

Orale farmacotherapie van spasticiteit bij Multiple Sclerose

T R E F W O O R D E N

SPIERVERSLAPPERS; SPASTICITEIT; MULTIPLE SCLEROSE.

door P.J.H. Jongen

Samenvatting

Spasticiteit is een veel voorkomend symptoom bij Multiple Sclerose. Vooral bij patiënten met een progressief beloop heeft spasticiteit hinderlijke tot ernstige consequenties. Orale farmacotherapie met spierverslappers is dan ook een hoeksteen van de symptomatische behandeling van Multiple Sclerose. Onderscheiden worden indirect werkende middelen zoals baclofen, tizanidine en benzodiazepinen en direct werkende middelen zoals dantroleen. Baclofen en tizanidine zijn eerste keus. Als tweede keus gelden benzodiazepinen en dantroleen. Een aparte plaats wordt ingenomen door marihuana (tetrahydrocannabinol).

(*Ned Tijdschr Neurol* 2000;5:351-355)

Inleiding

Bij Multiple Sclerose (MS) is de demyelinisatie op meerdere plaatsen in het centrale zenuwstelsel gelokaliseerd. Gezien het voortschrijdend karakter van de ziekte is het niet verwonderlijk dat bij de meeste patiënten vroeg of laat een functiestoornis van het centrale motorneuron optreedt. Afhankelijk van de plaats en uitgebreidheid van de pathologische haarden treden meerdere klinische verschijnselen op. De meest voorkomende zijn: spierhypertonie, verhoogde peesrekingsreflexen, myoclonieën, het knipmesfenomeen en flexie-, extensie- en adductiespasmen. Combinaties van deze verschijnselen vormen een spastisch syndroom (spasticiteit).

Naar lokalisatie van de oorzaak worden twee vormen van spasticiteit onderscheiden: de cerebrale en spinale spasticiteit. Bij de aanvalsgewijs (relapsing-remitting) verlopende vorm van MS treden zowel spinale als cerebrale spasticiteit op, bijvoorbeeld als gevolg van hemisferale haardvorming of myelitis transversa. Spasticiteit is dan het gevolg van een onvolledig herstelde exacerbatie. Vanwege de beperkte mate van de klachten en de betrekkelijk geringe hinder die de patiënt er doormaakt van ondervindt, is medicamenteuze

behandeling in dergelijke gevallen meestal niet nodig. Anders is het bij de primair en secundair progressieve beloopsvormen. Hier is het veelal de spinale spasticiteit die tot problemen leidt. Stijve spieren, spierschokken, spasmen, en co-contracties, vooral in romp en benen, staan in deze fase op de voorgrond. Bij deze patiënten ontstaat haast altijd de behoefte tot medicamenteuze behandeling. Aanvankelijk is er alleen een dubbelzijdige, min of meer diffuse hypertonie, bij ernstigere vormen ontstaan echter ook hinderlijke extensie-, flexie- en adductiespasmen. Spasticiteit leidt tot beperkingen in het dagelijks functioneren. Bij de ambulante patiënt is het vooral de loopfunctie die van hypertonie en extensiespasmen te lijden heeft. Bij de rolstoelgebonden patiënt zijn het met name het aankleden, de lichaamsverzorging, het zitten in de rolstoel, transfers, lichaamscontacten en de slaap die worden bemoeilijkt. Ook andere dagelijkse handelingen zoals (zelf) catheterisatie en genitale hygiëne kunnen een probleem vormen als gevolg van spasticiteit. Hypertone armspieren leiden tot bemoeilijkte arm- en handfunctie en uiteindelijk flexiespasmen. De mate van spasticiteit is aan wisselingen onderhevig, door de dag heen, met dag- en nachtritmen, en varieert van dag tot dag. Neemt de spasticiteit onverwachts snel toe, dan zij men beducht op bijkomende problematiek als urineweginfectie, decubitus, pijn, en contracturen. Ook psychische belasting doet spasticiteit toenemen.

Soms is bij de paraparetische patiënt een bepaalde mate van spasticiteit nodig om nog net te kunnen staan of lopen. De patiënt loopt of staat 'op zijn spierstijfheid'. Een drastische afname van de stijfheid leidt tot verdere krachtsvermindering, en aldus tot abrupt verlies van sta- of loopfunctie.

Bij lichte vormen van spastische spierhypertonie zijn fysiotherapie en lichte vormen van lichamelijke training (hometrainer, zwemmen) voldoende, en is er geen behoefte aan medicamenten. Bij de ernstigste vormen van spasticiteit daarentegen, zoals bij patiënten met ver voortschreden Multiple Sclerose, is het effect van orale farmacotherapie vaak onvoldoende en moeten andere vormen van behandeling worden overwogen.

Medicamenteuze therapie maakt deel uit van een pakket aan maatregelen dat erop gericht is de spierspanning zodanig te reduceren dat deze minder hinderlijk is. Gezien het voortschrijdende karakter van het onderliggend lijden zullen therapeutische

successen uiteindelijk tijdelijk zijn. Mede hierdoor is het aan te bevelen samen met de patiënt en zijn omgeving (partner, verzorging) reële therapiedoelen te formuleren.

Bij patiënten in de aanvalsfase van de ziekte of met beginnende progressie is het vaak de neuroloog die probeert met orale spierverslappers de loopfunctie en de houding te verbeteren. Bij patiënten met ernstigere en uitgebreidere spasticiteit, die vaak niet meer ambulans zijn en vaak ook met andere functiebeperkingen kampen, is de revalidatie-arts meestal de aangewezen persoon om de spasticiteit te behandelen.

Dit artikel beperkt zich tot de orale vormen van medicamenteuze therapie, omdat die in de praktijk verreweg het meest en door elke neuroloog worden toegepast (zie ook *Tabel 1*). Minder frequent geïndiceerde en minder toegankelijke vormen van spierverslapping, zoals intrathecaal baclofen en intramusculair botuline-toxine (zie ook: Ned Tijdschr Neurol 2000;4:228-234) blijven hier buiten beschouwing vanwege de beperkte toepassing c.q. toepasbaarheid. Hetzelfde geldt voor injecties met fenol of ethanol in de spier of zenuw, en voor tenotomieën. Binnen de medicamenteuze mogelijkheden worden onderscheiden de direct en indirect werkende spierverslappers. De direct werkende spierverslappers werken rechtstreeks op de spier (dantroleen), de indirect werkzame grijpen aan via het centrale zenuwstelsel (baclofen, tizanidine, benzodiazepines). Het gebruik van de term spierverslapper of spierrelaxans verdient de voorkeur boven spasmolyticum, omdat met deze laatste term specifieke spierverslappers van gladde spieren worden bedoeld.

Gezien de verstrekende gevolgen die spasticiteit kan hebben, vormt behandeling ervan een wezenlijk onderdeel van de symptomatische behandeling van de Multiple Sclerose patiënt.

Baclofen

Baclofen (Lioresal®) vermindert de pre-synaptische inhibitie van interneuronen, waarschijnlijk via een werking als GABA-agonist.¹ Baclofen is beschikbaar in tabletten van 10 en 25 mg, het specialité Lioresal® ook in tabletten van 5 mg.

De startdosis baclofen dient zeker niet hoger te zijn dan 3 maal daags 5 mg. Veiligheidshalve kan men kiezen voor een eerste dosis van 5 mg ante noctem, alvorens tot 3 doses per dag over te gaan. Vervolgens elke 3 tot 5 dagen 5 mg per dag ophogen. De dagelijkse hoeveelheid wordt verdeeld over 3 tot 4

giften. Meestal volstaat een dagelijkse hoeveelheid van 60 tot 80 mg.² Is bij deze hoeveelheid nog geen of onvoldoende effect opgetreden, dan kan probleemloos hoger worden gedoseerd. Sommige patiënten tonen pas een merkbaar effect bij doses van 150 tot 350 mg.³ Bij spinale haarden kan baclofen ook een verbetering van blaas- en darmfunctie bewerkstelligen door verslapping van blaas- en darmmusculatuur.⁴

Baclofen wordt in het algemeen goed verdragen. Meest voorkomende bijwerkingen zijn verwardheid, slaperigheid, concentratiezwakte, moeheid, vooral optredend bij hogere doses en meestal verdwijnend na enkele dagen; desnoods dient de dosis tijdelijk verlaagd te worden.

De bijwerkingen zijn minder wanneer baclofen wordt ingenomen tijdens de maaltijden.

Plots staken van baclofen kan leiden tot epileptische insulten en hallucinaties. Langzaam uitsluipen is daarom gewenst.

Tizanidine

Door een alfa-2 adrenerge werking ter hoogte van het ruggenmerg remt tizanidine (Sirdalud®) polysynaptische motor unit activatie. Sirdalud® is beschikbaar in de vorm van tabletten van 2 en 4 mg, en als capsule van 6 mg met een gereguleerde afgifte. De startdosis van tizanidine is 4 mg per dag, verdeeld over 2 doses van 2 mg. Na een week kan de dosering opgehoogd worden met 4 mg per week, tot een onderhoudsdosis van 12-24 mg per dag is bereikt, verdeeld over 3 tot 4 giften. De maximale dagdosis bedraagt 36 mg. Een preparaat met gereguleerde afgifte dient 1 maal daags gedoseerd te worden. Tizanidine wordt doorgaans goed verdragen. De belangrijkste bijwerkingen zijn slaperigheid, droge mond, duizeligheid, vermoeidheid en een lage bloeddruk. Soms stijgen de bloedconcentraties van de leverenzymen. Deze waarden normaliseren na het verlagen van de dosering of na het staken van de medicatie. Zeldzame bijwerkingen zijn een door tizanidine geïnduceerde hepatitis en hallucinaties, die beide verdwijnen na het staken van de medicatie.¹

Benzodiazepinen

De benzodiazepinen diazepam (Valium¹, Stesolid¹) en clonazepam (Rivotril¹) bevorderen de presynaptische inhibitie van neuronen, enerzijds door de affiniteit van GABA-receptoren voor endogene GABA te vergroten, anderzijds door de endogene afgifte van GABA in het centrale zenuwstelsel te bevorderen. In vergelijkende studies traden bij diazepam frequenter bijwerkingen op dan bij baclofen, zoals

Tabel 1. Doseringskarakteristieken van orale spierverslappers.

Middel	Vorm	Minimum dagdosis*	Maximum dagdosis	Toedienings-frequentie
Baclofen (Lioresal®)	tablet 5, 10, 25 mg	15 mg	150 mg	3-4 dd
Tizanidine (Sirdalud®)	tablet 2, 4 mg capsule 6 mg	4 mg	36 mg	2 dd
Diazepam (Valium®, Stesolid®)	tablet 2, 5, 10 mg	4 mg	30-60 mg	2-3 dd
Clonazepam (Rivotril®)	tablet 0.5, 2 mg	0,5 mg	4 mg	1-3 dd
Dantroleen (Dantrium®)	capsules 25, 50 mg	25 mg	400 mg	3-4 dd
* <i>tevens startdosis</i>				

slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte.³ Vanwege het sederend effect zijn benzodiazepinen vooral geschikt ter bestrijding van nachtelijke spasmen. Het sederende effect kan er ook toe bijdragen dat een latente depressie manifest wordt.¹

De aanvangsdosis diazepam bedraagt 4 mg per dag (tweemaal 2 mg). Deze dosering kan worden opgehoogd op geleide van het effect met telkens 2 mg elke 5 dagen tot de gewenste spierverslapping is bereikt of ongewenste bijwerkingen optreden. De maximale dosis is 30 tot 60 mg per dag, verdeeld over 3 giften. Plotseling staken van diazepam kan leiden tot epileptische aanvallen of zelfs tot fatale onttrekkingsverschijnselen. In de praktijk wordt de toepassing van diazepam beperkt door de bijwerkingen, met name sufheid en slaperigheid. Omdat bij diazepam verslaving en afhankelijkheid kunnen optreden, dient dit middel niet voorgeschreven te worden bij patiënten die reeds bekend zijn met misbruik van andere geneesmiddelen of alcohol, en liever ook niet bij mensen met depressieve stemmingsstoornis of suïcidale gedachten.

Clonazepam wordt vooral gebruikt bij nachtelijke spasmen. De dosering bedraagt 2 mg ante noctem. In toenemende mate wordt clonazepam, in plaats van diazepam, gebruikt om ook overdag de spasticiteit gunstig te beïnvloeden. De onderhoudsdosis is doorgaans 4 mg per dag.

Dantroleen

Dantroleen (Dantrium®) werkt direct op de dwarsgestreepte spieren. Het vermindert de door depolarisatie veroorzaakte calciumafgifte uit het sarcoplasmatisch reticulum van de spiercel. Hierdoor worden de spiercontracties zwakker en dit is de basis van

het therapeutisch effect. Dantroleen is verkrijgbaar in capsules van 25 en 50 mg.

De klinische effectiviteit van dantroleen is van dezelfde orde van grootte als die van bovengenoemde indirect werkende spierverslappers. Vanwege het werkingsmechanisme treedt het effect gegeneraliseerd op in alle spieren, ook in de niet spastische. Omdat in beginsel alle motorische functies worden beïnvloed kan per saldo de functiebeperking juist toenemen. Hierdoor is dantroleen minder geschikt voor ambulante patiënten. Patiënten die veel hinder ondervinden van tonische spasmen van romp- en heupmusculatuur hebben vooral baat bij het middel. Ook rolstoelgebonden patiënten met ernstige contracturen en adductiespasmen van de benen komen voor dantroleen in aanmerking.

De startdosis is 25 mg per dag. Omdat het een week kan duren voordat het effect merkbaar is, dient niet vaker dan 1 keer per week de dosis opgehoogd te worden. Doseringsen hoger dan 400 mg per dag, verdeeld over 4 giften, zijn zelden nodig. Bij dergelijke hoge doseringen treden vaak spierzwakte en diarree op. Indien na 6 weken behandelen geen merkbaar effect is opgetreden, kan weer worden uitgesloten, vanwege het risico op leverbeschadiging en pleuropericardiale reacties. Hetzelfde beleid kan worden aangehouden wanneer geen effect optreedt na 2 weken behandelen met een maximale dosis (400 mg per dag).

Bijwerkingen zijn sufheid, gevoel van lichteheid in het hoofd, diarree, en incidenteel een hypersensitiviteitsreactie met onder andere pericarditis en pleuritis. Echter de belangrijkste bijwerking is leverbeschadiging. Daarom dient bij elke patiënt vóór het starten van de therapie de leverfunctie bepaald te worden

(serumconcentraties leverenzymen) en dient deze tijdens therapie regelmatig gecontroleerd te worden. Slaperigheid wordt bij dantroleen minder frequent gezien dan bij baclofen, tizanidine of benzodiazepinen.

Algemene richtlijnen

Bij ambulante patiënten is het doel van de behandeling doorgaans de spierspanning zodanig te verlagen, dat het lopen wordt vergemakkelijkt of de houding wordt verbeterd. De dosis wordt geleidelijk opgehoogd op geleide van het therapeutisch resultaat. Het is zaak de dagelijkse dosis zeer geleidelijk op te hogen. Bij een te snelle dosisverhoging treedt spierzwakte op ten gevolge van relatieve spierhypotonie waardoor belangrijke functies als staan en lopen opeens niet meer lukken. Nadien is dan veel uitleg en overredingskracht nodig om de patiënt weer te motiveren voor een hernieuwde poging.

In de praktijk kan men met de patiënt afspreken dat deze op geleide van werking en bijwerking de dagdosis zo ver opvoert dat net geen spierzwakte ontstaat. Spierzwakte, als gevolg van relatief te lage spiertonus, is hinderlijk omdat een bepaalde mate van spierstijfheid nodig is om basale functies als staan en lopen nog enigszins te kunnen verrichten. Bij een iets lagere dosis verdwijnt de spierzwakte weer en is de individuele optimale dosis vastgesteld.

Bij Multiple Sclerose wisselt de intensiteit van de spasticiteit van dag tot dag of neemt deze toe bij ongebruikelijke verrichtingen of omstandigheden, zoals bij geforceerde inspanning en bij ziekten die gepaard gaan met koorts. Een 'ervaren' en goed geïnstrueerde patiënt weet hier adequaat op te reageren door naar behoefte de dagelijkse dosis of doseringsfrequentie aan te passen. Ondanks 'titreren' van de dosis blijkt spierzwakte in de praktijk maar al te vaak de beperkende factor, en brengt de spierverslapper per saldo (te) weinig functieverbetering.⁶

Voor alle spierverslappers geldt: plotseling stoppen kan leiden tot 'rebound'-effecten, daarom langzaam uitsluipen.

Keuze van het middel

Bij een meta-analyse van een twintigtal dubbelblinde vergelijkende studies bij Multiple Sclerose en cerebrovasculaire accidenten bleek geen statistisch significant verschil te bestaan tussen de klinische werkzaamheid van baclofen, tizanidine en diazepam. Vergelijkende studies tussen telkens twee van deze middelen hebben aangetoond dat tizanidine even effectief is als baclofen, en diazepam qua

effectiviteit gelijkwaardig is aan baclofen.^{7,8,9} De te verwachten bijwerkingen bepalen vaak mede de uiteindelijke keuze. In genoemde meta-analyse werd de bijwerking spierzwakte vaker gezien bij baclofen. Slaperigheid kwam echter het minst voor bij baclofen, maar vaker bij tizanidine, en het vaakst bij diazepam. Al met al zijn baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. Volgens sommigen is baclofen de eerste keuze voor de medicamenteuze behandeling van spasticiteit bij Multiple Sclerose.¹ Anderen zien baclofen en tizanidine als gelijkwaardig in dit opzicht vanwege het feit dat er geen wezenlijke verschillen gevonden zijn qua effectiviteit bij Multiple Sclerose.² Een keuze tussen beide middelen is niet op voorhand te maken, maar zal op grond van te verwachten (en te vrezen) bijwerkingen plaats vinden. Ook de persoonlijke ervaring van de behandelaar met een bepaald middel zal bij de keuze een rol spelen. Bij geen enkele spierverslapper is op het niveau van de individuele patiënt in te schatten of het werkzaam zal zijn of niet. Vanwege de hepatotoxiciteit is dantroleen geen middel van eerste keus. Als tweede keus wordt het gecombineerd met baclofen of tizanidine, wanneer deze middelen onvoldoende effect sorteren.

Combinatietherapie

Een algemene regel binnen de farmacotherapie geldt ook voor de behandeling met spierverslappers: pas wanneer een middel onvoldoende effectief is gebleken in hogere dan gebruikelijke dosis (of in een dosis die nét tot bijwerkingen aanleiding geeft), komt combinatie-therapie in aanmerking.

Vanwege de verschillen in werkingsmechanismen en het te verwachten synergistische effect is combinatietherapie van baclofen, tizanidine, dantroleen of diazepam te overwegen bij patiënten die onvoldoende reageren op monotherapie. Baclofen met diazepam is een bekende combinatie. Gevaar bestaat echter dat niet alleen spierverslapping maar ook bijwerkingen, met name het sederende effect, synergie vertonen. Het sederend effect van diazepam kan soms worden voorkomen door het in zeer lage hoeveelheden van 0,5 tot 1,0 mg per dag toe te voegen aan een optimale dosis baclofen. Clonazepam zou minder sederend zijn en wordt daarom steeds vaker verkozen boven diazepam.¹⁰

Bij chronische pijn ten gevolge van (massale) spierhypertonie hoeft enige sedatie in de avond of de nacht niet ongunstig te zijn.

Marihuana

Tenslotte enkele opmerkingen over marihuana,

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Bij orale spierslappers dient de dosis zeer langzaam te worden opgehoogd, om bijwerkingen zo veel mogelijk te voorkomen.
- 2 Een ervaren, goed geïnstrueerde patiënt kan schommelingen in spasticiteit opvangen door zelf de dagdosis of de toedieningsfrequentie van de spierslapper op geleide van de klachten aan te passen.
- 3 Loopproblemen door spasticiteit - zoals bij beginnende progressie - verbeteren meestal weinig met spierslappers; toename van spierzwakte is vaak de beperkende factor.
- 4 Pijnlijke spasmen en co-contracties - vaak optredend bij niet-ambulante patiënten in de progressieve fase - reageren doorgaans goed op (combinaties van) spierslappers, al is het effect tijdelijk vanwege het voortschrijden van de Multiple Sclerose.

een middel dat niet als medicament mag worden voorgeschreven. In de praktijk kan het door patiënten ook zonder recept worden verkregen. Voor zover gegevens beschikbaar zijn, lijkt marihuana vooral dan zinvol als middel tegen spasticiteit, wanneer de algehele ontspannende werking ervan ook als prettig of als gewenst wordt ervaren. Bijvoorbeeld bij patiënten met langdurige mentale spanningen of pijnen, die al dan niet met de spasticiteit samenhangen. De werkzame stof in marihuana, tetrahydrocannabinol, wordt synthetisch geproduceerd en is op recept en met een artsverklaring verkrijgbaar (2,5 mg per capsule). Tetrahydrocannabinol is betrekkelijk duur en wordt doorgaans niet door zorgverzekeraars vergoed.

Conclusie

De indirect werkende spierslappers baclofen en tizanidine zijn middelen van eerste keus bij spasticiteit ten gevolge van Multiple Sclerose. Vanwege bijwerkingen zijn benzodiazepinen (sederend effect) en het direct op de spier werkende dantroleen (hepatotoxiciteit) tweede keus. Deze laatste middelen worden vooral gebruikt in combinatie met baclofen of tizanidine. Voor alle spierslappers geldt: (zeer) langzaam de dosis ophogen, om ongewenste spierzwakte te voorkomen. Helaas valt de therapeutische waarde van deze middelen nogal eens tegen, met name wanneer het er om gaat het lopen en de houding te verbeteren.

Referenties

1. RT Schapiro, RW Baumhufner en WW Tourtelotte. *Multiple sclerosis: a clinical viewpoint to management*. In: *Multiple sclerosis. Clinical and pathogenetic basis*. Eds. CS Raine, HF MacFarland en WW Tourtelotte. Chapman & Hall Medical, London 1997.
2. WINAp FPZ-standaard multiple sclerose. *Wetenschappelijk*

Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag 1998.

3. Scheinberg L, Giesser BS. *Drug therapy*. In: *Multiple Sclerosis. A Guide for Patients and Their Families*. Eds. LC Scheinberg. Raven Press, New York, 1983, pp 45-55.

4. Rudick R, Schiffer RB. *Drug treatment of multiple sclerosis*. *Sem Neurol* 1987;7:150-159.

5. Coward D. *Tizanidine: neuropharmacology and mechanisms of action*. *Neurology* 1994;44(Suppl.1):S6-S11.

6. Oersnes GB, Soerensen PS, Larsen TK, Ravnborg M. *Effect of baclofen on gait in spastic MS patients*. *Acta Neurol Scand* 2000;101:244-248.

7. Bass B, Weinschenker B, Rice GPA. *Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis*. *Can J Neurol Sci* 1988;15:15-19.

8. Stein R, Nordal HJ, Offedal SI, Slettebo M. *The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double blind clinical trial of a new antispastic drug tizanidine compared with baclofen*. *Acta Neurol Scand* 1987;75:190-194.

9. Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L. *Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity*. *Neurology* 1994;44(Suppl.1):S53-S59.

10. Minderhoud JM, van de Does E. *Farmacotherapie bij multiple sclerose*. *Geneesmiddelenbulletin* 1996;30(1):1-6.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. P.J.H. Jongen, neuroloog

Multiple Sclerose Centrum Nijmegen

Heiweg 97

6533 PA Nijmegen

Tel: 024-3554307

Fax: 024-3502574

E-mail: p.jongen@mscentrumnijmegen.nl