokale of systemische infectie en zijn ook pijnlijk en invaliderend. Mensen met MS hebben een risico van doorligwonden als ze beperkt zijn in hun beweging wegens lichamelijk of geestelijk onvermogen. Doorligwonden kunnen worden vermeden door zorgvuldige behandeling met druk verlichtende hulpmiddelen en procedures. Screenen op decubitus moet standaard plaatsvinden tijdens controlebezoeken bij de MS verpleegkundige.

De MS-verpleegkundige dient een persoon met MS niet alleen op de aanwezigheid van doorligwonden te controleren, maar ook op lichamelijke factoren of gedragsfactoren die in de toekomst daartoe kunnen bijdragen.

Daarbij moet een actieplan worden opgesteld en vastgelegd voor de preventie ervan, zoals optimalisering van de voedingsstatus, voorzien in geschikte hulpmiddelen en bespreking van verplaatsingstechnieken.

Personen die rolstoel gebonden zijn, moeten van druk verlichtende kussens worden voorzien, terwijl bedlegerige mensen speciale matrassen (anti-decubitis) moeten krijgen omdat zij regelmatig gekeerd moeten worden.

Delen van de huid die het risico lopen om doorligwonden te worden, moeten regelmatig worden gecontroleerd en beschermd. Bij doorligwonden moet advies van een specialist worden ingewonnen en de verzorging ervan moet volgens de van toepassing zijnde lokale richtlijnen gebeuren. De patiënt moet in bed op een 'low-loss'-matras worden verzorgd.²

Complementaire therapieën

Complementaire of alternatieve geneeskunde is een overkoepelende term voor verschillende behandelingsbenaderingen. De MS-verpleegkundige dient mensen met MS die alternatieve behandeling overwegen, te adviseren over de risico's (waaronder de kosten) en mogelijke voordelen van deze behandelingen, en dat ze de MS-verpleegkundige of hun huisarts op de hoogte moeten houden van de behandelingen die zij ondergaan. Een persoon met MS die zich tot een alternatieve behandeling wendt, kan gefrustreerd zijn door conventionele geneesmiddelen, de bijwerkingen ervan en door zijn/haar eigen gebrek aan controle over de ziekte.

Hoewel er maar beperkte aanwijzingen zijn dat bepaalde complementaire therapieën zouden kunnen helpen, kunnen er andere voordelen worden behaald, zoals een gevoel dat er beter voor de patiënt gezorgd wordt, het placebo-effect, holistische behandeling van de gehele persoon en een gezondere leefwijze. Alternatieve therapieën die mogelijk een gunstig effect hebben op mensen met MS, zijn onder andere reflexologie (waarvoor enig bewijs is voor werkzaamheid ten aanzien van urinaire symptomen⁴⁹) en massage,⁵⁰ visoliën,⁵¹ zonnebloemolie (linolzuur),⁵² magnetisch veldtherapie,⁵³ neuraaltherapie,⁵⁴ massage plus lichaamsbehandeling waarmee symptomen van angst, depressie en laag zelfbeeld kunnen worden verbeterd,⁵⁵ tai chi en multimodale therapieën.⁵⁶ Therapieën als het Swank-dieet (een dieet met zeer weinig verzadigde vetten) zijn in termen van werkzaamheid bij MS volledig onbewezen.⁵² Het gebruik van antioxidanten moet ook worden ontmoedigd totdat er meer bewijs is dat het immunostimulerende effect ervan niet schadelijk is voor mensen met MS.⁵² Er zijn geen aanwijzingen dat het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen zoals vlees, gluten, cafeïne of alcohol helpt bij MS.⁵²

Neuraaltherapie:

Een aangepaste vorm van acupunctuur waarbij kleine hoeveelheden lokale anesthetica zonder adrenaline in bepaalde 'triggerpunten' in de enkels en rond de grootste omtrek van de schedel worden geïnjecteerd



Verdieping van de leerstof

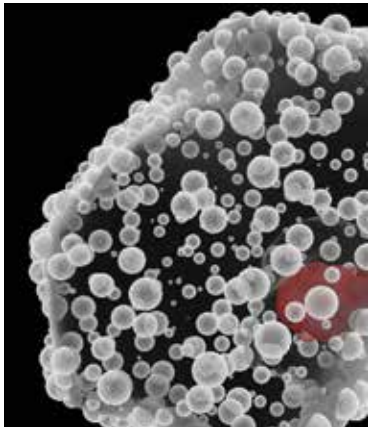
In dit hoofdstuk komt het volgende aan bod...

- In Nederland goedgekeurde DMT's voor de behandeling van MS
- Behandeling van pijn en huidreacties

De in Nederland momenteel goedgekeurde DMT's zijn bèta-interferonen (IFNβ, type 1a en 1b), glatirameer acetaat, natalizumab, fingolimod, dimethylfumaraat, teriflunomide, alemtuzumab, cladribine en ocrelizumab.

Product	Bedrijf	Werkzame stof	Toediening
Betaferon®	Bayer Schering	IFNβ-1b	Subcutane injectie van 0,25 mg om de dag (8 miljoen I.E. opgelost in 1 ml) ²¹
Avonex®	Biogen Idec	IFNβ-1a	Intramusculaire injectie van 30 µg eenmaal per week ²²
Plegridy®	Biogen	Peg IFNβ-1a	Subcutane injectie 1 maal per 2 weken 125 mg ²³
Rebif®	Merck Serono	IFNβ-1a	Subcutane injectie van 22 µg of 44 µg drie keer per week ²⁴
Copaxone®	Teva	Glatirameeracetaat	40 mg 3 x/week met tussenpozen van minimaal 48 uur ²⁵
Tysabri®	Biogen	Natalizumab	Intraveneuze infusie van 300 mg elke 4 weken ²⁶
Gilenya®	Novartis	Fingolimod	Orale capsule 0,5 mg eenmaal per dag ²⁷
Tecfidera®	Biogen	Dimethylfumaraat	Startdoserings gedurende 7 dagen orale toediening 2 maal daags 120 mg, vervolgens orale toediening 2 maal daags 240 mg ²⁹
Aubagio®	Genzyme	Teriflunomide	Orale toediening 1 maal daags 14 mg ²⁸
Lemtrada®	Genzyme	Alemtuzumab	Intraveneuze toediening 1 ^e jaar 5 opeenvolgende dagen, 2 ^e jaar 3 opeenvolgende dagen 12 mg/dag ³⁰
Mavenclad®	Merck Serono	Cladribine	Orale toediening van 3,5 mg/kg over een periode van 2 jaar. De behandelingskuur vindt plaats in maand 1 en maand 2 van jaar 1 en wordt in jaar 2 herhaald. ⁷⁸
Ocrevus®	Roche	Ocrelizumab	Intraveneuze toediening van 600 mg elke 6 maanden. De eerste toediening wordt gegeven in 2 infusies van 300 mg, 2 weken na elkaar. ⁷⁸

Verdieping van de leerstof



MS medicatie

Recombinant-technieken zijn kunstmatige manieren om grote hoeveelheden afzonderlijke moleculen te produceren. Hierbij wordt een specifiek DNA-segment (gen) via een plasmide in een bacterie- of zoogdiercel ingebracht om het bijbehorende eiwit aan te maken.

Bèta-interferonen

Interferonen zijn cytokinen die door witte bloedcellen in het lichaam worden aangemaakt in reactie op virussen en worden zo genoemd vanwege hun vermogen om te 'interfereren' met replicerende virussen. Voor medisch gebruik worden ze met behulp van **recombinanttechnieken** geproduceerd. Bij de behandeling van MS worden twee typen IFN β gebruikt en het is belangrijk om deze twee van elkaar te onderscheiden:

- **IFN β -1a:** geproduceerd in genetisch gemanipuleerde 'Chinese Hamster Ovary'-cellen
- **IFN β -1b:** geproduceerd in genetisch gemanipuleerde *Escherichia coli*-bacteriën

Interferonen werken als immunomodulators door het ontstekingsproces dat MS kenmerkt te verminderen. Meer specifiek blokkeren ze immuunfactoren (MHC-klasse-II-moleculen) die betrokken zijn bij de aanval op myeline en verantwoordelijk zijn voor het doorbreken van de bloed-hersenbarrière waardoor destructieve T-cellen kunnen passeren.

In de handel verkrijgbare IFN β 's hebben in het algemeen vergelijkbare profielen wat betreft biologische activiteit, werkzaamheid en bijwerkingen als griepachtige symptomen, reacties op de injectieplaats en depressie. Formuleringsverschillen wat betreft de toedieningsfrequentie en -weg.²¹

Sommige mensen kunnen een resistentie ontwikkelen doordat het lichaam antilichamen tegen de geïnjecteerde geneesmiddelen aanmaakt. Deze noemt men neutraliserende antilichamen (Nab's). Nab's kunnen aan het IFN β -molecuul binden en de therapeutische effectiviteit ervan verminderen. Men vermoedt dat aanhoudend hoge Nab-titers het biologische effect van IFN β -therapie tenietdoet of vermindert, hoewel het effect van lage/gemiddelde titers minder duidelijk is. Ongeveer 30% van de Nab-positieve patiënten wordt na een periode van enkele jaren spontaan Nab-negatief.⁵⁷ Aangevoerd is dat het aantal mensen met aanhoudend hoge Nab-titers varieert tussen verschillende typen IFN β en dat de intramusculaire toedieningsweg doorgaans gepaard gaat met minder aanmaak van antilichamen dan subcutane injecties.⁵⁸ Het stoppen met of veranderen van IFN β -behandeling bij aanwezigheid van Nab's blijft omstreven. In Europa wordt de aanwezigheid van Nab's beschouwd als een aanwijzing voor verlies van biologische activiteit van IFN β en dat verandering van behandeling nodig is. De aanbevelingen in de VS zijn echter behoudender. IFN β 's zijn al sinds 1993 verkrijgbaar voor de medicamenteuze behandeling van

MS. In 2015 is het langwerkende PEG-interferon-beta-1a op de markt gekomen. Interferonen kunnen de frequentie van de exacerbaties verlagen (met ongeveer een derde) en de ernst ervan verminderen bij zowel RRMS als SPMS.^{16,21,22,24} De verlaging van het exacerbatiepercentage vergeleken met placebo (na 2 jaar) varieert van 27% tot 43%,^{14,20-22,24,58} terwijl de vermindering van ziekteprogressie varieert van 29% tot 37%.^{21,22,24,59}

Glatirameeracetaat

Glatirameeracetaat (handelsnaam: Copaxone[®]) is een synthetisch molecuul dat ontwikkeld is om een basiseiwit in myeline na te bootsen. De precieze werkwijze van glatirameeracetaat is niet bekend, maar vermoedelijk berust de werking op remming van het ontstekingsproces door desensibilisatie van lymfocyten die met myeline een kruisreactie vertonen. Hierdoor wordt het aantal pro-inflammatoire T-cellen en hun cytokinen verlaagd en het aantal anti-inflammatoire T-cellen en de bijbehorende cytokinen verhoogd. Men veronderstelt ook dat het de afgifte van 'brain-derived neurotrophic factor' (BDNF) stimuleert, wat bijdraagt aan de bescherming en vernieuwing van neuronen.⁶⁰ Het is geïndiceerd voor gebruik als eerstelijnsbehandeling van RRMS of als tweedelijnsbehandeling na IFN β 's, maar niet voor gebruik bij SPMS.²⁵ Het wordt eenmaal daags subcutaan (s.c.) geïnjecteerd in een dosis van 20 mg.²⁵

Bijwerkingen zijn onder andere reacties op de injectieplaats, buik-, borst- en rugpijn, asthenie (algehele zwakte), infectie, koorts en hoofdpijn.²⁵ Glatirameeracetaat lijkt minder ernstige bijwerkingen te hebben – er zijn met name minder griepachtige bijwerkingen gemeld dan bij IFN β 's – en het stimuleert de aanmaak van neutraliserende antilichamen niet.^{61,62} Glatirameeracetaat bleek het exacerbatiepercentage in twee jaar met ongeveer een derde te verlagen² en zowel het exacerbatiepercentage als de ziekteprogressie in vergelijking met placebo te verlagen.⁶³ Ook is aangetoond dat het de met MRI vastgestelde ziekteactiviteit en ziektelast bij mensen met RRMS verlaagt.⁶²

Biosimilar Copaxone

Sinds 2018 is de biosimilar van Copaxone op de markt. Dit is glatirameeracetaat van Mylan. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)

heeft het middel beoordeeld en geconcludeerd dat de samenstelling en kwaliteit van Glatirameeracetaat Mylan overeenkomen met die van Copaxone.⁸⁵ Ook is in een studie aangetoond dat de werkzaamheid van Glatirameeracetaat Mylan vergelijkbaar is met die van Copaxone en kunnen patiënten zonder problemen overstappen van Copaxone naar Glatirameeracetaat Mylan.^{77,85,90}

Natalizumab

Natalizumab (handelsnaam: Tysabri[®]) is een recombinant, gehumaniseerd monokonaal antilichaam tegen het VLA4-antigen op het oppervlak van lymfocyten. Dit molecuul is een $\alpha 4$ -integrine (een celmembraaneiwit dat als receptor fungeert en helpt bij de communicatie tussen cellen). Hoewel het precieze werkingsmechanisme niet bekend is, zou natalizumab werken als een ziektemodificerende agent doordat het de migratie van witte bloedcellen naar het CZS remt, waardoor ontsteking en demyelinisatie afnemen.⁶⁴ Dit komt doordat het de binding blokkeert van het lymfocytenantigeen aan receptoren op de epitheelcellen die de bloed-hersenbarrière bekleden.

Natalizumab is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie voor zich snel ontwikkelende, ernstige RRMS²⁶ en als monotherapie voor de behandeling van zeer actieve RRMS bij mensen met een hoge ziekteactiviteit ondanks eerdere behandeling met IFN β of glatirameeracetaat (d.w.z. tweedelijns).²⁶ Het wordt elke vier weken als een i.v. infuus in een dosis van 300 mg toegediend. Gebleken is dat het overgevoeligheidsreacties veroorzaakt, waaronder ernstige systemische reacties (zoals anafylaxie) die doorgaans binnen 2 uur na begin van het infuus optreden. De immuneeffecten van natalizumab kunnen ook het risico op infecties verhogen²⁶ en de toediening ervan kan leiden tot de aanmaak van Nab's, waardoor het minder werkzaam wordt.

Natalizumab wordt in het algemeen alleen aanbevolen voor mensen met MS die niet afdoende reageerden op andere MS-therapieën of deze niet konden verdragen.⁵⁴ In februari 2005, kort na de lancering in de VS, werd natalizumab uit de handel gehaald als reactie op meldingen van drie gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder twee sterfgevallen bij mensen met MS die het geneesmiddel langer dan 2 jaar gebruikten. PML is een opportunistische virale infectie van de hersenen die de dood of ernstige invaliditeit tot gevolg

kan hebben. De Europese Commissie maakte in juni 2007 de goedkeuring bekend van natalizumab als enkelvoudige therapie voor zeer actieve RRMS.⁶⁵

Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA meldde in 2010 dat de voordelen van natalizumab groter zijn dan de risico's ervan voor patiënten met ernstig ontwikkelende RRMS. EMA heeft aanbevolen de productinformatie bij te werken met de toevoeging van informatie over het hogere risico van PML na twee jaar behandeling en dat er aanvullend advies beschikbaar moet komen over de behandeling van patiënten die tekenen van PML vertonen. Ook werd aanbevolen dat er door patiënten formuleren getekend worden bij het begin van behandeling met natalizumab, en nog eens na twee jaar behandeling, na diepgaande besprekingen met hun arts over het risico van PML. Het wordt aangeraden patiënten voorafgaand aan de behandeling te testen op JC virus-antilichamen, om zo het risico op het krijgen van PML te kunnen inschatten. Dit alles in aanvulling op bestaande aanbevelingen dat patiënten en hun zorgverleners, partners en familie bewust moeten worden gemaakt van de symptomen van PML en dat patiënten tijdens de behandeling zorgvuldig gecontroleerd moeten worden.⁶⁶ Indien de patiënt mogelijk klachten van PML vertoont dient een JC-virustest te worden uitgevoerd, waarmee viraal DNA van het JC virus kan worden aangetoond.²⁶

Natalizumab vermindert in studies het aantal relapsen per jaar met ruim 60% ten opzichte van placebo (na 2 jaar).²⁶ Daarnaast wordt het risico op progressie van de invaliditeit verlaagd met ruim 40% tov placebo gemeten a.h.v. de EDSS score.²⁶ Ook werd aangetoond dat behandeling met natalizumab resulteert in significant minder (actieve) laesies.²⁶

Fingolimod

Fingolimod (handelsnaam: Gilenya[®]) is een sphingosine 1-fosfaat receptor (S1PR) modulator. Fingolimod komt snel in het lymfeweefsel en bindt in zeer lage concentratie aan S1P op de lymfocyten. De binding van fingolimod aan de S1P-receptor veroorzaakt downregulatie gevolgd door afbraak van de receptor. De S1P-receptor heeft in normale omstandigheden de functie om de T-cel te laten migreren uit de lymfeknoop naar de bloedbaan en de periferie. Door downregulatie van deze receptor onder invloed van fingolimodfosfaat reageren de T-lymfocyten niet meer op het dwingende migratiesignaal waar S1P1 voor zorgt. Door de blijvende downregulatie van S1P-receptor op de T-lymfocyten worden deze in de lymfeklieren 'vast-

gehouden' en kunnen ze niet migreren. Fingolimod passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarriere en zou daarmee ook een direct effect kunnen hebben in het CZS, aangezien zich ook S1P-receptoren bevinden op neuronen (zenuwcellen) en gliacellen (steuncellen) waar fingolimod aan kan binden.

De werking van fingolimod is reversibel: ondanks het feit dat de lymfocyten worden vastgehouden in de lymfeknopen, blijft de functionaliteit van deze cellen grotendeels onaangetast.²⁷ Wanneer met de medicatie wordt gestopt, zullen de T-lymfocyten de lymfeknoop weer verlaten en herstellen naar normaalwaarden binnen 1-2 maanden.²⁷ Fingolimod is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie voor volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar bij zeer actieve RRMS: bij een zeer actieve ziekte ondanks een volledige en geschikte behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel of bij snel ontwikkelende ernstige RRMS (in 1 jaar minimaal twee invaliderende schubs en – vergeleken met een eerdere hersen-MRI – toename met ten minste één door gadolinium-aangekleurde laesie of een significante toename in T2-laesies). Hierbij dient wel naar het Nederlandse vergoedingslabel van fingolimod gekeken te worden, deze is namelijk niet in lijn met het indicatie label.²⁷ In Nederland wordt fingolimod alleen vergoed als een tweedelijns middel na tenminste 1 andere DMT. Het wordt 1 maal daags in een dosis van 0,5 mg oraal toegediend (meer informatie over de dosis bij kinderen te vinden onder 'behandeling van pediatrische patiënten'). De meest ernstige bijwerkingen met fingolimod zijn macula oedeem, infecties (zoals cryptokokkenmeningitis, PML, varicella zoster virus-infectie of HPV-infectie), (huid)maligniteiten, verhoging van levertransaminasen, risico op schadelijke effecten voor de foetus en convulsies. Ook kan bradyaritmie en onregelmatige hartslag plaatsvinden bij de start van de behandeling. Daarom moet de eerste dosis van fingolimod in het ziekenhuis worden toegediend, waarna de patiënt gedurende minimaal 6 uur gemonitord dient te worden. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, bijholteontsteking, griep, diarree, rugpijn, leverenzymverhogingen en hoest.²⁷ Tijdens de behandeling en tot 2 maanden na het stoppen van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken, gezien het risico van fingolimod op schadelijke effecten op de foetus.²⁷

Fingolimod vermindert in studies het aantal relapsen per jaar met ruim 50% ten opzichte van zowel placebo (na 2 jaar) als interferon bèta-1a (na 1 jaar).^{67,68}

Daarnaast wordt het risico op progressie van de invaliditeit verlaagd met ruim 30% ten opzichte van placebo gemeten aan de hand van de EDSS score.⁶⁸ Ook werd aangetoond dat behandeling met fingolimod resulteert in significant minder (actieve) laesies en vermindering van het verlies van hersenvolume ten opzichte van placebo als interferon bèta-1a.^{67,68}

Behandeling van pediatrische patiënten

Sinds november 2018 is fingolimod ook geregistreerd voor kinderen en adolescenten vanaf 10 jaar en sinds juni 2019 wordt dit in Nederland ook dusdanig vergoed. Deze uitbreiding van indicatie is gebaseerd op een studie waarin fingolimod veilig en effectief bleek voor het voorschrijven bij kinderen met MS. Bij pediatrische patiënten kenmerkt MS zich vaak door frequente en heftige relapsen, vaak met goed herstel en weinig progressie van invaliditeit.⁸⁶

In deze studie bij MS patiënten in leeftijd van 10 tot en met 17 jaar verminderde fingolimod het aantal jaarlijkse relapsen met ruim 80% ten opzicht van interferon bèta-1a na 2 jaar. Het veiligheidsprofiel was over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Er werden echter meer neurologische en psychiatrische aandoeningen waargenomen in de studie. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep vanwege de zeer beperkte kennis die beschikbaar is uit de klinische studie.⁸⁷ Er ontstonden convulsies bij een aantal kinderen in zowel de fingolimod groep als in de interferon bèta groep (respectievelijk 6 en 1).⁸⁶ Bij kinderen (10 jaar of ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht: Kinderen met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: één 0,25 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen. Kinderen met een lichaamsgewicht > 40 kg: één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen. Kinderen die starten met de 0,25 mg capsules en vervolgens een stabiel lichaamsgewicht bereiken van boven de 40 kg, moeten overschakelen op de 0,5 mg capsules. Wanneer overgeschakeld wordt van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag, wordt aanbevolen om dezelfde eerstedosismonitoring als bij de start van de behandeling te herhalen.²⁷

In Nederland is het Sophia Kinderziekenhuis (onderdeel van het Erasmus Medisch Centrum (EMC)) het expertisecentrum op het gebied van pediatrische MS. Bij het diagnosticeren en behandelen van een kind met MS wordt doorverwijzing naar het EMC sterk aangeraden.

Teriflunomide

Teriflunomide (handelsnaam: Aubagio[®]) is een immunomodulerend geneesmiddel met ontstekingsremmende eigenschappen. Het exacte mechanisme wordt nog niet volledig begrepen, maar het zou gerelateerd worden aan een daling in het aantal lymfocyten. Dit vermindert uiteindelijk de ontsteking die leidt tot zenuwschade bij MS. Teriflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen RRMS patiënten en wordt eenmaal per dag oraal toegediend. Het wordt aangeraden om teriflunomide te gebruiken bij patiënten met een milde vorm van RRMS.²⁸

Teriflunomide wordt oraal gegeven, eenmaal daags 14 mg. De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor bij de patiënten die behandeld worden met teriflunomide: griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, verhoogde alanineaminotransferase (ALT), misselijkheid en alopecia. Over het algemeen zijn diarree, misselijkheid en alopecia licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leiden in sommige gevallen tot het stopzetten van de behandeling.²⁸ Na het staken van de behandeling duurt het gemiddeld 8 maanden voordat de plasmaconcentratie lager is dan 0.02 mg/l. Door intra-individuele variatie in de klaring kan de wash-out periode oplopen tot 2 jaar. Er is echter ook een eliminatieprocedure mogelijk om de plasmaconcentratie versneld te verlagen. Na het stopzetten van de behandeling kan colestyramine of geactiveerde kool worden toegediend gedurende 11 dagen. Daarnaast is er controle vereist door 2 afzonderlijke testen met een interval van ten minste 2 weken. Het product is mogelijk teratogeen en wordt afgeraden aan vrouwen én mannen met een kinderwens.²⁸

De vermindering van het aantal relapsen bij teriflunomide versus placebo na 2 jaar is 32-36%.^{69,70} De effectiviteit is vergelijkbaar met die van interferon-bèta en wordt bij voorkeur als een eerstelijnsmiddel gebruikt.²⁸

Dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat (handelsnaam: Tecfidera[®]) is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met RRMS sinds 2014. Dimethylfumaraat wordt tweemaal per dag oraal toegediend.²⁹ Het geneesmiddel heeft anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen, maar het exacte werkingsmechanisme is tot dusver

onduidelijk. Dimethylfumaraat wordt oraal gegeven. De begindosering is 120 mg 2 maal daags, dit wordt verhoogd na 7 dagen tot de aanbevolen dosis van 240 mg 2 maal daags. De bijwerkingen die zeer vaak voorkomen bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat zijn flushing en maag-darmbijwerkingen (zoals diarree, misselijkheid, buikpijn en pijn in de bovenbuik). Flushing en maag-darmbijwerkingen treden vaak op aan het begin van de behandeling (voornamelijk gedurende de eerste maand). Bij patiënten die flushing en maag-darmbijwerkingen ervaren, kunnen deze voorvallen zo nu en dan blijven optreden gedurende de gehele behandeling met dimethylfumaraat. Lymfopenie komt ook vaak voor, waarbij gemiddeld het aantal lymfocyten met 30% afneemt t.o.v. baseline.²⁹ De werkzame metaboliet wordt snel geëlimineerd en bij de meeste mensen is er na 1 dag geen werkzame stof meer aanwezig in het bloed.²⁹ De vermindering van het aantal relapsen bij dimethylfumaraat versus placebo na 2 jaar is 44%.⁷¹ De effectiviteit van dimethylfumaraat is vergelijkbaar met die van interferon- β .²⁹

Alemtuzumab

Alemtuzumab (handelsnaam: Lemtrada[®]) is een monoklonaal antilichaam dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassenen met actieve RRMS, vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken.³⁰ Alemtuzumab wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie in 2 kuren met een tussenperiode van een jaar. In het eerste jaar bestaat de kuur uit een infusie voor 5 opeenvolgende dagen. In het tweede jaar bestaat de kuur uit een infusie voor 3 opeenvolgende dagen. Op de eerste 3 dagen van elke kuur dient de patiënt direct vóór de toediening premedicatie met corticosteroïden krijgen. Het werkingsmechanisme waardoor alemtuzumab haar therapeutisch effect bij MS uitoefent, is nog niet volledig bekend. Onderzoek wijst op immunomodulerende effecten via depletie en repopulatie van lymfocyten. Afname van het aantal circulerende B- en T-lymfocyten door alemtuzumab en de daaropvolgende repopulatie, kunnen het risico op relapsen verminderen en daardoor de progressie van de aandoening vertragen.³⁰

De belangrijkste bijwerkingen zijn auto-immuunreacties (zoals idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), schildklieraandoeningen, nefropathieën, cytopenieën). De meest gemelde bijwerkingen van alemtuzumab zijn o.a. uitslag, jeuk, vermoeidheid,

hoofdpijn, pyrexie, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie, lymfopenie, leukopenie, flushing, en misselijkheid. Infusie gerelateerde reacties staan aangegeven met een asterisk. Om de veiligheid van patiënten te monitoren is er een vierjarige follow-up periode waarin er maandelijks laboratoriumtesten moeten worden uitgevoerd om eventuele vroege symptomen van auto-immuunziekten op te sporen.³⁰ Alemtuzumab heeft diepgaande en langdurige immunosuppressieve effecten en de werkelijke duur van deze effecten zijn onbekend. Het gebruik van alemtuzumab door vrouwen met een kinderwens wordt afgeraden.³⁰ De afname van het aantal relapsen bij alemtuzumab versus interferon β -1a na 2 jaar is 49-55%.^{72,73}

Cladribine

Cladribine (handelsnaam: Mavenclad[®]) is sinds 2017 geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met zeer actieve RMS vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken.⁷ De aanbevolen dosering van cladribine is 3,5 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van 2 jaar, toegediend als 1 behandelingskuur van 1,75 mg/kg per jaar. Een behandelingskuur bestaat uit 2 behandelingsweken: in week 1 van de eerste maand en in week 1 van de tweede maand. Er is een doseringsschema beschikbaar om de beoogde 3,5 mg/kg lichaamsgewicht te bereiken na 2 jaar.⁷⁹ Cladribine heeft directe en indirecte werking op de DNA-synthese en zorgt hiermee voor depletie van delende- en niet delende T- en B-lymfocyten. Deze depletie is selectief gericht op T- en B-cellen en heeft minder effect op andere cellen binnen het aspecifieke immuunsysteem. Het mechanisme waarmee cladribine zijn therapeutische effect uitoefent bij MS is niet volledig bekend, maar er wordt verwacht dat de depletie van T- en B-cellen zorgt voor een onderbreking van de cascade van immuunvoorvallen die centraal staan bij MS.⁷⁹

Een van de belangrijkste bijwerkingen is een sterke verlaging van de lymfocyten (lymfopenie). Dit kan mogelijk de kans op infecties vergroten. Daarom moeten HIV-infecties, actieve tuberculose en actieve hepatitis uitgesloten worden voordat gestart wordt met en moet er gescreend worden op latente infecties (tuberculose, hepatitis B en C). De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling waren lymfopenie en herpes zoster infectie. Overige

gemelde bijwerkingen zijn o.a. afname van het aantal neutrofielen, huiduitslag en alopecia.⁷⁹

Voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2 moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken advies krijgen over de kans op een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie.⁷⁹

De afname van het aantal relapsen per jaar bij cladribine versus placebo na 2 jaar is 58%.⁸⁹

Ocrelizumab

Ocrelizumab (handelsnaam: Ocrevus[®]) is sinds 2017 geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve RMS die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken.⁷⁸ Ocrelizumab is ook geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met vroege PPMS gebaseerd op de ziekteduur, mate van invaliditeit en beeldvormende kenmerken typerend voor ontstekingsactiviteit. 600 mg ocrelizumab wordt eens per 6 maanden toegediend via een infusie. Voorafgaand aan iedere infusie moet methylprednisolon (iv) en een antihistaminicum worden toegediend om infusie gerelateerde reacties (IRRs) te voorkomen. Premedicatie met een antipyreticum (bijv. paracetamol) kan worden overwogen. De initiële dosis van 600 mg wordt gegeven in twee afzonderlijke infusies van beide 300 mg, waarbij de 2e gift 2 weken na de 1e gift volgt.⁷⁸

Ocrelizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich selectief richt op B-cellen die CD20 tot expressie brengen. De precieze mechanismen waarmee ocrelizumab haar therapeutische klinische effecten bij MS uitoefent is niet volledig bekend, maar er wordt aangenomen dat er immunomodulatie bij betrokken is via de vermindering in het aantal en de werking van B-cellen die CD20 tot expressie brengen.⁷⁸

De meest voorkomende bijwerkingen zijn IRRs, infecties (zoals infectie van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, griep, sinusitis, bronchitis, virale infectie (bijv. herpes), gastroenteritis, conjunctivitis, cellulitis), hoesten, catarre, verlaagd IgM en IgG in het bloed en neutropenie.⁷⁸

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten anticonceptie gebruiken zolang ze met ocrelizumab behandeld worden en tot 12 maanden na de laatste infusie.⁷⁸

De afname van het aantal relapsen per jaar bij ocrelizumab versus interferon β -1a is 46-47%.⁸⁸

Verdieping van de leerstof

Behandeling van pijn en huidreacties

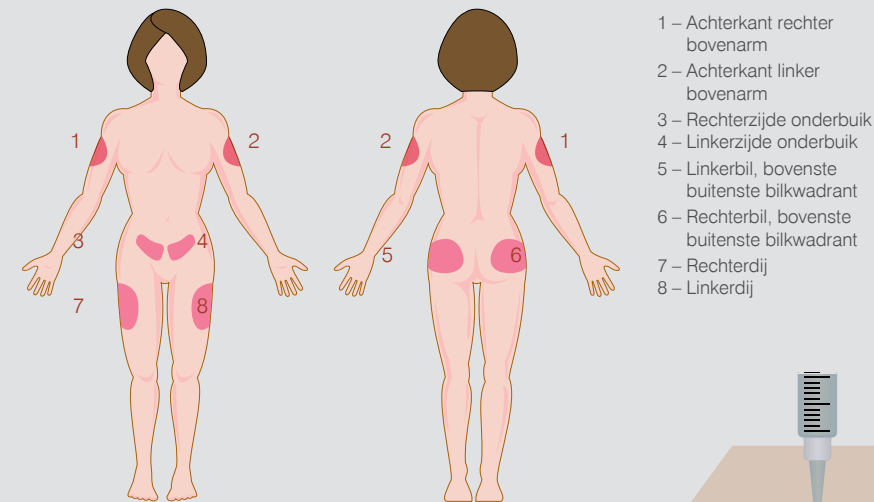
Pijn, in de vorm van gevoeligheid bij aanraking, kan onmiddellijk na en/of 24-48 uur na injectie optreden. Spierpijn is ook gemeld na injectie met (peg)IFN β -1a en 1b. Copaxone[®] en Rebif[®] veroorzaken soms een tijdelijk, stekend gevoel dat zelden leidt tot stoppen van de behandeling. Copaxone[®] kan lokale roodverkleuring, jeuk of ontsteking veroorzaken. Sommige mensen hebben harde plekken onder de huid samen met pijn gemeld, maar dit is doorgaans een lichte klacht die vanzelf overgaat.

Er is voor de MS-verpleegkundige een aantal interventies mogelijk om deze bijwerkingen te behandelen. De MS-verpleegkundige dient de persoon met MS het volgende aan te raden:^{74,75}

1. Zorg voor gebruik van juiste injectietechniek
2. Zorg dat injectieplaatsen gerouleerd worden en ten minste zeven dagen lang niet opnieuw gebruikt worden (Figuur 1)
3. Breng voor en na injectie ijs aan – maar injecteer de oplossing niet ijskoud; deze moet eerst op kamertemperatuur komen
4. Injecteer alleen in gezond weefsel en controleer na enkele uren op roodheid, gevoeligheid of zwelling
5. Gebruik wanneer beschikbaar adapters voor injectieflacon
6. Vermijd blootstelling van de injectieplaats aan overmatig zon- of UV-licht
7. Gebruik paracetamol of ibuprofen als de arts dat toestaat

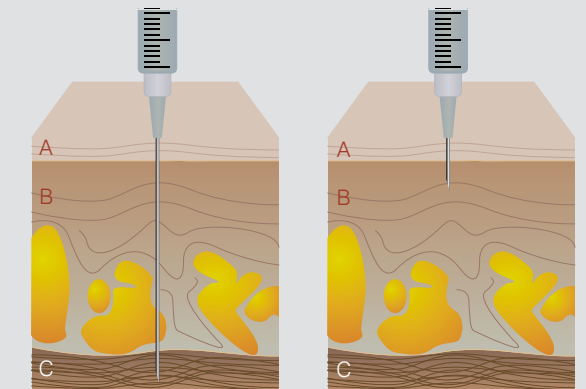
Necrose van de injectieplaats⁷⁵ (afbraak van huidweefsel) is een zeldzame huidreactie, maar als hier niets aan gedaan wordt, kunnen er complicaties ontstaan als infectie en weefselverlies.

Als dit optreedt, moet de MS-verpleegkundige een volledig bloedbeeld aanvragen om te bepalen of het aantal witte bloedcellen hoog genoeg is voor autolyse. Er moet begonnen worden met geschikte topische behandelingen op basis van het aantal witte bloedcellen, het wondstadium en de aan- of afwezigheid van infectie. In het geval van infectie zijn antibiotica mogelijk nodig. Als deze interventies niet helpen en de necrose op de injectieplaats problematisch blijft, kan onderbreking of omschakeling van de behandeling nodig zijn.



- 1 – Achterkant rechter bovenarm
- 2 – Achterkant linker bovenarm
- 3 – Rechterzijde onderbuik
- 4 – Linkerzijde onderbuik
- 5 – Linkerbil, bovenste buitenste bijkwadrant
- 6 – Rechterbil, bovenste buitenste bijkwadrant
- 7 – Rechterdij
- 8 – Linkerdij

Figuur 1 – Injectieplaatsen en -diepten. Interferon bèta-1a (Rebif[®]), interferon bèta-1b (Betaferon[®]) en glatirameeracetaat (Copaxone[®]) worden subcutaan geïnjecteerd (in de vetlaag vlak onder de huid). Interferon bèta-1a (Avonex[®]) wordt intramusculair geïnjecteerd (dieper dan subcutane injectie en in de spier).³³



1 - Intramusculaire injectie 2 - Subcutane injectie

A - Huid B - Onderhuids weefsel C - Spier

Behandeling van systemische reacties⁷⁵

Systemische reacties zijn gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard.

Behandeling van griepachtige symptomen⁷⁶

Griepachtige symptomen komen bij ongeveer twee op de drie mensen voor, 2-6 uur na injectie. De symptomen zijn onder andere myalgie, hoofdpijn, misselijkheid, koude rillingen, vermoeidheid en koorts. De symptomen gaan meestal binnen 24 uur over, maar kunnen soms tot drie of zelfs zes maanden aanhouden. Als deze symptomen optreden, kan het helpen om bij aanvang van behandeling een titratieschema op te stellen. Het gebruik van analgetica is een mogelijkheid die met de arts kan worden besproken. Als deze worden gebruikt, kan het tijdstip van inname worden aangepast zodat de maximale werking wordt bereikt ten tijde van de injectie. Daarnaast kan de tijd van injectie worden aangepast zodat de bijwerkingen tijdens de slaap optreden. Als deze maatregelen niet lijken te werken, kan het echter nodig zijn dat de arts de dosis van de DMT gedurende 3-4 weken verlaagt alvorens deze weer geleidelijk op te hogen zolang deze verdragen wordt.

Behandeling van spasticiteit⁷⁵

Spasticiteit of verergering van spasticiteit kan optreden bij aanvang van therapie, met name bij mensen met temperatuurgevoelige symptomen. Dit kan 3-24 uur na injectie plaatsvinden en kan enkele uren of zelfs dagen aanhouden. Het vaststellen van een baselineniveau van spasticiteit is belangrijk om onderscheid te kunnen maken tussen veranderingen die door het geneesmiddel en die door ziekteprogressie worden veroorzaakt. Interventies zijn onder andere een tijdelijke verlaging van de dosering, toediening van analgetica en toediening of verhoging van de dosis van antispastische geneesmiddelen. Fysiotherapie kan helpen om de spasticiteit te verminderen.

Aanpak van afwijkende laboratoriumuitslagen⁷⁵

Bij mensen die DMT's krijgen, bestaat er een grote kans op afwijkende laboratoriumuitslagen als leukopenie, lymfopenie, neutropenie en verhoogde spiegels van leveraminotransferasen (zoals alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT)). Daarom moeten voor en na instelling van een behandeling met

regelmatige tussenpozen laboratoriumtests worden uitgevoerd. De dosis van het geneesmiddel kan aangepast worden als er afwijkingen in het bloedbeeld worden waargenomen. Dit is niet nodig bij andere testafwijkingen, hoewel de testwaarden en infectiepercentages wel voortdurend worden gecontroleerd.

Behandeling van depressie⁷⁵

Symptomen van depressie komen algemeen voor bij mensen met MS. Hierbij gaat het om veranderde slaappatronen, gebrek aan interesse voor persoonlijke omstandigheden of zaken, een gevoel van uitzichtloosheid en/ of hulpeloosheid, angst en hyperactiviteit (manie is nauw gerelateerd aan depressie). De meeste artsen beginnen bij voorkeur de therapie bij mensen die psychisch stabiel zijn of bij wie depressie effectief behandeld wordt, zodat een eventueel optreden van verdere depressieve symptomen in het kader van het nieuwe geneesmiddel kan worden beoordeeld. De MS-verpleegkundige dient zich bewust te zijn, en de personen en hun familie bewust te maken van de aard van depressieve symptomen, zoals suïcide-ideatie, zodat er interventies als psychotherapie of psychiatrische behandeling beschikbaar kunnen worden gesteld.

Behandeling van slapeloosheid⁷⁵

Slapeloosheid kan bij instellen van een therapie voorkomen en kan onbepaalde tijd aanhouden. De tijd van injectie kan aangepast worden zodat de symptomen in het diepste deel van de slaapcyclus of overdag kunnen optreden. Er kan medicatie worden overwogen om het slapen te bevorderen, zoals sedativa, analgetica of hypnotica. De persoon met MS kan baat hebben bij leren ontspannen, meditatie technieken en bij vermijden van stimulerende middelen voor het slapen gaan.

Behandeling van overige bijwerkingen

Overige symptomen zoals menstruatiestoornissen, gewichtsveranderingen, alopecia, diarree en buikkrampen, gehoorverlies en cardiovasculaire complicaties als hartritmestoornissen, hartkloppingen en dyspneu kunnen worden behandeld aan de hand van richtlijnen in de goedgekeurde productinformatie. Als de symptomen enkele maanden aanhouden, kan het nodig zijn om de persoon met MS door te verwijzen voor onderzoek en eventuele behandeling.

Referenties

1. Merwick, A. & Sweeney, B.J. Functional symptoms in clinically definite MS--pseudo-relapse syndrome. *Int MS J* 15, 47-51 (2008).
2. NCCCC (National Collaborating Centre for Chronic Conditions). Multiple Sclerosis: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Londen: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2014. Beschikbaar op: <https://cdn.shopify.com/s/files/1/0924/4392/files/multiple-sclerosis-guideline.pdf?15599436013786148553> (laatst bezocht in juni 2016).
3. Conceptrichtlijn Diagnostiek, Behandeling en Functioneren bij Multiple Sclerose. Centraal Begeleidings Orgaan (CBO) 2011; beschikbaar op website <https://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen> (laatst bezocht juni 2016).
4. Then Bergh, F., et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis-reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neural* 6, 19 (2006).
5. EMA - Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf (laatst bezocht juni 2016).
6. Burton, J.M., O'Connor, P.W., Hohol, M. & Beyene, J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006921 (2009).
7. Compston, A., redacteur. McAlpine's Multiple Sclerosis. Vierde uitgave. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006
8. Irving, P.M., Gearry, R.B., Sparrow, M. P. & Gibson, P.R. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26, 313-329 (2007).
9. Xu, C., et al. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases. *Am J Pathol* 153, 1257-1266 (1998).
10. Fazekas, F., et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 71, 265-271 (2008).
11. Gray, O., McDonnell, G.V. & Forbes, R.B. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002936 (2003).
12. Lalive, P.H. Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Swiss Med Wkly* 138, 692-707 (2008).
13. Sellebjerg, F., et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 12, 939-946 (2005).
14. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352, 1498-1504 (1998).
15. Gajofatto, A., Bacchetti, P., Grimes, B., High, A. & Waubant, E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 15, 50-58 (2009).
16. Pandey, K. & Lublin, F.D. Clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: rethinking the arsenal. *Curr Treat Options Neurol* 11, 193-202 (2009).
17. Goodin, D.S. & Bates, D. Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. *Mult Scler* 15, 1175-1182 (2009).
18. Webb, U.H. Early interferon beta treatment in multiple sclerosis: nursing care implications of the BENEFIT study. *J Neurosci Nurs* 40, 356-361 (2008).

Referenties

19. Scolding, N., et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 15, 273-279 (2015).
20. Graham, J. & Hu, J. The risk-benefit balance in the United States: who decides? *Health Aff (Millwood)* 26, 625-635 (2007).
21. Summary of product characteristics: Betaferon. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf (laatst bezocht juni 2016).
22. Summary of product characteristics: Avonex. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf (laatst bezocht juni 2016).
23. Summary of product characteristics: Plegrixy. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf (laatst bezocht juni 2016).
24. Summary of product characteristics: Rebif. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf (laatst bezocht juni 2016).
25. Summary of product characteristics: Copaxone. Beschikbaar op: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h30086.pdf> (laatst bezocht juni 2016).
26. Summary of product characteristics: Tysabri. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (laatst bezocht juni 2016).
27. Summary of product characteristics: Gilenya. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (laatst bezocht juni 2016).
28. Summary of product characteristics: Aubagio. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf (laatst bezocht juni 2016).
29. Summary of product characteristics: Tecfidera. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (laatst bezocht juni 2016).
30. Summary of product characteristics: Lemtrada. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf (laatst bezocht juni 2016).
31. Summary of product characteristics: Zinbryta. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf (laatst bezocht augustus 2016).
32. Comi, G., et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 357, 1576-1582 (2001).
33. Jacobs, L.D., et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904 (2000).
34. Hawker, K., et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 66, 460-471 (2009).
35. Leary, S.M. & Thompson, A.J. Primary progressive multiple sclerosis : current and future treatment options. *CNS Drugs* 19, 369-376 (2005).
36. Smith, A.L. & Cohen, J.A. Multiple sclerosis: Fingolimod failure in progressive MS INFORMS future trials. *Nat Rev Neurol* 12, 253-254 (2016).
37. Wingerchuk, D.M. & Carter, J.L. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 89, 225-240 (2014).
38. Costello, K., Kennedy, P. & Scanzillo, J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med* 10, 225 (2008).

Referenties

39. 2015 Richtlijn therapietrouw eerstelijns injectiebehandelingen multiple sclerose. Beschikbaar op: www.vs-ms.nl (laatst bezocht juni 2016).
40. National MS Society - Depression. Beschikbaar op: <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Depression> <<http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Depression> (laatst bezocht juni 2016).
41. Hoegerl, C. & Zboray, S. Pathological laughter in a patient with multiple sclerosis. *J Am Osteopath Assoc* 108, 409-411 (2008).
42. Cabral, G.A. & Griffin-Thomas, L. Cannabinoids as therapeutic agents for ablating neuroinflammatory disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 8, 159-172 (2008).
43. Nortvedt, M.W., et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler* 13, 106-112 (2007).
44. Fowler, C.J., et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 85, 552-559 (2009).
45. Fowler, C.J., et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 470-477 (2009).
46. de Seze, M., et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 13, 915-928 (2007).
47. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Infection control, prevention of healthcare-associated infection in primary and community care (CG2) beschikbaar op: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg139?unlid=563013606201636142421> (laatst bezocht juni 2016).
48. Bergamaschi, R., et al. The DYMUS questionnaire for the assessment of dysphagia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 269, 49-53 (2008).
49. Wang, M.Y., Tsai, P.S., Lee, P.H., Chang, W.Y. & Yang, C.M. The efficacy of reflexology: systematic review. *J Adv Nurs* 62, 512-520 (2008).
50. Mackereth, P.A., Booth, K., Hillier, V. F. & Caress, A.L. Reflexology and progressive muscle relaxation training for people with multiple sclerosis: a crossover trial. *Complement Ther Clin Pract* 15, 14-21 (2009).
51. Hayes, C.E. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 59, 531-535 (2000).
52. Schwarz, S. & Leweling, H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 11, 24-32 (2005).
53. Piatkowski, J., Kern, S. & Ziemssen, T. Effect of BEMER magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Altern Complement Med* 15, 507-511 (2009).
54. Gibson, R.G. & Gibson, S.L. Neural therapy in the treatment of multiple sclerosis. *J Altern Complement Med* 5, 543-552 (1999).
55. Huntley, A. & Ernst, E. Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther Med* 8, 97-105 (2000).
56. Wahbeh, H., Elsas, S.M. & Oken, B.S. Mind-body interventions: applications in neurology. *Neurology* 70, 2321-2328 (2008).
57. Galetta, S.L., Markowitz, C. & Lee, A.G. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 162, 2161-2169 (2002).
58. Paolicelli, D., Drenzo, V. & Trojano, M. Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 3, 369-376 (2009).
59. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, "Interferon Beta-1b is Effective in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis", *Neurology*, deel 43 (1993): pp. 655-661.
60. Rossman, H.S. Neutralizing antibodies to multiple sclerosis treatments. *J Manag Care Pharm* 10, S12-19 (2004).

Referenties

61. Johnson, K.P., Ford, C.C., Lisak, R.P. & Wolinsky, J.S. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 111, 42-47 (2005).
62. Ruggieri, M., Avolio, C., Livrea, P. & Trojano, M. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: a review. *CNS Drug Rev* 13, 178-191 (2007).
63. Arnon, R. & Aharoni, R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 Suppl 2, 14593-14598 (2004).
64. Simpson, D., Noble, S. & Perry, C. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 16, 825-850 (2002).
65. European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri. 21 januari; beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000987.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (laatst bezocht juni 2016).
66. Hauser, S.L. & Weiner, H.L. Natalizumab: immune effects and implications for therapy. *Ann Neurol* 59, 731-732 (2006).
67. Cohen, J.A., et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362, 402-415 (2010).
68. Kappos, L., et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362, 387-401 (2010).
69. Confavreux, C., et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13, 247-256 (2014).
70. O'Connor, P., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365, 1293-1303 (2011).
71. Fox, R. The New England Journal of Medicine publishes pivotal data demonstrating efficacy and safety of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in multiple sclerosis. *Can J Neurosci Nurs* 34, 7-11 (2012).

72. Cohen, J.A., et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380, 1819-1828 (2012).
73. Coles, A.J., et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380, 1829-1839 (2012).
74. Ross AP Nursing Management of Injection Therapy in Multiple Sclerosis: Adherence. Geplaatst 27 oktober 2009. <http://www.medscape.org/viewarticle/711117> <<http://www.medscape.org/viewarticle/711117> (laatst bezocht juni 2016).
75. <http://www.msweb.nl/> (laatst bezocht juni 2016).
76. Fox, E.J. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 28, 461-474 (2006).
77. Summary of product characteristics: glatirameer-acetaat. Beschikbaar op: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h115993_smpc.pdf (laatst bezocht september 2019)
78. Summary of product characteristics: Ocrevus. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_nl.pdf (laatst bezocht september 2019)
79. Summary of product characteristics: Mavenclad. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_nl.pdf (laatst bezocht september 2019)
80. DHCP Lemtrada. Brief van Sanofi in overleg met EMA, CBG en IGJ aan zorgverleners. Beschikbaar op: <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2019/04/23/dhpc-lemtrada/190423+DHCP+Lemtrada.pdf>
81. DHCP Zinbryta. Brief van Biogen in overleg met EMA, CBG en IGJ aan zorgverleners. Beschikbaar op: <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2018/03/12/dhpc-zinbryta/180312-DHCP-Zinbryta.pdf>

82. das Nair R. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 23;3:CD008754
83. Richtlijndatabase van de Federatie Medisch Specialisten. Beschikbaar op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/behandeling_van_de_gevolgen_van_ms/behandeling_van_cognitieve_stoornissen/cognitieve_revalidatie_bij_ms.html. Laatst geraadpleegd september 2019)
84. Summary of product characteristics: fampyra. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_nl.pdf (laatst bezocht september 2019)
85. Cohen J. et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1433-41.
86. Chitnis T et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 379:1017-1027
87. Summary of product characteristics: fingolimod. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_nl.pdf (laatst bezocht september 2019)
88. Hauser S.L. et al, Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis *N Engl J Med* 2017; 376:221-234
89. Giovannoni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416-426
90. Khan O et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):818-829. doi: 10.1177/1352458516664033. Epub 2016 Aug 8.

91. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.
92. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788– 1795.
93. SPECTRIMS Study Group. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.
94. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
95. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415.i
96. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy- chiatry* 2004; 75: 706–710.



Novartis Pharma B.V.
Postbus 22101, 1100 CC Amsterdam
www.novartis.nl

