

Richtlijn diagnostiek en behandeling van multipale sclerose

1^e Versie juni 2020

N. Jafari, J. Smolders, M. Ulubas, B. Wokke

1^e revisie januari 2023

S. Hoekstra, N. Jafari, I. Smets, J. Smolders, B. Wokke

2^{de} revisie februari 2024

I. Smets, J. Smolders, B. Wokke

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Inhoudstabel

Overzicht tabellen	5
Stroomdiagram diagnose	6
Stroomdiagram MS beleid	7
1. Achtergrond	8
2. Potentiële voorlopers van MS.....	10
2.1 Radiologically isolated syndrome (RIS)	10
2.2 Clinically isolated syndrome (CIS)	11
3. Multipele sclerose (MS)	12
3.1 Kliniek.....	12
3.2 Diagnostiek.....	13
3.3 Laboratorium onderzoek	14
3.4 Beeldvormend onderzoek.....	14
MRI hersenen en/of myelum	14
Overig beeldvormend onderzoek	14
3.5 Liquoronderzoek	14
3.6 Red flags.....	15
4. MS Behandeling	17
4.1 Aanvalsbehandeling.....	17
4.2 Onderhoudsbehandeling	17
Radiologisch geïsoleerd syndroom	18
Klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).....	18
MS met actieve inflammatie.....	18
Progressieve MS.....	19
4.3 Keuze onderhoudsbehandeling	19
4.4 Switchen ziektemodulerende behandeling	27
4.4.1.Nadelige effecten.....	27
4.4.2.Onvoldoende doeltreffendheid	28
4.5 Praktische uitvoering switch ZMT	30
4.6 Autologe stamceltherapie.....	30
5. Staken ZMT	31

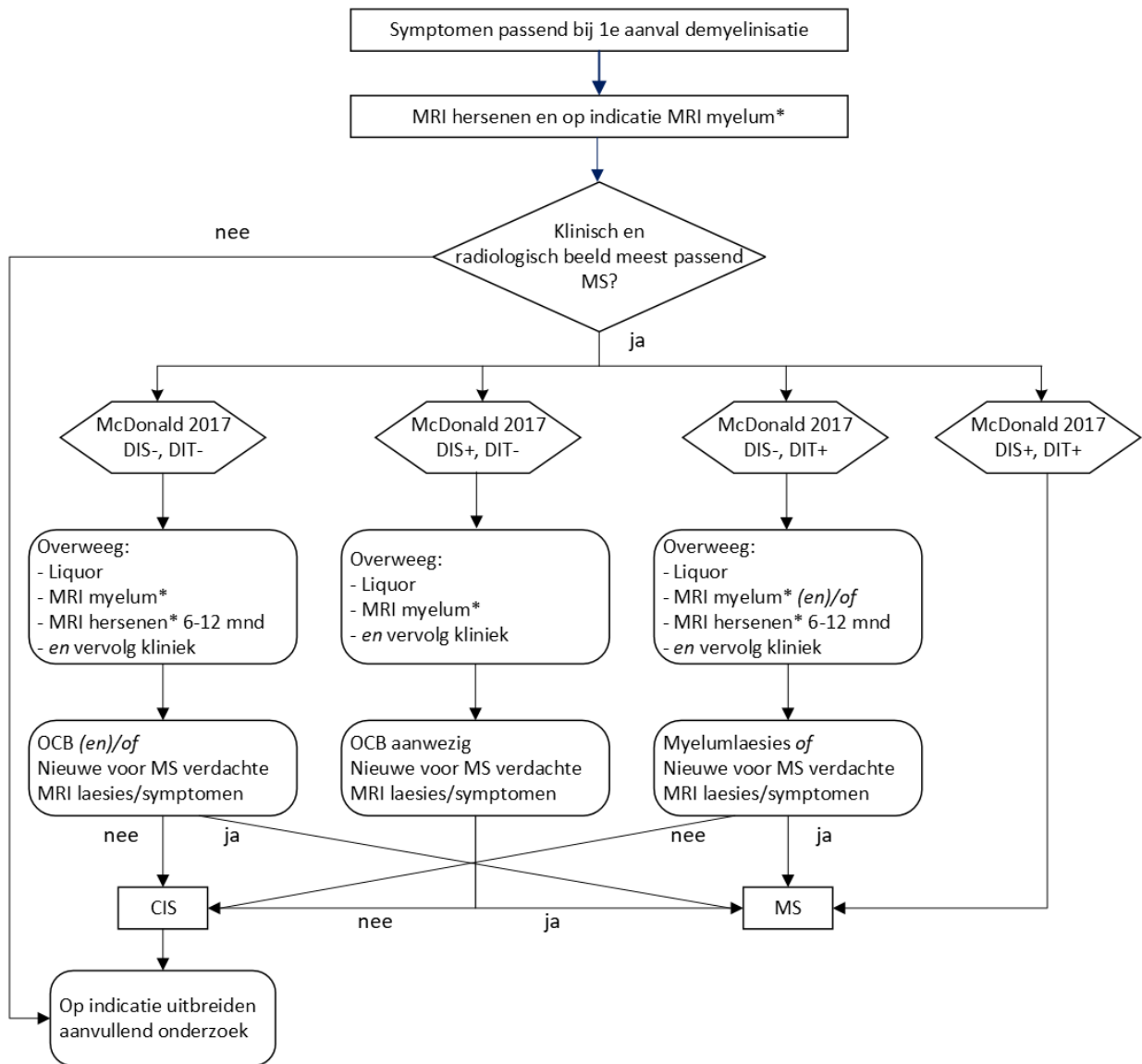
5.1 Staken behandeling.....	31
5.2 Veiligheid en bijwerkingen.....	31
5.3 Langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS	31
Eerste lijns therapie	32
Tweedelijns therapie.....	32
5.4 Praktische uitvoering staken ZMT.....	32
Langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit primair progressieve MS	33
Behandelbeperking bij gevorderde MS in afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit.....	33
6. Symptomatische behandelingen	33
6.1 Vitamine D.....	34
6.2 Lichaamsbeweging.....	35
6.3 Moeheid.....	35
6.4 Spasticiteit (zie richtlijn cerebrale en/of spinale spasticiteit).....	36
6.5 Loopafstand	37
6.6 Tremor	37
6.7 Pijn	37
6.8 Oogbewegingsstoornissen	38
6.9 Mictiestoornissen.....	38
6.10 Seksuele functiestoornissen	39
7. MS behandeling en zwangerschapswens	39
7.1 Algemene adviezen	39
7.2 In vitro fertilisatie.....	40
8. Complicaties van behandeling/complicerende factoren.....	41
8.1 Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)	41
Symptomen.....	42
Beeldvorming.....	42
Risicofactoren	42
Behandeling	43
PML bij verlengde infusieinterval	43
Carry-over PML bij switchen therapie	43
8.2 Rebound activiteit na staken therapie (fingolimod/natalizumab).....	44
8.3 Neoplasmata	44

8.4 Levertestafwijkingen.....	44
8.5 Lymfopenie	44
8.6 Flushing	45
Referenties.....	46

Overzicht tabellen

Tabel 1: Symptomen	9
Tabel 2: 2023 RIS criteria.....	11
Tabel 3: Diagnostische criteria MS obv McDonald criteria 2017	13
Tabel 4: Red Flags kliniek	15
Tabel 5: Red flags liquor	16
Tabel 6: Red Flags MRI	16
Tabel 7: Demografische, klinische, MRI en biomarker karakteristieken geassocieerd met een ongunstige prognose van MS in onderzoeksverband	18
Tabel 8: MS medicatie.....	20
Tabel 9: Overzicht aandachtspunten bij opstarten en vervolgen van therapie.....	22
Tabel 10: Vaccinaties.....	27
Tabel 11: Evaluatie ziektemodulerende therapie	28
Tabel 12: Lymfocyten waarden en switch ZMT.....	30
Tabel 13: Criteria aanmelding aHSCT	30
Tabel 14: Medicamenteuze symptomatische behandelingen	33
Tabel 15: Adviezen ten aanzien van lichaamsbeweging [43-45]	35
Tabel 16: ZMT bij zwangerschap en borstvoeding	40
Tabel 17: Risico-inschatting PML bij natalizumab gebruik	43
Tabel 18: Enkele ernstige bijwerkingen en voorzorgen per medicament	45

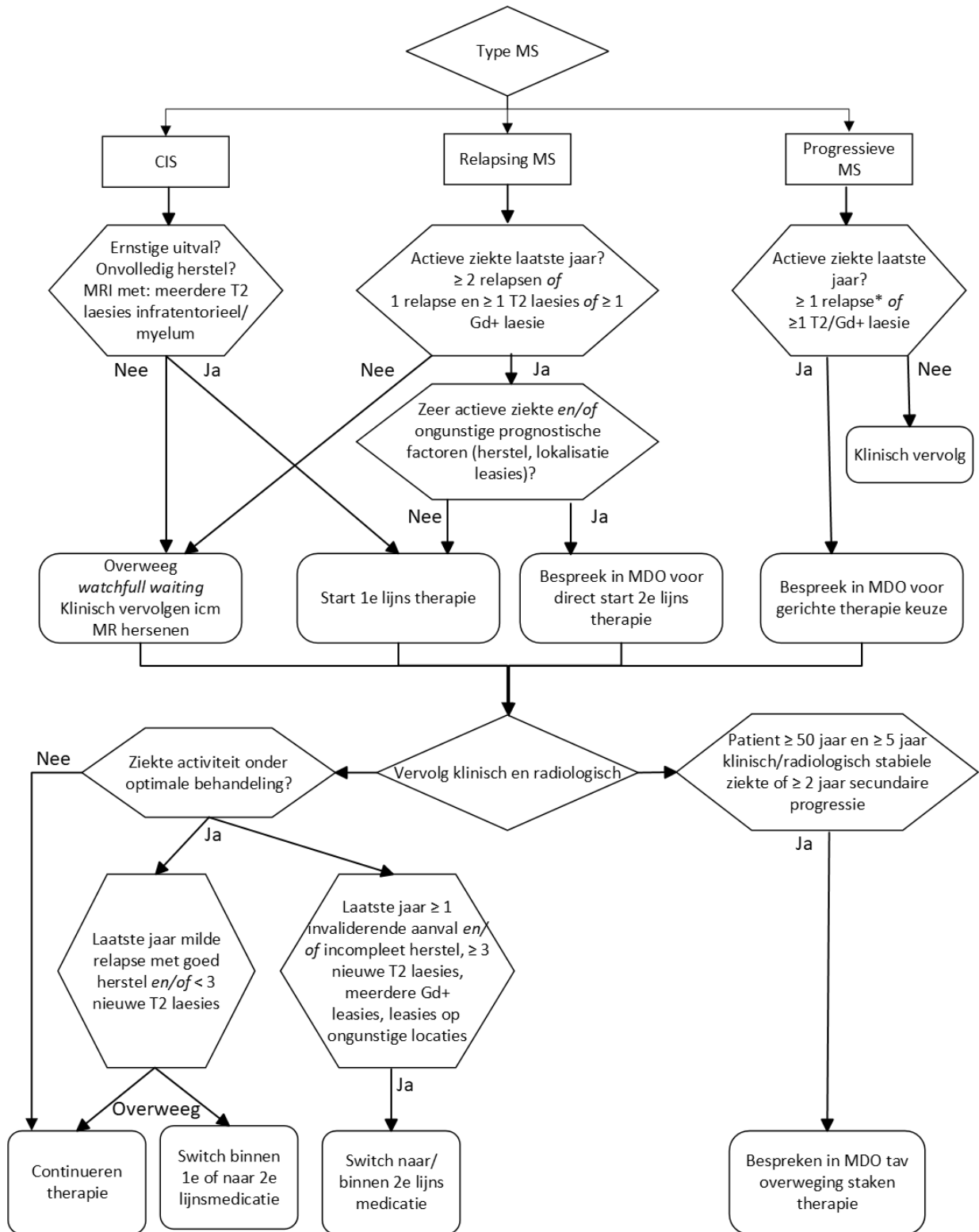
Stroomdiagram diagnose



CIS: *clinically isolated syndrome*; DIS *dissemination in space*; DIT *dissemination in time of aanwezigheid OCB's*; OCB; unieke oligoclonale banden

*MRI in diagnostisch traject met gadolineum

Stroomdiagram MS beleid



1. Achtergrond

Multipele sclerose (MS) is een ontstekingsziekte van de hersenen, waarbij op verschillende momenten in de tijd (disseminatie in tijd) op verschillende plekken binnen het centrale zenuwstelsel (disseminatie in plaats) demyeliniserende ontstekingshaarden ontstaan. MS is een chronische ontstekingsziekte met een variabel beloop, wat vooral (maar niet exclusief) tussen het 20^e en 40^e levensjaar tot uiting komt. De ziekte begint waarschijnlijk met repeterende aanvallen van het afweersysteem vanuit de lymfeklieren tegen de hersenen, maar eindigt vaak met een chronische laaggradige ontsteking in het centrale zenuwstelsel. Biologisch zijn beide processen een continuum.

Voor de klinische praktijk wordt MS meestal ingedeeld in de beloopvormen relapsing remitting MS (RRMS) en primair progressieve MS (PPMS), echter zijn dit door elkaar lopende entiteiten met bij de meeste patiënten een klinisch mengbeeld is van opflakkingen en progressie. Van de volwassen patiënten presenteert 85-90% zich met een RRMS beloop. Dit zijn patiënten met aanvallen van klachten passende bij een focale stoornis binnen het centrale zenuwstelsel (**Tabel 1**), die subacuut ontstaan en minstens 24 uur aanhouden. Synoniemen voor deze aanvallen zijn schubs en exacerbaties. Deze symptomen kunnen bij neurologisch onderzoek geobjectiveerd worden. De klachten moeten onderscheiden worden van een toename van bekende neurologische uitvalsverschijnselen secundair aan exogene oorzaken, zoals infectie, stress of warmte (pseudo-schub). Klachten van een schub kunnen dagen tot weken aanhouden en herstellen meestal, maar soms niet (volledig).

Een eerste klinische objectiveerbare aanval van MS wordt een clinically isolated syndrome (CIS) genoemd, wat niet altijd de diagnose MS betekent (zie onder). Een gedeelte van de mensen met MS met inflammatoire ziekteactiviteit vertoont in het verloop van de ziekte geleidelijke progressie. We spreken hiervan als er gedurende minstens 12 maanden een geleidelijke achteruitgang in loopvermogen is, welke onafhankelijk is van aanvallen met uitval passend bij MS. Aanvankelijk werd geschat dat 70-80% van de mensen met MS en initieel inflammatoire ziekte activiteit in een later stadium progressie vertoont, maar puntschatters in meer recente cohorten suggereren proporties van 15-30% [1]. De mediane duur tussen diagnose en start progressie wordt o.b.v. grote cohorten op 19 jaar ingeschat, maar recente cijfers ontbreken [2]. Ongeveer 10-20% van de MS patiënten heeft een 'goedaardige' vorm van MS, waarbij er 15 jaar na de diagnose geen significante beperking van loopfunctie is (overigens wel vaak cognitieve klachten en/of vermoeidheid)[3]. De groep patiënten met 'goedaardige' MS wordt in de meeste studies gekarakteriseerd door de volgende gunstige prognostische factoren: leeftijd, vrouwelijk geslacht, geen symptomen of MRI laesies infratentorieel of in myelum, eenig laesies op MRI-hersenen, afwezigheid van relapses en ziekteactiviteit op MRI hersenen. Van de volwassen mensen met MS (vaak tussen 40-50^e jaar) heeft 10-15% een beloop wat begint met geleidelijke progressie zonder aantoonbare relapses of herstel, veelal in loopfunctie [4]. Soms is er aanvalsgewijze verslechtering, en bij een deel van de mensen zijn er radiologische aanwijzingen voor inflammatoire ziekte activiteit.

Tabel 1: Symptomen

Lokalisatie laesie	Symptomen	Tekenen bij onderzoek
Cerebrum	Cognitieve beperkingen	Stoornissen in aandacht, redeneren, uitvoerende functies (vroeg), dementieel syndroom (laat)
	Hemisensibel en –motore stoornissen	1e motor neuron tekenen
	Affectief (vnl. depressie)	
	Epilepsie (zeldzaam)	
	Focaal corticaal	
Nervus opticus	Unilateraal (of bilateraal) pijnlijk visusverlies en veranderd kleurenzien (vnl. rood)	Scotoom, verminderende visus, gestoord kleurenzien, en relatief afferent pupil defect
Cerebellum en cerebellaire tracti	Tremor	Houdings- en actietremor, dysartrie
	Onhandigheid en balansstoornis	Gestoorde coördinatie extremiteiten en gangataxie
Hersenstam	Diplopie, oscillopsie	Nystagmus, internucleaire oftalmoplegie (INO) andere complexe oftalmoplegieën
	Vertigo	Dysartrie en pseudobulbaire parese
	Gestoorde spraak en slikken	
	Paroxysmale symptomen	
Ruggenmerg	Spierzwakte	1e motor neuron tekenen
	Stijfheid en pijnlijke spasmen	Spasticiteit
	Sensibele symptomen	Sensibel niveau; Lhermitte
	Blaasdysfunctie	
	Erectiestoornissen	
	Obstipatie	
Elders	Pijn	
	Moeheid	
	Temperatuur gevoeligheid en inspanningsintolerantie	
Gebaseerd op Compston en Coles, Lancet 2002[5].		

Op groepsniveau zijn een groot aantal aanvallen van MS gedurende eerste jaren van de ziekte en een groot aantal nieuwe afwijkingen op de MRI hersenen, voorspellers van een ongunstige prognose [6]. Vroegtijdige behandeling met ziektemodulerende therapieën (ZMT) beïnvloedt deze prognose positief. ZMT hebben het grootste effect op het voorkomen van aanvallen en nieuwe MRI laesies. Effecten op ziekteprogressie is marginaal, maar het grootst in de subgroepen patiënten met aanvallen of nieuwe MRI laesies bij aanvang van de behandeling. Voor de klinische praktijk is een denkmodel waarin inflammatoire ziekteactiviteit (aanvalsgewijze nieuwe uitval of nieuwe laesies op MRI) en progressie van beperking onderscheiden wordt heel bruikbaar [7].

Het vervolgen van patiënten met MS op de polikliniek is erop gericht om:

1. Een diagnose MS zo vroegtijdig mogelijk te stellen en inflammatoire ziekteactiviteit snel op het spoor te zijn, met het doel om een doeltreffende behandeling hiervan zo vroeg mogelijk aan te kunnen bieden;
2. Doeltreffendheid en veiligheid van ZMT intensief te monitoren, om zo vroegtijdig behandeling met ZMT te kunnen optimaliseren (escaleren, de-escaleren, staken);
3. Proactief symptomatische behandeling aan mensen met MS aan te bieden, om de kwaliteit van het leven zo optimaal mogelijk te houden.

Bij het vervolgen van mensen met MS zijn er de volgende tools beschikbaar om bovenstaande doelen te bereiken:

1. Monitoring van aanvallen van MS (locatie, frequentie, herstel);
2. Monitoring van loopfunctie (gekwantificeerd middels klinimetrische schalen zoals EDSS of PDDS);
3. Monitoring van radiologische ziekteactiviteit middels MRI hersenen en soms ruggenmerg;
4. Monitoring van veiligheidsparameters middels bloedonderzoek;
5. Monitoring van klachten en beperkingen van MS middels anamnese en neurologisch onderzoek, en het bespreken hiervan in MDO.

2. Potentiële voorlopers van MS

2.1 Radiologically isolated syndrome (RIS)

Bij patiënten zonder een klinisch beeld verdacht voor MS kan op MRI-hersenen een radiologisch beeld verdacht voor MS gevonden worden, wat *radiologically isolated syndrome* (RIS, radiologisch geïsoleerd syndroom) genoemd wordt [8]. Hiervoor werden recent ook specifieke criteria gepubliceerd (**Tabel 2**) [9]. In deze eerste studie, kreeg 59% van patiënten nieuwe MRI laesies en 33% een diagnose van CIS/MS. In de grootste prospectieve serie dusver (75 mensen met RIS, gevolgd voor een gemiddelde van 2.8 (SD 1.8) jaar) converteerde 30.7% naar MS na een mediane follow-up van 1.8 jaar [10]. De grootste retrospectieve serie rapporteerde een cumulatieve kans van 51.2% 10 jaar na de eerste MRI scan op een klinisch event passend bij CIS [11, 12]. Voorspellers van een groot risico op MS zijn leeftijd <37 jaar, mannelijk geslacht, ruggenmerglaesies, aanwezigheid van oligoclonale banden en actieve MRI laesies. Patiënten met een RIS verdienen een diagnostische work-up ter analyse van andere etiologie van cerebrale witte stoflaesies. Een klinisch beeld passende bij MS is een hoeksteen van de diagnose MS (zie

onder). Daarom kunnen een diagnose MS en een behandeling hiervoor alleen bij bijpassende klinische symptomen gegeven worden. Patiënten met een RIS dienen (laagfrequent) gedurende 1-2 jaar klinisch gemonitord te worden op klachten en symptomen bij onderzoek passende bij MS.

Tabel 2: 2023 RIS criteria

<p>MRI met incidentele CZS witte stof afwijkingen die de radiologische karakteristieken hebben van een demyeliniserende ziekte hebben en aan de volgende criteria voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ovoïde, welomschreven en homogene foci >3 mm² met of zonder de betrokkenheid van het corpus callosum - Betrokkenheid van de periventriculaire, juxtacorticale, infratentoriele en ruggenmerg regio's - Anomalie inconsistent met een microvasculaire of aspecifieke witte stof pathologie <p>MET</p> <p>A) Index MRI die 3 of 4 van de disseminatie in ruimte (DIS) criteria volgens de 2005 McDonald criteria voldoet:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ≥ 9 T2 leasies of ≥ 1 gadolinium aankleurende leasie b. ≥ 1 juxtacorticale leasie c. ≥ 1 infratentoriele leasie d. ≥ 3 periventriculaire leasies <p>OF</p> <p>B) Index MRI die 1 van 4 DIS criteria voldoet en daarbij 2 van de volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Aanwezigheid van unieke OCB op liquor b. Aanwezigheid van ten minste een ruggenmerg leasie consistent met inflammatoire demyelinisatie c. Evidentie van disseminatie in tijd op een van de vervolg MRI's gedefinieerd door de aanwezigheid van een of meer nieuwe T2-gewogen hyperintensiteiten of aankleuring typisch voor MS
<p>Exclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> A) Voorgeschiedenis van symptomen wijzend op focale functiestoornis van het centrale zenuwstelsel B) MRI afwijkingen of bevindingen bij neurologisch onderzoek die aanleiding geven tot beperkingen in het dagelijkse leven C) Een ander ziekteproces dat de MRI afwijkingen beter verklaart

2.2 Clinically isolated syndrome (CIS)

Een clinically isolated syndrome (CIS; klinisch geïsoleerd syndroom) is een eerste episode van demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel (CZS), bestaande uit neurologische symptomen welke in ieder geval 24 uur duren, niet gepaard gaan met koorts of infectie, en kunnen worden geobjectiveerd bij neurologisch onderzoek. Symptomen van CIS kunnen heel divers zijn, waaronder een neuritis optica, parese van de ledematen, paresthesieën of andere sensibiliteitsstoornissen, balans- en loopstoornissen, diplopie, INO, vertigo, symptoom van Lhermitte of mictiestoornissen. Een neuritis optica in het kader van MS is meestal unilateraal en leidt meestal niet tot volledige blindheid. Vaak is er sprake van verminderd kleurenzien, pijn bij de oogbewegingen en RAPD bij onderzoek. Uitblijven van herstel of verdere verslechtering van de visus na behandeling met corticosteroïden moet aan andere diagnoses doen denken. Een myelitis transversa in het kader van MS wordt meestal gekenmerkt door asymmetrische

partiële uitval, meer prominent aanwezige sensibele symptomen (dan motorische symptomen), geen nek- of rugpijn bij debuut, geen antecedente infectie.

Bij de meerderheid van de patiënten is een CIS mono-symptomatisch. Bij patiënten met een CIS moet de mogelijkheid van de diagnose MS besproken worden. De meeste oudere studies registreerden de tijd tussen een eerste en tweede aanval van MS, waarmee de diagnose *clinically definite* MS (CDMS; klinisch zekere MS) gesteld kan worden. In een heterogene groep van patiënten met een CIS was het 20-jaars risico op de diagnose MS 21% bij een initiële MRI scan van de hersenen zonder afwijkingen en 82% bij een MRI scan met afwijkingen [13]. Bij de patiënten met diagnose MS, was er in 39% geen beperking in loopfunctie. Er was in deze serie na 20 jaar geen verschil in het risico op MS tussen groepen presenterend met een neuritis optica (65%), hersenstam syndroom (60%), of myelumsyndroom (61%). In een serie met een follow-up duur van 7.7 jaar bereikten CIS patiënten met infratentoriële symptomen eerder de diagnose MS (71.4% vs 29.6%) [14]. In een andere studie werd gedurende 15 jaar follow-up na een neuritis optica bij 50% de diagnose MS gesteld. Bij patiënten zonder MRI laesies in de hersenen op baseline was dit bij 25% en bij patiënten met laesies 72% [15]. In een kleinere populatie zonder MRI parameters was het 10-jaars risico op MS na een neuritis optica 39%, 20-jaars risico 49%, en het 40-jaars risico 60% [16].

Bij patiënten met een CIS en afwijkingen op de MRI hersenen is het van belang om de diagnose MS vroegtijdig te stellen. Met hersenvocht onderzoek en MRI hersenen kan disseminatie in plaats en tijd aangetoond worden (zie diagnose MS). Dit maakt vroegtijdige behandeling van MS mogelijk wat is geassocieerd met een betere lange termijn prognose. Bij hoge verdenking op CIS moet de mogelijkheid van de diagnose MS met de patiënt worden besproken. In overleg met de patiënt kan dan verdere diagnostiek worden ingezet. Er zijn diverse studies gedaan naar prognostische factoren, om zo vroeg mogelijk de diagnose MS te stellen na een CIS en het ziektebeloop op de lange termijn te voorspellen. Dit is enerzijds relevant omdat de patiënt wil weten waar hij aan toe is, en anderzijds omdat er steeds meer behandel mogelijkheden zijn om nieuwe aanvallen uit te stellen. Enkele van deze behandelingen zijn al voor CIS geregistreerd.

NB. Neem bij een diagnose CIS altijd contact op met een staf lid van het MS centrum. Enerzijds voor adviezen t.a.v. verdere diagnostiek en behandeling, anderzijds voor mogelijke inclusie in lopende wetenschappelijke onderzoeken.

3. Multipele sclerose (MS)

3.1 Kliniek

Het klinisch beeld van MS bestaat in het algemeen uit een focale neurologische functiestoornis (**Tabel 1**) welke subacuut ontstaat (binnen enkele uren-dagen, incidenteel weken tot maximale uitval) en welke vervolgens (spontaan) geheel of gedeeltelijk herstelt. De uitval kan zeer invaliderend zijn maar er is (vroeg in de ziekte) maar zelden sprake van volledig verlies van functie (zoals volledig visusverlies of een paralyse). Indien dit aanwezig is, behoort er te worden gezocht naar andere mogelijke oorzaken van de klachten. Bij primair progressieve MS staat geleidelijke achteruitgang zonder spontaan herstel voorop, al ervaren sommige patiënten wel periodieke of stapsgewijze verslechtering, soms met reactie (weken of

langere aanhoudende verbetering van symptomen) na methylprednisolon. Het is bij eerste evaluatie relevant om na te gaan of er eerdere episoden zijn geweest van passagiere klachten, en of er sprake is van vermoeidheid of Uhthoff klachten.

3.2 Diagnostiek

In principe is de diagnose MS primair een klinische diagnose die wordt gesteld als het klinisch beeld in combinatie met de bevindingen van aanvullend onderzoek compatibel zijn en als er geen andere (betere) verklaring is gevonden voor de neurologische symptomen. Hierbij is het belangrijk te realiseren dat geen enkele diagnostische test volledige zekerheid geeft. De diagnose MS berust op criteria voor disseminatie in plaatst (DIS; minimaal 2 lokalisaties in CZS) en tijd (DIT; op basis van klinische en/of radiologische parameters en/of aanwezigheid van meerdere oligoclonale banden in liquor). De diagnose MS kan worden gesteld met behulp van diagnostische criteria, huidig de McDonald2017 criteria (

Tabel 3) [17]. De specificiteit van de McDonald 2017 criteria is 61%, de sensitiviteit 68% en diagnostische accuraatheid is 64%. Een zorgvuldige anamnese ten aanzien van het ontstaan en beloop van de klachten, uitvragen van systemische klachten en uitvragen van bijkomende klachten is van essentieel belang voor het stellen van de juiste diagnose en dit dient bij elke patiënt te worden gedaan. Tevens is het belangrijk stil te staan bij mogelijke ‘red flags’ die zouden kunnen wijzen op een alternatieve diagnose (

Tabel 4, Tabel 5, Tabel 6).

Tabel 3: Diagnostische criteria MS obv McDonald criteria 2017

Kliniek	1 ^e MRI		Vervolg MRI	Liquor
	≥ 1 T2 laesie(s) op ≥ 2 van de 4 voor MS typische lokalisaties* (DIS)	≥ 1 Gd+ laesies naast Gd- laesies (DIT)	Nieuwe T2 of Gd+ laesie (DIT)	≥ 2 unieke OCB in liquor (DIT)
1 klinische episode 1 lokalisatie (DIS -, DIT -)	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
1 klinische episode ≥ 2 lokalisaties (DIS +, DIT -)	Mogelijk MS	MS	MS	MS
≥ 2 klinische episoden 1 lokalisatie (DIS -, DIT +)	MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
≥ 2 klinische episoden ≥ 2 lokalisaties (DIS+, DIT+)	MS	MS	MS	MS
*Typische MS lokalisaties: periventriculair, corticaal, juxtacorticaal, infratentorieel, myelum				

3.3 Laboratorium onderzoek

In principe dient er bij elke patiënt met verdenking MS screenend labonderzoek te worden verricht. Op indicatie kan hiervan worden afgezien of kan het labonderzoek worden uitgebreid. Dit dient voornamelijk

om te screenen naar andere mogelijk alternatieve diagnoses die soms vergelijkbare neurologische klachten en/of MRI afwijkingen kunnen geven.

Tot standaard laboratorium onderzoek behoort: Hb, leukocyten, BSE, ANA, TSH, vitamine B6 en B12, vitamine D en lues/borrelia diagnostiek. Als het waarschijnlijk is dat een patiënt op korte termijn zal worden opgestart op therapie dan kan (alvast) een volledig bloedbeeld, inclusief leukocyten differentiatie, GFR, ureum, ALAT en gGT worden meebepaald en op indicatie virologie (Hep B en C, HIV), IgG en JCV stratify.

3.4 Beeldvormend onderzoek

MRI hersenen en/of myelum

Bij elke patiënt met de verdenking op MS dient indien mogelijk een MRI hersenen met contrast verricht te worden. Op indicatie (verdenking mogelijke corticale laesies) met toevoeging van een *Double inversion recovery* (DIR) opname. Op indicatie (bij specifieke klachten, bevindingen neurologisch onderzoek of diagnostische twijfel) kan tevens laagdrempelig een MRI myelum worden verricht. Primair is het doel van de beeldvorming om de diagnose te ondersteunen en/of te beoordelen of er aanwijzingen zijn voor een andere diagnose. Daarnaast is de MRI relevant om een beeld te krijgen van de mate van ziekteactiviteit. Dit is relevant voor de therapiekeuze en vervolg als er inderdaad sprake van een MS diagnose is. Indien op basis van het klinisch beeld, MRI bevindingen en eventueel liquor diagnostiek geen diagnose kan worden gesteld en er geen evidente andere verklaring van de klachten is, kan naast het klinisch beloop de MRI worden gebruikt om de patiënt te vervolgen en eventueel in een later stadium alsnog een diagnose te kunnen stellen. Overwogen kan worden na 6-12 maanden een nieuwe MRI te maken (in principe van de hersenen, op indicatie van het myelum) en zo nodig na 24-36 maanden deze beeldvorming nogmaals te herhalen, mits er nog geen diagnose gesteld is.

Overig beeldvormend onderzoek

In de standaard *work-up* voor MS wordt geen ander standaard aanvullend onderzoek gedaan. Echter, op indicatie (atypisch klinisch beeld, klinisch of op basis van laboratorium onderzoek verdenking op systeemziekte, infectie of maligniteit) kan gericht ander aanvullend onderzoek worden verricht (zoals X-thorax, CT thorax met contrast, PET-CT).

3.5 Liquoronderzoek

Liquoronderzoek kan worden gebruikt om de diagnose MS te stellen als er op basis van het klinisch en radiologisch beeld (nog) geen sprake is van disseminatie in tijd. Hiervoor kunnen eveneens de aanwezigheid van meerdere unieke oligoclonale banden in de liquor (niet aanwezig in serum) worden gebruikt. Bij ongeveer 90% van de MS patiënten worden er oligoclonale banden gevonden [1] en afwezigheid van deze oligoclonale banden is een reden om de diagnose te heroverwegen. Verhoogde IgG index kan een ondersteunend argument voor intrathecale inflammatie zijn. Bij twijfel over de diagnose heeft liquor eveneens een belangrijke rol voor het beoordelen van een eventuele pleiocytose (in het algemeen worden bij MS niet meer dan 50 leukocyten gevonden in liquor) en/of verhoogd eiwit (bij MS niet of nauwelijks verhoogd)[17, 18]. De aanwezigheid van oligoclonale

banden is geen bevestiging voor de diagnose MS, bij vele andere infectieuze en inflammatoire aandoeningen kunnen (passagiere) oligoclonale banden gezien worden. De meest betrouwbare techniek om OCB in liquor aan te tonen is iso-elektrische focussing met immunodetectie (immunoblotting) [19].

3.6 Red flags

Voor het stellen van de diagnose MS is een belangrijk criterium dat er geen aannemelijke andere diagnose is. Er zijn verschillende klinische, radiologische, serologische en liquorbevindingen die kunnen worden gezien als 'red flag' en waarbij er, indien aanwezig, extra zorgvuldig moet worden nagedacht of de bevinding inderdaad zou kunnen passen bij MS of een indicatie voor uitbreiding van aanvullend onderzoek [20]. Tevens moet bij twijfel laagdrempelig worden overwogen patiënt te bespreken in het neuro-immunologie MDO.

Tabel 4: Red Flags kliniek

Red flag	Diagnostische overweging
Geen objectieve neurologische afwijkingen	Geen neurologische aandoening
Geen objectieve aanwijzingen voor DIS of DIT	Monofasische variant CIS
(Per)acute uitval	Vasculaire oorzaak (trombo/embolisch, vasculitis)
Geleidelijk progressief beloop	HTLV, ALD, MLD, HSP
Met name corticale verschijnselen, o.a. dementie, epilepsie, afasie	Neurodegeneratief, CADASIL, leukodystrofie, (auto-immun) encefalitis, MOGAD, vasculitis
Multipiele hersenzenuwuitval	Chronische meningitis, sarcoïdose, TB, Borrelia
Veranderd bewustzijn	ADEM, syndroom van Susac, MOGAD, (auto-immun) encefalitis
Perifere neuropathie	X-ALD, MLD, ziekte van Krabbe, SLE/Sjögren, B12 deficiëntie
Fasciculaties of extrapiramidale verschijnselen	Neurodegeneratief
Uveitis (mn als ernstig of anterior)*	Behçet, sarcoïdose, lymfoom
Longbetrokkenheid	Sarcoïdose
Livedo reticularis	SLE, antifosfolipiden syndroom
Recidiverende abortus	Antifosfolipiden syndroom
Recidiverende trombosen	Antifosfolipiden syndroom, maligniteit
Retinopathie	Mitochondrieel, vasculitis (oa Susac)
Artritis/polyartralgie	SLE, sarcoïdose, Borrelia
Sicca klachten	Sjögren
Ulcera	Behçet
Huidafwijkingen	SLE, sarcoïdose, Behçet, Fabry, Borrelia
Hypothalame dysfunctie	Sarcoïdose, NMO, histiocytose
Gastro-intestinale klachten	Coeliakie, Whipple
Gehoorsverlies	Susac
Sterk progressieve ziekte bij leeftijd < 35 jaar	Maligniteiten, antistof geassocieerde ziekte
Aanvang voor 20 ^e of na 50 ^e levensjaar	Voor 20 ^e : mitochondrieel, leukodystrofie Na 50 ^e : ischemie, CAA, lymfoom

*Uveitis intermedius is wel geassocieerd met MS

NB: Dit is een selectie van 'red flags' en de ziektebeelden in de tweede kolom dienen slechts als voorbeelden, deze lijst is zeker niet volledig.

Tabel 5: Red flags liquor

Red flag	Diagnostische overweging
Afwezigheid van verhoogde IgG index of oligoclonale banden	Andere inflammatoire, infectieuze, neurodegeneratieve, vasculaire oorzaak
Pleiocytose > 50 cellen per microliter	ADEM, infectie, systeemziekte, AIE, NMOSD/MOGAD
NB: Dit is een selectie van 'red flags' en de ziektebeelden in de tweede kolom dienen slechts als voorbeelden, deze lijst is zeker niet volledig.	

Tabel 6: Red Flags MRI

Red flag	Diagnostische overweging
Geen MRI afwijkingen	
Persisterende aankleuring	Sarcoïdose, vasculitis, lymfoom, glioom
Gadoliniumaankleuring van (vrijwel) alle laesies die op T2 gewogen opnames worden gezien	CLIPPERS (meest infratentorieel), sarcoïdose, vasculitis, lymfoom
Punctiforme parenchym aankleuring	Sarcoïdose, vasculitis
Radiaire aankleuring	GFAP
(Lepto)meningeale aankleuring	Chronische meningitis, sarcoïdose, vasculitis/angiitis, Behçet, primair CZS angiitis, TBC
Selectieve ant. temporaalkwab/inf frontaalkwab betrokkenheid	CADASIL
Centrale corpus callosum laesies met sparen periferie	Susac
Grote focale laesies zonder massawerking/aankleuring	PML
Uitgebreide witte stoflaesies zonder afwijkingen in het myelum	Vasculopathie, SLE, migraine
Uitgebreide afwijkingen overwegend in de stam	Behçet, rhombencefalitis
Voornameel subcorticale afwijkingen, zonder periventriculaire afwijkingen	Vasculair, vasculitis ihkv systeemziekte (SLE), migraine
Symmetrische laesies	Leukodystrofie
Corticale infarcten	Vasculitis, embolische ziekte, TTP
Lacunaire infarcten	Hypertensie, CADASIL, Susac
Hydrocephalus	Sarcoïdose, chronische meningitis, lymfoom
Myelumlaesie over ≥3 segmenten	NMOSD, sarcoïdose, post/parainfectieus, maligniteit
Selectieve achterstreng betrokkenheid	B12/koper deficiëntie, paraneoplastisch
Zwelling van het myelum	NMOSD (AQP4)
Afwijkingen in conus	NMOSD (MOGAD)
Myelumatrofie	Metabole leukodystrofieën
NB: Dit is een selectie van 'red flags' en de ziektebeelden in de tweede kolom dienen slechts als voorbeelden, deze lijst is zeker niet volledig.	

4. MS Behandeling

De behandeling van MS kan onderverdeeld worden in behandeling van aanvallen van MS, behandeling ter voorkoming van aanvallen van MS en symptomatische behandeling van klachten en beperkingen door MS.

4.1 Aanvalsbehandeling

In geval van een aanval dient eerst te worden uitgesloten dat er sprake is van een pseudo-aanval door infectie, koorts, stress of metabole verstoringen. Methylprednisolon (MP) is effectief om de ernst en duur van een aanval te verminderen, indien het toegediend wordt binnen 4 weken na het begin van de aanval. Op de lange termijn prognose heeft prednison geen gunstig effect [21, 22]. Indicatie voor een MP kuur is afhankelijk van de ernst van de uitval en mate van beperking in dagelijks functioneren door de uitval. Bij een visus lager dan 0.5 of bij uitvalsverschijnselen waardoor een (toename van) functionele beperking in het dagelijks leven ontstaat (zoals scotoom of beperkte visus andere oog) kan een kuur overwogen worden. Met patiënten dient het doel van de kuur (bespoedigen snelheid van herstel) tegenover de potentiële bijwerkingen van een MP kuur te worden besproken (onder andere gejaagdheid, slapeloosheid, oedeem, flushing van het gelaat, misselijkheid, zuurbranden, gewichtstoename, metaalsmaak in de mond, hypertensie, gestoorde glucose intolerantie, euforie of depressie. Ernstige bijwerkingen zoals anafylactische reactie, ritmestoornis, maagbloedingen, psychose of pancreatitis komen zelden voor). Intraveneus methylprednison (3 dagen, 1000 mg per dag, IV) is sneller effectief en geeft minder bijwerkingen (m.n. gastro-intestinaal) dan orale behandeling [23]. Het is mogelijk patiënten op indicatie te behandelen met orale methylprednison (3 dagen 1000mg per dag oraal). Bij onvoldoende herstel kan 2 weken na behandeling overwogen worden om alsnog intraveneus te behandelen met methylprednison. Het advies is voor een eerste behandeling met methylprednisolon patiënten intraveneus te behandelen op de dagbehandeling, in het bijzonder bij relevante co-morbiditeit of een ernstig beeld.

4.2 Onderhoudsbehandeling

Behandeling van mensen met MS heeft drie doelen:

1. Kwaliteit van leven voor patiënten zo optimaal mogelijk houden
2. Voorkomen van beperkingen door neurologische functiestoornis door MS
3. Verbeteren functioneren op de lange termijn, waarbij vooral effecten op loopfunctie onderzocht zijn.

Omdat ziektemodulerende behandelingen van MS ook de nodige bijwerkingen kunnen hebben, kosten met zich meebrengen en ziekenhuisbezoek met zich meebrengen, is de eerste vraag die de clinicus zich moet stellen of een patiënt behandeling met een ziektemodulerende therapie nodig heeft.

Radiologisch geïsoleerd syndroom

Patiënten zonder klachten of verschijnselen bij neurologisch onderzoek passende bij MS, worden niet met ziektemodulerende therapie behandeld. Deze patiënten dienen wel gevolgd te worden op de ontwikkeling van klachten en verschijnselen passende bij MS. Zonder klinische verschijnselen of tekenen bij neurologisch onderzoek voegt herhaalde beeldvorming bij deze patiëntengroep niets toe.

Klinisch geïsoleerd syndroom (CIS)

Patiënten verdacht voor MS worden in principe ook niet behandeld. Deze patiënten dienen wel klinisch en radiologisch gevolgd te worden, om een eventuele diagnose MS zonder veel vertraging te kunnen stellen en een eventuele behandeling op te kunnen starten. Bij patiënten die klinisch fors aangedaan zijn, en op MRI scan veel afwijkingen in de hersenen (≥ 6) of het ruggenmerg (≥ 2) hebben, kan in overleg met een MS-staf lid een eerstelijns ziektemodulerende therapie overwogen worden.

MS met actieve inflammatie

Bij mensen met een goedaardig beloop van hun MS is de winst van gebruik van ziektemodulerende therapie mogelijk beperkt. Wel moet gezegd worden dat kwaliteit van leven bij deze groep beperkt onderzocht is. In onderzoeken worden bij mensen met 'goedaardige' MS, zeker op lange termijn, stoornissen in het cognitief functioneren gevonden, maar het is onbekend hoe ziektemodulerende therapieën deze beïnvloeden [24]. Bij deze groep mensen kan een afwachtend beleid aannemen met actieve monitoring worden overwogen.

Bij het merendeel van de mensen met MS met inflammatoire ziekte activiteit is een indicatie voor het behandelen met ziekte modulerende therapie. De keuze wordt bepaald door verschillende factoren waaronder prognostische (on)gunstige factoren (**Tabel 7**), co-morbiditeit, zwangerschapswens en duur van MS. Aanwijzingen voor inflammatoire ziekte activiteit zijn klinische relapsen, radiologische ziekte activiteit en ook verhoogde neurofilament in liquor kan op indicatie worden meegewogen.

Tabel 7: Demografische, klinische, MRI en biomarker karakteristieken geassocieerd met een ongunstige prognose van MS in onderzoeksverband

Demografisch	Klinisch	MRI	Biomarkers
Hoge leeftijd	Progressieve MS	Hoog aantal T2 laesies	Aanwezigheid oligoclonale banden in liquor
Mannelijk geslacht	Hoge aanvalsfrequentie	Aanwezigheid gadolinium-aankleurende laesies	<u>Hoge lichte keten neurofilament-waarden en hersenvocht of bloed</u>
Niet-Europese afkomst	Korte duur tussen eerste en tweede aanval	Aanwezigheid infratentoriële laesies	<u>Verdunning retinale zenuwvezellaag geanalyseerd met OCT</u>
Roken	Infratentoriële of spinale eerste aanval	Aanwezigheid myelumlaesies	<u>Lage vitamine D waarden in het bloed</u>
Comorbide aandoeningen	Slecht herstel van eerste aanval	Nieuwe of aankleurende laesies ondanks adequate behandeling met ZMT	

	Hoge EDSS-score bij diagnose	<u>Hoog volume T2 laesies</u>	
	Polysymptomatische eerste aanval	<u>Atrofie gehele brein</u>	
	Aanvallen ondanks adequate behandeling met ZMT	<u>Atrofie grijze stof</u>	
	<u>Vroege cognitieve stoornissen</u>		
De <u>onderstreepte variabelen</u> worden in de praktijk beperkt toegepast en de waarde hiervan moet nog blijken. Tabel afgeleid van Smolders et al., TNN 2021.[25]			

Progressieve MS

Een deel van de mensen met inflammatoire ziekte activiteit ontwikkeld progressieve neurologische verslechtering zonder aanwijzingen voor invaliderende relapsen welke deze kunnen verklaren of is vanaf de eerste symptomen geleidelijk progressief. In klinische studies blijkt dat bij mensen met progressieve MS, effecten van onderzochte middelen het grootst zijn in de groep met aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit in de vorm van aanvallen van MS of nieuwe/ actieve afwijkingen op de MRI-hersenen. Bij progressieve MS dient inflammatoire ziekteactiviteit in kaart gebracht te worden. Als deze aanwezig is, dient in overleg met de patiënt de potentiële winst tegenover de mogelijke risico's (vooropstaand infecties en impact hiervan op functioneren) van behandeling overwogen te worden. Gezien het effect van therapie in deze patiënten groep soms lastiger te beoordelen is wordt aanbevolen aanvullende onderzoeken ter beoordeling van therapie effect uit te voeren. Hierbij kan een 6 minuten looptest (eventueel via fysiotherapeut), T25FW, 9hole peg test worden gebruikt. Gezien de potentiële effecten op progressie en effectiviteit ter voorkomen van inflammatoire hebben wij de voorkeur mensen met een progressieve MS, welke niet te verklaren is door invaliderende relapsen met onvoldoende herstel en inflammatoire ziekte activiteit (klinisch danwel radiologisch) te behandelen met IV CD20 monoklonalen (ocrelizumab of rituximab). Hierbij moeten de effecten van de behandeling kritisch geëvalueerd worden, zowel klinisch met behulp van neurologisch onderzoek, 6 minuten looptest, T25FW, 9hole peg test en radiologisch. Ook moet blijvend worden afgewogen of de potentiële positieve effecten opwegen tegen de potentiële bijwerkingen zoals infecties. Indien de bijwerkingen zwaarder wegen dan de potentiële winst dient overwogen te worden de behandeling te beëindigen.

4.3 Keuze onderhoudsbehandeling

Ziektemodulerende therapieën worden bij MS ingedeeld in 1^e lijns en 2^e lijns. Hierbij kan autologe hematopoietische stamceltransplantatie als 3^e lijns therapie worden gezien. Hoe effectiever een middel in het voorkomen van ziekteactiviteit, hoe potentieel ernstiger de bijwerkingen. De clinicus moet dus een inschatting maken welke therapie een patiënt nodig heeft, en in de 'finetuning' hiervan samen met de patiënt tot de keuze voor een specifiek middel komen. Hierbij dient rekening te worden gehouden met relevante co-morbiditeit (cardiaal, lever, nieren, andere inflammatoire ziekten, maligniteiten) en medicamenteuze behandelingen hiervoor. Een heel belangrijke factor bij vrouwen in de vruchtbare levensfase is hierbij een mogelijke actuele of toekomstige zwangerschapswens. Dit wordt in een apart

hoofdstuk besproken. In **Tabel 8** worden de belangrijkste middelen, wijze en frequentie van toediening, en werkingsmechanisme besproken.

In het Erasmus MC maken we als gesprekshulp voor de begeleiding van patiënten in hun keuze voor een specifiek middel gebruik van de keuzetool ziekte modulerende therapieën (ZMT) (<https://clinicspeak.com/dmt/>).

Tabel 8: MS medicatie

Lijn	Middel	Toediening/ frequentie	Werking	Medicijnkosten ¹
1 ^e	Interferon bèta (Avonex, Betaferon, Rebif, Plegridy)	1x/2wk 1 injectie 125mcg s.c. (Plegridy); 1x/wk 1 injectie 30mcg i.m. (Avonex); 3x/week 1 injectie 44mcg s.c. (Rebif); 1x/2dg 1 injectie 0.25mg s.c. (Betaferon).	Moduleren immuunrespons	€ 22,38-35,45/d
1 ^e	Glatirameer acetaat (Copaxone, Mylan)	3x/w 1 injectie 40mg s.c.	Moduleren immuunrespons	€ 21,10-24,53/d
1 ^e	Teriflunomide (Aubagio)	1dd1 tablet 14mg	Remmen clonale expansie	€ 34,15/d
1 ^e	Dimethyl fumaraat (Tecfidera)	2dd1 tablet 240mg (na opbouw 1dd120mg per week +120mg omhoog)	Remmen celactivatie	€ 42,23/d
1 ^e	Diroximel fumaraat (Vumerity)	2dd1 tablet 462mg (na 7 dagen 2dd 231mg)	Remmen celactivatie	€ 42,50/d
1 ^e	Ozanimod (Zeposia) ⁶	1dd1 tablet 0.92mg (na 7 dagen opbouw vanaf 4dg 1dd0.23, gevolgd door 3dg 1dd0.46mg)	Remmen migratie uit lymfeklier	€ 45,22/d
1 ^e	Ponesimod (Ponvory) ⁶	1dd1 tablet 20mg (na 14 dagen; opbouw vanaf 1dd2mg)	Remmen migratie uit lymfeklier	€ 36,98/d
1 ^e	Siponimod (Mayzent) ²	1dd1 tablet 1-2mg (afhankelijk van CYP2C9-genotype, na opbouw 7dg)	Remmen migratie uit lymfeklier	€ 67,15-80,60/d
1 ^e	Cladribine (Mavenclad) ^{3,5}	2 cycli (jaar 1 en 2) van 2 weken (1 ^e week mnd 1 en mnd 2) van 1,75mg/kg/kuur/jaar /follow up 4 jaar.	Depletie T en B cellen	€ 48,54-72,81/d ^{3,5}
2 ^e	Fingolimod (Gilenya) ⁶	1dd1 tablet 0.5mg	Remmen migratie uit lymfeklier	€ 59,79-61,60/d
2 ^e	Ofatumumab (Kesimpta)	1x/mnd 20mg s.c. (opstart 1x/week 20mg s.c., gedurende 3 weken)	Depletie B cellen	€ 60,82/d
2 ^e	Ocrelizumab (Ocrevus)	1x/6mnd 600mg i.v. (eerste gift 2x300mg met tussenpose 2 weken)	Depletie B cellen	€ 68,20/d
2 ^e	Natalizumab (Tysabri)	Opstart: 1x/mnd 300 mg i.v of s.c. Na 6 maanden: 1x/6 weken 300mg i.v. overwegen [26]	Remmen migratie naar hersenen	€ 49,25/d ⁴
2 ^e	Alemtuzumab (Lemtrada)	1dd12mg i.v. gedurende 5 dagen, 12mnd hierna 1dd12mg i.v. gedurende 3 dagen. Eventueel 3 ^e of 4 ^e kuur 12mnd na laatste kuur herhalen.	Depletie T en B cellen	€ 41.48-57.04/d ³
3 ^e	aHSCT	Enmalig transplantatieprotocol (zie sectie 4.6)	Depletie T en B cellen	€ 27,40-54,08/d ³

Voor uitgebreide informatie met betrekking tot specifieke bijwerkingen, indicaties en contra-indicaties wordt naar de lokale werkwijzen verwezen. ¹Productkosten volgens www.farmacotherapeutischkompas.nl, www.medicijnkosten.nl en Horizonscan

geneesmiddelen. Hier zijn bezoek een polikliniek en dagbehandeling, en bloedonderzoek niet meegenomen. De arbitraire kosten voor aHSCT zijn gebaseerd op grove schattingen voor een gehele transplantatie (≈€40K). ²Specifieke registratie voor secundair progressieve MS. ³Bij inductietherapieën berekend per 4 jaar indien hierna aanvalsvrij, en bij nog een extra kuur in deze periode noodzakelijk. Voor cladribine uitgaand van patiënt van 70 kg. Bij een meer langdurige respons zullen de geschatte kosten per dag lager uitvallen. ⁴Uitgaande van dosering per 4 weken, bij een dosering per 6 weken zullen kosten lager uitvallen. ⁵Inzetten van cladribine als eerste lijns medicatie kan enkel na bespreking op het MS medicatie MDO. ⁶Vanwege de geschatte superieure kosteneffectiviteit, verwacht lager risico op rebound na staken, selectievere werking en vergelijkbaar indicatiegebied van verschillende preparaten, starten we bij een indicatie tot een sfingosine fosfaat-1 receptor modulator met het middel ponesimod.

Tabel 9: Overzicht aandachtspunten bij opstarten en vervolgen van therapie

Middel	Baseline controle	Controle 1 ^e jaar	Controle na 1e jaar	Aandachtspunten
Interferon bèta	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, TSH screening. US	Lab na 3 en 6 mnd MRI +GAD na 6 mnd	Lab jaarlijks (HiX pakket EMC: lab MS:, Interferon bèta) RR Jaarlijks	*Stemmingsklachten *Flushing/opvliegers *Spuitlekken *Schildklierafwijkingen *Trombotische microangiopathie *Nefrotisch syndroom
Glatirameer acetaat * Evt Copaxone (bij bijwerkingen generiek GA ovv medische noodzaak)	VBB, kreat, ALT, gGT	Lab nvt MRI +GAD na 6 mnd	Lab n.v.t.	*Post-injectie reacties *Spuitlekken
Teriflunomide	VBB, kreat, ALT, gGT US	ALAT, gGT 6x elke mnd daarna elke 2 mnd Incl 1x VBB na 6 mnd RR na 6 mnd MRI +GAD na 6 mnd	Lab: na 1 jaar TFM elke 6 mnd (HiX pakket EMC: lab MS, Teriflunomide (VBB ALAT/gGT) RR jaarlijks	*Interacties medicatie *Gastro-intestinale# * Stijging ALAT. *Hypertensie *Milde infecties * Verminderde haardichtheid
Dimethylfumaraat	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT US	Lab: elke 3 mnd (Lab MS: dimethylfumaraat) MRI +GAD na 6 mnd	Lab: elke 3 mnd (HiX pakket EMC: lab, dimethylfumaraat), indien niet afwijkend iedere 6 mnd	*interacties medicatie *Gastro-intestinal * Lymfopenie *Infecties *Jeuk/huiduitslag *Flushing/opvliegers
Diroximel fumaraat (vumerity)	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT US	Lab: elke 3 mnd (Lab MS: dimethylfumaraat) MRI +GAD na 6 mnd	Lab: elke 3 mnd (HiX pakket EMC: lab: dimethylfumaraat) , indien niet afwijkend iedere 6 mnd	*interacties medicatie *Gastro-intestinale# *Infecties

				<ul style="list-style-type: none"> *Jeuk/huiduitslag *Flushing/opvliegers *Interactie medicatie
Fingolimod	<p>VBB, kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili VZV#, HIV#, bHCG*</p> <p>RR+ECG</p> <p>HPV screening incl. PAP via huisarts overweeg extra VZV vaccinaties bij pt > 50 jr</p>	<p>Lab: elke 3 mnd (HiX pakket EMC: lab MS, Fingolimod)</p> <p>MRI +GAD na 6 mnd</p> <p>Oogarts na 3-4 mnd (OCT macula oedeem)</p> <p>Inspectie huid na 6 mnd</p>	<p>Lab: elke 6 mnd (HiX pakket EMC: lab, Fingolimod)</p> <p>Op indicatie jaarlijks oogarts</p> <p>Jaarlijks medische beoordeling huid, op indicatie naar dermatoloog.</p> <p>HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)</p>	<ul style="list-style-type: none"> *Cardiale geleidingsvertraging *Interacties medicatie *Macula oedeem *Respiratoire effecten *Huidafwijkingen *Infecties *Visus *Rebound bij staken
Ozanimod (Zeposia)	<p>VBB, kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili VZV#, HIV#, bHCG*</p> <p>RR+ECG</p> <p>Oogarts voor macula oedeem bij vg met DM, of retina aandoening</p> <p>HPV screening incl. PAP via huisarts</p> <p>overweeg extra VZV vaccinaties bij pt > 50 jr</p>	<p>Lab: elke 3 mnd (lab MS, Fingolimod)</p> <p>MRI +GAD na 6 mnd</p> <p>Inspectie huid na 3 mnd</p>	<p>Lab: elke 6 mnd (HiX pakket EMC: lab, Fingolimod)</p> <p>Jaarlijks medische beoordeling huid door huisarts, op indicatie naar dermatoloog.</p> <p>Op indicatie jaarlijks oogarts</p> <p>HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)</p>	<ul style="list-style-type: none"> *Cardiale geleidingsvertraging *Interacties medicatie *Macula oedeem bij relevante vg *Zonlichtbescherming *Huidafwijkingen *Respiratoire effecten *Infecties *Rebound bij staken
Siponimod (Mayzent)	<p>VBB, kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili VZV#, HIV#, bHCG*, CYP2C9</p> <p>RR+ECG</p>	<p>Lab: elke 3 mnd (lab MS, Fingolimod)</p> <p>MRI +GAD na 6 mnd</p> <p>Inspectie huid na 6 mnd</p>	<p>Lab: elke 6 mnd (HiX pakket EMC: lab, Fingolimod)</p> <p>Op indicatie jaarlijks oogarts</p>	<ul style="list-style-type: none"> *Cardiale geleidingsvertraging *Interacties medicatie *Macula oedeem bij relevante vg *Zonlichtbescherming *Controle huidafwijkingen

	<p>Oogarts voor macula oedeem bij vg met DM, uveitis of retina aandoening</p> <p>HPV screening incl. PAP via huisarts</p> <p>overweeg extra VZV vaccinaties bij pt > 50 jr</p>		<p>Jaarlijks medische beoordeling huid door huisarts, op indicatie naar dermatoloog.</p> <p>HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)</p>	<p>*Respiratoire effecten</p> <p>*Infecties</p> <p>*Rebound bij staken</p>
Ponesimod (Ponvory)	<p>VBB, kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili</p> <p>VZV#, HIV#, bHCG*</p> <p>RR+ECG</p> <p>Oogarts voor macula oedeem bij vg met DM, uveitis of retina aandoening</p> <p>HPV screening incl. PAP via huisarts</p> <p>overweeg extra VZV vaccinaties bij pt > 50 jr</p>	<p>Lab: elke 3 mnd (lab MS, Fingolimod)</p> <p>MRI +GAD na 6 mnd</p> <p>Inspectie huid na 6 mnd</p>	<p>Lab: elke 6 mnd (HIX pakket EMC: lab, Fingolimod)</p> <p>Op indicatie jaarlijks oogarts</p> <p>Jaarlijks medische beoordeling huid door huisarts, op indicatie naar dermatoloog.</p> <p>HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)</p>	<p>*Cardiale geleidingsvertraging</p> <p>*Interacties medicatie</p> <p>*Macula oedeem bij relevante vg</p> <p>*Zonlichtbescherming</p> <p>*Controle huidafwijkingen</p> <p>*Respiratoire effecten</p> <p>*Infecties</p> <p>*Rebound bij staken?</p>
Cladribine	<p>VBB, kreat, ureum, ALT, AST gGT, AF, Bili totaal, bHCG#</p> <p>VZV#, HIV#, Hep B#+C#, quantiferon#</p>	<p>Lab: mnd 2+6 (Lab MS, Cladribine met toevoeging AST,AF,Bili totaal)</p> <p>MRI +GAD na 12 mnd</p>	<p>Baseline lab herhalen voor 2e kuur (incl. 2+6 mnd nadien)</p> <p>Min 2 jaar na 2^e cyclus lab elke 6 mnd</p> <p>HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)</p>	<p>*Interacties medicatie</p> <p>*Infecties/gordelroos</p> <p>*Huiduitslag/ alopecia</p> <p>*Maligniteiten</p> <p>*Levertoxiciteit</p>
Ocrelizumab	<p>VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, tot bili, AST, AF, IgG,</p>	<p>Lab: elke 3 mnd (Lab MS, Ocrelizumab)</p>	<p>Lab: elke 6 mnd incl B cellen IgG jaarlijks</p>	<p>*Infusiereacties</p> <p>*Infecties (hypoligG)/gordelroos</p>

	VZV [#] , HIV [#] , Hep B [#] +C [#] , CRP, BSE, TBC op indicatie [#] Vaccinaties: pneumovax voor start, provarivax voor start indien geen VZV antistoffen.	MRI +GAD na 12 mnd	HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)	*Maligniteiten *Cardiopulmonale#
Ofatumumab	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, tot bili, AST, AF, IgG, VZV [#] , HIV [#] , Hep B [#] +C [#] , CRP, BSE, TBC op indicatie [#] Vaccinaties: pneumovax voor start, shingrix indien geen VZV antistoffen (NB geen indicatie uitstel start therapie)	Lab: elke 3 mnd (Lab MS, Ocrelizumab) MRI +GAD na 12 mnd	Lab: elke 6 mnd incl B cellen IgG jaarlijks HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)	*Infusiereacties *Infecties (hypoglg)/gordelroos *Maligniteiten *Cardiopulmonale#
Natalizumab	VBB, kreat, ureum, Na, K, ALAT, gGT, HIV [#] , JCV-index, TBC op indicatie [#]	Lab: elke 6 mnd incl JCV-index MRI +GAD na 6 mnd Neutraliserende mAbs na 6 mnd bij sc NTZ	Lab: elke 6 mnd incl JCV-index JCV < 0.9MRI +GAD jaarlijks* JCV 0.9-1.5 6-maandelijks* JCV ≥1.5 3-maandelijks* *Afhankelijk van behandelduur korter interval (zie sectie 8.1 PML) HPV follow-up huisarts iedere 5 jaar (tenzij positief via gynaecoloog)	*Infecties *Gastro-intestinale# *Infusiereacties *PML *Rebound bij staken
Alemtuzumab	VBB, kreat, ALT, AST [#] , gGT, TSH [#] , urine, bHCG [#] , TBC [#] , HepB+C [#] , HIV [#] , VZV [#] CMV [#] HPV screening incl. PAP via gynaecoloog	Lab maandelijks via yhuisprijkservice . I.P TSH screening elke 3 mnd dit echter niet mogelijk in deze setting Urine maandelijks MRI +GAD na 12 mnd	Baseline lab herhalen voor elke vervolg kuur Lab maandelijks , TSH screening elke 3 mnd tot 48 mnd na laatste gift Urine maandelijks tot 48 mnd na laatste gift	*Infusiereacties/ anafylaxie *Listeria-vrij dieet rondom kuur *Verre reizen in overleg met behandelaar *Auto-immuunziekten (ITP, nefropathie, schildklier) *Cardiopulmonale# *Cardiovasculaire#

			HPV follow-up gynaecoloog	
<p>VBB: volledig bloedbeeld + leukocyten differentiatie urine: microscopisch onderzoek op erythrocyten US: urinesediment (eiwit, ihkv nierfunctie) bHCG: zwangerschapstest Hep B = HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, TBC: tuberculose screening (quantiferon), JCV: JC virus stratify test (via unilabs). #Alleen voor eerste gift (behalve bij cladribine ook voor tweede cyclus).</p>				
<p>Dit betreft een beknopt overzicht wat kan helpen bij overzicht in ziektemodulerende therapieën. Kijk altijd ook de lokale werkwijzen na.</p>				

Tabel 10: Vaccinaties

Aanbevolen in alle patiënten welke worden opgestart op ZMT		
Vaccinatie	Type	Schema
Influenza virus	Trivalent/Quadrivalent Influenza (geïnactiveerd)	1x IM/SC 12 maandelijks via huisarts
COVID-19	Sars-CoV-2 (bivalent mRNA vaccin)	1x IM 12 maandelijks via huisarts
Varicella Zoster Virus (indien anti-VZV-)	Provarivax (levend verzwakt virus)	2x IM/SC 0, +4-8 weken (afroonden 6 weken voor start) via huisarts
Optioneel bij patiënten die langdurige immuunsuppressie starten		
Humaan Papiloma Virus	Gardasil 9 (recombinant vaccin) NB is niet <i>altijd</i> vergoede zorg	3x IM 0, +2 en +6 maanden via huisarts
Varicella Zoster Virus (indien anti-VZV+ vooral bij leeftijd>50 jaar of doorgemaakte gordelroos)	Shingrix (recombinant vaccin) NB is niet vergoede zorg	2x IM 0, +2 maanden via huisarts
Aanbevolen in alle patiënten die starten met anti-CD20		
Vaccinatie	Type	Schema
Pneumokokken	Pneumokokken glycoconjugaat vaccin (PCV) en pneumokokken polysaccharide vaccin (PPV) en	1xIM/SC 13-valent PCV vaccin minimaal 2 weken voor start 2 maanden <i>nadien</i> 23-valent PPV vaccin (herhaal elke 5 jaar) via huisarts
Aanvullend in risicogroep (seksueel risicogedrag, relevante reisplannen, druggebruikers)		
Hepatitis B	Geïnactiveerde subunit (Hbs) vaccin	3xIM op mnd 0, 1 and 6; versneld schema omvat 4xIM op dag 0, 7, 21 en booster op maand 12 via huisarts
*NB bespreek voor start therapie eventuele reisplannen ivm vaccinaties levend (verzwakt). Verwijs patiënten laagdrempelig naar de infectieziekten bijzonder reizigersspreekuur (via Hix)		

4.4 Switchen ziektemodulerende behandeling

Er zijn vier medische redenen om MS therapie te switchen.

1. Nadelige effecten voor de patiënt (bijwerkingen, veiligheid, co-morbiditeit zoals maligniteiten, zwangerschap)
2. Onvoldoende doeltreffendheid
3. Langdurige afwezigheid van ziekte activiteit (mogelijkheid tot de-escalatie)
4. Terugkerende ziekteactiviteit na langdurige aanvalsvrijheid na behandeling met een immuun reconstitutie therapie.

4.4.1. Nadelige effecten

Bij de meeste ZMT treden bijwerkingen vooral bij het starten van therapie op. Ook bij patiënten met langdurige therapie kunnen echter bijwerkingen optreden. Derhalve moeten verschillende controles worden uitgevoerd om de veiligheid van het gebruik van deze medicatie te waarborgen (**Tabel 7**). Bij vrouwen in de vruchtbare levensfase moet ook altijd kinderwens en anticonceptie besproken worden. Specifieke ZMT-gerelateerde bijwerkingen of (laboratorium) complicaties zijn uitgewerkt in de werkwijzen voor het te volgen beleid. Indien deze bijwerkingen/risico's niet ondervangen kunnen worden bestaat er een indicatie tot switchen van ZMT. Bij een goede doeltreffendheid kan bij bijwerkingen switch naar een

ander middel met eenzelfde mate van effectiviteit overwogen worden. Neem hierbij wel de aard van de bijwerking mee en het bijwerkingsprofiel van andere middelen.

4.4.2. Onvoldoende doeltreffendheid

Er is geen enkel middel wat resulteert in volledige afwezigheid van ziekteactiviteit (zie ook

Tabel 9). Bij patiënten met RRMS wordt meestal gestart met een eerstelijns ZMT, tenzij er sprake is van ongunstige voorspellers (zeer actieve MS, lokalisatie laesies) bij presentatie. Om de effectiviteit van de therapie optimaal te monitoren dienen patiënten zowel klinisch (doorgemaakte schubs, veranderingen neurologisch onderzoek/EDSS/PDSS) en radiologisch vervolgd te worden. De frequentie van het radiologisch vervolg is afhankelijk van de fase van behandeling en soort medicatie en patiëntspecifieke factoren (zoals bijvoorbeeld klinisch twijfel over ziekteactiviteit).

Indien de re-baselining scan aankleurende laesies toont, of de herhaalde MRI-hersenen na 18 maanden veel nieuwe laesies toont, is het middel niet afdoende werkzaam en dient er geëscaleerd te worden. Bij een re-baselining scan zonder aankleurende laesies, maar met wel een aantal nieuwe laesies kan overwogen worden 12 maanden na starten van therapie de beeldvorming te herhalen. Klinische exacerbaties na opstarten van therapie op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn is ook een teken van onvoldoende doeltreffendheid. Hierbij moet echter ook het klinisch beloop voor opstarten van therapie meegewogen worden.

Klinische activiteit weegt zwaarder indien:

- ≥ 1 (invaliderende) aanval(len) binnen een jaar na start behandeling
- aanval met > 1 functioneel domein aangedaan (met name motor en/of cerebellair)
- incompleet herstel na 6 maanden of functionele verslechtering tussen de aanvallen

Bij patiënten die langduriger behandeld worden met een ziektemodulerende therapie moet klinische of radiologische ziekteactiviteit ook afgezet worden tegen het beloop tijdens voorgaande behandeling met het middel. Milde ziekteactiviteit na een langdurige stabiele fase op een middel dat goed verdragen wordt, rechtvaardigt een expectatief beleid.

Tabel 11: Evaluatie ziektemodulerende therapie

Bij klinische en / of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit onder ziektemodulerende therapie

- Evalueer of de ziekteactiviteit ontstaan kan zijn voordat het middel werkzaam was.
- Evalueer therapietrouw.
- Motiveer patiënten met gebrekkige therapietrouw tot betere therapietrouw of overweeg een switch naar een ander ziektemodulerend middel met vergelijkbare doeltreffendheid en/of andere toedieningswijze.

Bied patiënten onder adequate behandeling met ziektemodulerende therapie een meer doeltreffende behandeling aan bij:

- klinisch significante relapse op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn OF;
- 1 of meer nieuwe T2 laesies op prognostische ongunstige locaties (hersensam, myelum) bij patiënten met multipole prognostisch ongunstige karakteristieken OF
- meerdere nieuwe T2 laesies binnen een jaar t.o.v. de MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn OF;
- gadolinium aankleurende laesie(s) op een MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn.

Bij minimale geïsoleerde radiologische ziekteactiviteit (1-2 nieuwe T2 laesies) onder ziektemodulerende middel of minimaal klinische ziekteactiviteit mogelijk passend bij een relapse zonder radiologische ziekteactiviteit of ziekteactiviteit na een langdurig stabiel interval

- Continueer de ziektemodulerende therapie of switch naar een andere therapie met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Monitor de ziekteactiviteit met MRI hersenen na 6 maanden.

Algemeen

- Houd bij switchen van natalizumab of fingolimod naar andere ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van terugkerende ziekteactiviteit of “rebound”.
- Houd bij switchen van natalizumab naar andere tweedelijns ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van ‘carry-over PML’.
- Bespreek altijd met patiënt de verschillende keuze opties van ziektemodulerende middelen.

4.4.3.Langdurige afwezigheid van ziekte activiteit (mogelijkheid tot de-escalatie)

Voor het staken van eerstelijns therapie na langdurige aanvalsvrijheid, zie 5.1 staken behandeling. Bij langdurige aanvalsvrijheid op een tweedelijns ziektemodulerende therapie zoals natalizumab, ocrelizumab of fingolimod kan de-escalatie naar een eerstelijns therapie of immuun reconstitutie therapie overwogen worden. Hierbij moeten mogelijke nadelen van continueren van tweedelijns therapie overwogen worden. Denk hierbij aan:

1. infectieuze complicaties
2. zwangerschap(-swens)
3. afwezige vaccinatie-responsen
4. belasting van frequente infusen
5. biochemische afwijkingen (positieve JCV index)

Mogelijke nadelen van het de-escaleren van tweedelijns therapie zijn:

1. terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit van MS.
2. minder goed verdragen/ bijwerkingen van vervolg therapieën.

Er zijn tot op heden onvoldoende studies gedaan naar de-escalatie strategieën en het risico op re-activatie van ziekteactiviteit. Deze afwegingen dienen altijd in het MS medicatie MDO gemaakt te worden.

4.4.4.Terugkerende ziekteactiviteit na langdurige aanvalsvrijheid na behandeling met een immuun reconstitutie therapie.

Na behandeling met een immuunreconstitutie therapie (IRT; cladribine, alemtuzumab, autologe hematopoietische stamceltransplantatie) kan ziekteactiviteit terugkeren. Er kan voor gekozen worden om in deze gevallen een nieuwe cyclus IRT te geven, of om een eerste of tweedelijns therapie te starten bij milde/beperkte ziekteactiviteit. Betrek in deze beslissing dezelfde overwegingen als bij het starten van een ziektemodulerende therapie. Deze afwegingen dienen in het MS medicatie MDO besproken te worden in de aanwezigheid van minimaal 2 neurologen.

4.5 Praktische uitvoering switch ZMT

Bij een gestelde indicatie voor switchen ziektemodulerende therapie moeten de bloedcontroles (lymfocyten) uitgevoerd worden om een volgende therapie te kunnen starten. **Tabel 11** geeft overwegingen over het tijdsinterval om veilig te kunnen starten.

Tabel 12: Lymfocyten waarden en switch ZMT

		NAAR								
		IFNb	GA	TFN	DMF/DRF	S1PR	Clad	Anti-CD20	NTZ	ATZ
VAN	IFNb		Direct	Direct	Direct	Direct	Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Direct	Lymfo >0.8
	GA	Direct		Direct	Direct	Direct	Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Direct	Lymfo >0.8
	TFN	Direct	Direct		Direct	Direct	Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Direct	Lymfo >0.8
	DMF/DRF	Direct	Direct	Direct		Lymfo >0.8	Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8
	S1PR*	Direct	Direct	Direct	Direct		Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Direct	Lymfo >0.8
	Clad****	Direct	Direct	Direct	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8		Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8
	Anti-CD20**	Direct	Direct	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo > 1.0		Lymfo >0.8	Lymfo >0.8
	NTZ	Direct	Direct	Direct	Direct	Na 4-6 wk***	JCV/MRI***	JCV/MRI***		JCV/MRI***
	ATZ	Direct	Direct	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	Lymfo > 1.0	Lymfo >0.8	Lymfo >0.8	

* S1PR = fingolimod, ponesimod, ozanimod, siponimod. Indien repoplatie lymfocyten langer duurt dan 30 dagen, afweging tot start op individuele basis.
 ** Anti-CD20 = ocrelizumab, ofatumumab
 *** Na staken NTZ bij positieve JCV-titer, uitvoeren van MRI hersenen en lumbaalpunctie met bepaling PCR JCV ter exclusie van subklinische PML twee weken na staken. Interval staken en nieuwe DMT idealiter 6 weken.
 **** Indien tweede cyclus cladribine, lymfocyten < 0.8

4.6 Autologe stamceltherapie

Er is een landelijke indicatiecommissie opgesteld die de indicatie aHSCT zal evalueren. Het Erasmus MC is een van de vijf centra waar de indicatie voor stamceltherapie kan worden beoordeeld en ingebracht in de landelijke indicatiecommissie. De uitvoering van aHSCT voor MS vind plaats in het Amsterdam UMC en het St Antonius ziekenhuis. Richtinggevend en dus niet bindende criteria voor aanmelding zijn hieronder genoemd. Bij twijfel (mensen met actieve MS ondanks hoog effectieve therapie waarbij effectiviteit verondersteld kan worden) kunnen patiënten laagdrempelig worden aangemeld voor beoordeling en bespreking of deze mogelijk in aanmerking komen. Informatie hierover is te vinden op de website van de NVN (<https://www.neurologie.nl/nieuwsbericht/ahsct-bij-ms/>), waar ook een patiënt informatiebrief te vinden is.

Tabel 13: Criteria aanmelding aHSCT

<ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten met zeer actieve RRMS* ondanks adequate en volledige behandeling met ten minste één van de hoog effectieve tweedelijns DMT's natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, cladribine** of alemtuzumab** gedurende ten minste 6 maanden. 2. Leeftijd 18-55 jaar 3. EDSS-score ≥ 3 en 4. Ziekte duur < 10 jaar

*Daarbij wordt de volgende definitie van zeer actieve RRMS ondanks hoog effectieve tweedelijns therapie gehanteerd:

- ≥ 1 klinisch relevante relapses EN actieve laesies op MRI gedefinieerd als:
 - ≥ 2 gadolinium aankleurende T1-laesies op een MRI ≥ 3 maanden na start hoog effectieve therapie OF
 - ≥ 3 nieuwe/groeiende T2-laesies op MRI vergeleken met een MRI ≥ 3 maanden na start hoog effectieve therapie
 - actieve MRI laesies moeten

Exclusiecriteria:

1. Contra-indicaties voor het ondergaan aHSCT, waaronder • bekende overgevoeligheid voor of bekende ernstige bijwerkingen van de te gebruiken medicatie
2. Klinisch relevante co-morbiditeit, waaronder:
 - onderliggende ziekte die gebruik van noodzakelijke medicatie verhindert
 - actieve bekende infecties als TB, CMV, EBV, HSV, VZV, hepatitis, toxoplasmosis, HIV of syfilis, alsmede hepatitis B surface antigen positiviteit of hepatitis C PCR positiviteit
 - ernstige depressie
 - alcohol of drugsverslaving
 - klinisch relevante cardiovasculaire risicofactoren
 - actieve maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit behoudens lokaal basaalcel carcinoom of carcinoma in situ van de cervix
3. Diagnose primair progressieve of secundair progressieve MS

5. Staken ZMT

5.1 Staken behandeling

Net als het starten van therapie is ook het staken zeer individueel bepaald. Dit besluit zal voornamelijk op twee factoren berusten: nadelige effecten van therapie (veiligheid/ bijwerkingen) en langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit. Het bereiken van een secundair progressieve ziektefase is bij relapsing remitting MS niet per definitie een argument om behandeling ZMT te staken.

5.2 Veiligheid en bijwerkingen

Zie beschrijven 'switchen van behandeling'. Indien er geen duidelijke indicatie meer bestaat voor ZMT kan in geval van veiligheidsproblemen er ook voor gekozen worden de ZMT gestaakt te houden (zie volgende kopje).

5.3 Langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit bij relapsing remitting MS

Bij toenemende leeftijd en langere ziekteduur neemt inflammatoire ziekteactiviteit af [27, 28]. Tevens zijn de effecten van ziektemodulerende therapieën op inflammatoire ziekteactiviteit bij mensen boven 55 jaar onzeker [29]. Daarnaast kunnen patiënten met langdurig afwezige ziekteactiviteit ook tot de groep goedaardige MS behoren, die het ook zonder ZMT goed zouden doen [30]. Bij het staken van eerstelijns ziektemodulerende therapie bij patiënten met gedurende 2-5 jaar stabiel ziekte, wordt bij 44-59% binnen 5 jaar terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit gezien [31-34].

Eerstelijns therapie

Overweeg, altijd in overleg met een MS neuroloog, te stoppen met eerstelijns ziektemodulerende therapie bij patiënten met RRMS ouder dan 50 jaar (nog sterker bij leeftijd >60 jaar), >5 jaar geen relapsen van MS, en geen nieuwe laesies/ aankleurende laesies op een MRI-hersenen. In tegenstelling tot de richtlijn van de MS werkgroep, is het hebben van geleidelijke (secundaire) progressie zonder inflammatoire ziekteactiviteit geen reden om therapieën te continueren. Aan deze voorspellers is handen en voeten gegeven met de *Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI and duration in stable course* (VIAADISC) score [34]. Hoewel deze score beperkt gevalideerd is en de waarde voor onze dagelijkse praktijk onzeker is, kan het wel behulpzaam zijn om over het stoppen van eerstelijns therapieën na te denken.



Bron: Bsteh et al., *Eur J Neurol* 2021;28(5): 1609-16.

Tweedelijns therapie

Over het de-escaleren of staken van tweedelijns ziektemodulerende therapie is nog minder bekend. Hierbij betreffen patiënten op tweedelijns ziektemodulerende therapieën een zeer heterogene groep, variërend van mensen met beperkte radiologische ziekteactiviteit onder eerstelijns therapie tot mensen met een zeer agressief verlopende MS. De tweedelijns (niet-inductie) middelen die chronisch gebruikt worden, betreffen de migratie inhibitoren (natalizumab en sfigosine fosfaat-1 receptor inhibitoren), en depletierende therapieën (CD20-monoclonalen). Hierbij wordt bij migratie-inhibitoren na stoppen het risico op rebound-ziekteactiviteit beschreven. De duur van behandeling met anti-CD20 monoclonalen in is maatwerk en dient bij wens tot de-escalatie/staken in een MDO besproken te worden.

5.4 Praktische uitvoering staken ZMT

Voor het stoppen van medicatie is het aanbevolen eerst een MRI-hersenen te maken, op indicatie met gadolinium. Indien er gadolinium aankleurende laesies zijn, is er een contra-indicatie voor stoppen; bij 1 nieuwe laesie in 2 jaar is er een relatieve contra-indicatie voor stoppen. Bij een langer interval tussen MRI-scans moet dit individueel overwogen worden. Een jaar na stoppen is het aanbevolen een nieuwe MRI-hersenen om het wegblijven van inflammatoire ziekteactiviteit te bevestigen. Bij een klinische exacerbatie en herstart van therapie is hier geen indicatie voor.

Langdurige afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit primair progressieve MS

Indien er ondanks het starten van ocrelizumab bij progressieve MS toch een geleidelijke achteruitgang in loopfunctie/neurologische uitval blijft bestaan, moet de indicatie voor deze therapie worden heroverwogen. Het is goed hierbij aanvullende maten zoals de maximale loopafstand, PDDS, T25FW, 6MWT en 9HPT hierbij te gebruiken ter ondersteuning. Neurologische progressie, zeker indien geen aanwijzingen voor actieve inflammatie na een periode van 2 jaar behandeling is een sterk argument om de behandeling te staken.

Behandelbeperking bij gevorderde MS in afwezigheid inflammatoire ziekteactiviteit

Bespreek met patiënten met primair of secundair progressie met een gevorderd beeld (EDSS ≥ 7) jaarlijks hun wens ten aanzien van behandelbeperkingen. De meest voorkomende oorzaak van versnelde en vaak blijvende achteruitgang of overlijden bij gevorderde MS is ten gevolge van een infectie. Veel voorkomend zijn pneumonie, UWI, decubitus of een combinatie van infecties. Het is in het belang van patiënt en behandelaar de consequenties van een ernstige infectie met patiënt en eventueel familie door te spreken. Bij grotendeels ADL afhankelijke patiënten met opname in een verpleeghuis overlijdt ongeveer 80% aan een MS-gerelateerde oorzaak.

6. Symptomatische behandelingen

Tabel 14: Medicamenteuze symptomatische behandelingen

	1 ^e keus	2 ^e keus	Niet medicamenteus
Hypovitaminose D < 50nmol/L	Colecalciferol 5600 IE per week		
Moeheid	Geen overtuigende evidence voor adequate medicamenteuze behandeling	Amantadine 1dd 100mg, eventueel ophogen 2dd * Modafinil 1dd 100mg, eventueel ophogen 2dd *	Ergo en/of fysieke activiteit
Spasticiteit	Baclofen 1-2dd 5-10 mg, max 80 mg/dag Focale spasticiteit: botuline toxine A	Tizanidine 1-3 dd 2mg, max 36 mg/dag Tolperison 2-3 dd 50mg/dag, max 450mg/dag	<i>Sustained stretching</i> IT bacofen via reva
Verminderd loopafstand	Fampridine 2dd 10mg		
Tremor**	Propranolol MGA 1dd 80mg Primidon	Gabapentine Topiramaat Alprazolam	

(Centrale) pijn	Amitriptyline 1dd 10-25 mg, max 125mg/dag in 2 doses ***Carbamazepine 1-2 dd 200mg, max 3-4 dd 300mg	Gabapentine 3 dd 300mg (in 3 dagen opbouwen), max 3dd 1200mg Pregabaline 1-2 dd 75mg, mx 600mg/dag	Cognitieve gedragstherapie
Oogbewegingsstoornissen Verworven pendelnystagmus Downbeat nystagmus Upbeat nystagmus Periodiek alternerende nystagmus	Gabapentine max 1200mg/dag Clonazepam 3dd 0.5mg Baclofen 3dd 5-10mg Gabapentine max 1200mg/dag Dalfampridine 10-20mg/dag Baclofen 3dd 5-10mg Baclofen 3 dd 5-10mg	Memantine max 60 mg/dag Dalfampridine 10-20mg/dag	
Mictiestoornissen Urge- en incontinentie bij residu <100ml	Tolterodine 1dd 2-4mg Solifenacine 1dd 5 mg, max 10mg Mirabegron 1d50 mg		
Stemmingsstoornissen/copingsproblematiek			Consult klinische psychologie of medisch maatschappelijk werk
* Geen goede evidence voor deze behandelingen **volgens richtlijn tremor ***volgens trigeminus neuralgie			

6.1 Vitamine D

Hypovitaminose D is geassocieerd met groot aantal auto-immuunziekten [35], o.a. diabetes mellitus type I [36], SLE [37] en MS [38]. Serumconcentraties van 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) zijn goede weergaves van de vitamine D status en lage serumconcentraties hiervan zijn geassocieerd met hogere risico op MS relapse en MRI activiteit binnen verschillende observationele RRMS cohorten [39]. In mensen met MS is er een hoger risico op vallen en fractures, wat met lage 25(OH)D waarden geassocieerd is [40]. Suppletie van vitamine D verlaagt waarschijnlijk ook in MS het risico op vallen en fractures. Tot op heden hebben RCT's naar vitamine D suppletie geen effect op de klinische parameters getoond, mogelijk wel op MRI activiteit [40].

De richtlijnen voor vitamine D intake en status in MS patiënten is conform gezonde populatie. Hoge dosis colecalciferol wordt niet geadviseerd, gezien mogelijk verhoogd risico op hypercalciurie (cave niersteen vorming) en hypercalciëmie [41, 42]. Bij serum 25-OH vitamine D <50 nmol/L start suppletie met colecalciferol 5600 IE per week (800 IE per dag, wordt sinds 2019 niet vergoed).

6.2 Lichaamsbeweging

Ondanks de voordelen van fysieke activiteit, hebben de meeste mensen met MS een sedentaire levensstijl. Tot 78% van de MS patiënten engageert zich niet in fysieke activiteit terwijl dit in de algemene populatie 38% is. Fysiek actief zijn heeft een positief effect hebben op het reduceren van vermoeidheid, verbeteren van de mobiliteit, verbetering van levenskwaliteit en cardiovasculaire comorbiditeiten.

Er is consensus dat MS patiënten moeten streven naar:

- 30 minuten matige intensieve aerobe activiteit 2x/week
- Krachttraining voor de belangrijkste spiergroepen 2x/week

Tabel 15: Adviezen ten aanzien van lichaamsbeweging [43-45]

	Aerobe activiteit	Krachttraining
Frequentie?	2x/week	2x/week
	Aerobe en krachttraining kan op dezelfde dag gebeuren Laat de spieren minstens een dag uitrusten tussen de dagen met krachttraining	
Hoeveel?	Gradueel opbouwen tot 30 minuten aerobe activiteit tijdens elke workout.	Probeer 10-15 herhalingen te doen van elke oefening. Dit telt als een reeks. Gradueel opbouwen tot 2 sets van 10-15 herhalingen van elke oefening
Hoe intensief?	Matige intensiteit is ongeveer 5-6 op een schaal van 10, en doet je hartslag stijgen. Vuistregel voor matige activiteit: Je kan praten maar niet zingen tijdens een activiteit.	Kies een weerstand (gewichtjes, elastische banden, etc.) die zwaar genoeg zijn om net 10-15 herhalingen van elke set te bekommen. Rust 1-2 minuten tussen elke reeks.
Hoe?	Aerobe activiteit: <ul style="list-style-type: none"> - BL: Roeimachine - OL:Rennen, indoor bike - BL + OL: elliptische trainer 	Kracht training: <ul style="list-style-type: none"> - Losse gewichtjes - Kabel katrollen - Krachtstation gym
	Andere activiteiten: Zwemmen, calisthenics, elastische weerstandsbanden	

6.3 Moeheid

- Uitsluiten andere oorzaken van vermoeidheid (anemie, infectie, hypovitaminose B12/D, pijn, slaapproblemen, schildklierstoornissen, deconditionering).
- Besteed aandacht aan factoren die kwaliteit van slaap kunnen beïnvloeden (nycturie, pijn, spasticiteit, RLS, OSAS, cafeïne intake, depressie, bijwerkingen van medicatie (antidepressiva/baclofen/bètablokkers))
- Verwijs naar de revalidatiearts; cognitieve gedragstherapie [46]. Via ergotherapie kunnen patiënten hulp krijgen bij het aanleren van een betere dagindeling met als doel het beter leren omgaan met beperkte energie.

- Sport en training met als doel verbetering van conditie en kracht kan positief bijdragen aan ervaren moeheid [47].

Moeheid is een veel voorkomend symptoom in MS en is zelfs in 46% van de patiënten reeds ten tijde van de eerste klachten aanwezig [48]. Dit suggereert dat moeheid niet alleen afhankelijk is van motorisch deficit maar ook veroorzaakt wordt door primaire ziektefactoren zoals demyelinisatie, axonaal verlies en inflammatoire activiteit [49]. Bewijs voor medicamenteuze behandelingen van moeheid is dun met wisselende resultaten uit een paar RCT's, welke van matige kwaliteit zijn. In de TRIUMPHANT-MS trial werd verschillende sequenties van 6 weken methylphenidate 100 mg 2dd, amantadine 100 mg 2dd, modafinil 10 mg 2dd en placebo met elkaar vergeleken wat betreft effect op vermoeidheid. Uit deze studie bleek dat farmacologische therapie geen significant effect had op vermoeidheid in vergelijking met placebo. Er is soms ook vraag 4-aminopyridine, echter er is onvoldoende bewijs van effectiviteit hiervan op moeheid bij MS patiënten [50, 51].

6.4 Spasticiteit (zie richtlijn cerebrale en/of spinale spasticiteit)

- Uitsluiten urineweginfecties, obstipatie of decubitus als oorzaak van toename spasmen.
- Conservatieve therapie (1^{ste} lijn)
- Fysiotherapie middels kracht training, rek oefeningen (*stretching*), passief doorbewegen en verbetering van houding kan positief bijdragen aan spasticiteit.
- Counseling over stretching:
 - Doel: minimaliseren extensorspasmen en voorkomen van contracturen
 - Moet minstens dagelijks zijn, best 2x/dg
 - Moet *sustained* zijn om spasticiteit te verminderen; 30 tot 60 seconden *stretching* van de betrokken spiergroepen
- Primaire aanbeveling bij conservatief management van spasticiteit: aandacht voor eventueel aanpassingen rolstoel, spalk (EVO) etc. via fysiotherapie en/of revalidatie.
- Farmacologische therapie (2^{de} lijn)
- Verlichting van spasticiteit kan ook afname van pijn betekenen. Bedenk dat te sterke farmacologische behandeling van spasticiteit in de benen slapte teweeg kan brengen die de mobiliteit belemmert.
- Wees voorzichtig met gebruik van orale spasmolytica bij patiënten met cognitieve stoornissen.
- Weest terughoudend bij inzetten van orale spasmolytica bij focale spasticiteit.
- Medicamenteuze opties[52]:
 - Baclofen starten met 1-2 dd 5-10 mg, waarna deze geleidelijk opgehoogd kan worden tot maximaal 80 mg/dag in 2-4 giften. De meest optredende bijwerkingen zijn sufheid, leverfunctiestoornissen, misselijkheid, zwakte, lethargie, verwardheid en andere cognitieve stoornissen.
 - Tizanidine (Sirdalud) starten met 1-3 dd 2mg, eventueel geleidelijk ophogen tot maximaal 36 mg/dag. Voorzichtigheid bij nier- en leverfunctiestoornissen. Significante leverfunctiestoornissen vormen een contra-indicatie voor het voorschrijven van tizanidine.

Bijwerkingen zijn o.a. sedatie, duizeligheid, gastro-intestinale klachten, slapeeloosheid en orthostase klachten.

- Tolperison (Tolpermyo) 2-3 dd 50mg/dag, eventueel geleidelijk ophogen tot maximaal 450mg/dag, inname na maaltijd voor. Bijwerkingen kunnen bestaan uit slaapstoornissen, buikklachten, droge mond, misselijkheid, malaise.
- Dantroleen en diazepam zijn gezien de kans op respectievelijk hepatotoxiciteit en gewenning/sedatie geen eerste keus middelen.
- Botuline toxine A kan in uitzonderlijke gevallen gebruikt worden, maar is gezien de kosten en het vaak grote te injecteren gebied zeker geen eerste keus. Echter juist bij focale spasticiteit met oa pijnlijke contracturen in de extremiteiten, kan het erg nuttig zijn door lokale toediening en uitblijven systemische bijwerkingen. Combinatie met actieve en passieve rekoefeningen met eventueel toepassing van orthesen kunnen deze zorgen voor langduriger effect.
- Intrathecale baclofen kan in zeer ernstige refractaire gevallen overwogen worden. (Bewijsniveau 2)
- Via revalidatie arts bij gevorderde spasticiteit met falen van standaardbehandelingen kunnen andere behandelingen overwogen worden zoals fenolisatie, neuromusculaire elektrische stimulatie (NMES), (neuro-)chirurgische ingrepen.

6.5 Loopafstand

- Fampridine (Fampyra) 2dd 10mg.
- Indicatie: verbetering van het lopen bij MS patiënten met een EDSS 4-7.
- Vergoeding op voorwaarde van >20% verbetering van de loopafstand (gemeten met bijvoorbeeld de Timed 25-Foot Walk of Multiple Sclerosis Walking Scale) geobjectiveerd na proefbehandeling van 2-4 weken bij start en jaarlijks test.
- Bijwerkingen zijn o.a. een urineweginfectie (>10%), duizeligheid, hoofdpijn, tremor, griepachtige en gastro-intestinale klachten (1-10%), epilepsie.
- Contra-indicaties zijn epilepsie en nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <50 ml/min).
- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik substraten van OCT2, oa carvedilol, propranolol en metformine.

6.6 Tremor

Medicamenteuze therapie van tremor bij MS heeft frustrerend weinig succes. Medicamenteuze opties zijn propranolol, primidon en als tweede keus gabapentine, topiramaat en alprazolam conform Erasmus MC richtlijn tremor. Bij een ernstige tremor kan men een patiënt verwijzen ter beoordeling voor DBS of thalamotomie, maar de resultaten zijn vaak minder goed dan bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Cognitieve stoornissen vormen hiervoor een contra-indicatie [53].

6.7 Pijn

Pijn komt regelmatig voor bij MS patiënten, waarbij trigeminusneuralgie relatief vaker voorkomt in vergelijking met gezonde populatie.

Het is van belang om onderscheid te maken tussen verschillende pijnklachten; zoals pijnlijke spasmen wat beter met spasmolytica behandeld kunnen worden of pijn ten gevolge van beperkingen in het bewegingsapparaat of contracturen waarvoor fysiotherapie kan helpen (eventueel botox).

Voor musculoskeletale pijn kan gestart worden met paracetamol en/of NSAID's. Behandeling van centrale neuropathische pijn bij patiënten met MS is gebaseerd op trials met kleine groepen en op klinische ervaring.

- Amitriptyline: starten met lage dosis (1 dd 10-25 mg), eventueel op te hogen tot max 125 mg/ dag in 2 doses.
- Gabapentine: in 3 dagen op te bouwen tot 3 dd 300 mg, op te hogen tot max 3 dd 1200 mg.
- Pregabaline: start met 150 mg/dag (2-3 giften), op te hogen tot max 600 mg/ dag.
- Bij trigeminusneuralgie 1e keus carbamazepine: start met 1-2 dd 200 mg, ouderen 2 dd 100 mg, max 3-4 dd 300 mg. (verwijzing richtlijn trigeminusneuralgie, cave controleer natrium)

6.8 Oogbewegingsstoornissen

- Oogbewegingsstoornissen kunnen gepaard gaan met klachten van duizeligheid, misselijkheid en instabiliteit
- Voor behandeling van de nystagmus met het doel visus stabiliteit te verbeteren en daarmee soms ook de mobiliteit, zijn er afhankelijk van soort nystagmus, een aantal medicaties gerapporteerd [54].
 - o Verworven pendelnystagmus: gabapentine max 1200mg/dag, memantine 15-60 mg/dag.
 - o Downbeat nystagmus wordt vaak veroorzaakt door laesie in cerebellaire flocculus: clonazepam 3dd 0.5mg, baclofen 3dd 5-10mg, gabapentine max 1200mg/dag, dalfampridine 10-20mg/dag
 - o Upbeat nystagmus: dalfampridine 10-20mg/dag, baclofen 3dd 5-10mg
 - o Periodiek alternerende nystagmus kan ontstaan door een laesie van centraal vestibulaire connecties in de cerebellaire pedunkel. In een aantal case studies is behandeling middels baclofen 3 dd 5-10mg succesvol gebleken.
 - o Horizontale saccaden zoals gezien bij INO kunnen mogelijk verbeteren bij dalfampiridine gebruik.

6.9 Mictiestoornissen

Mictiestoornissen kunnen het gevolg zijn van zowel een hyperactieve als niet goed ledigende blaas. Het volgende stappenplan kan daarin helpen.

- In anamnese vragen naar mictie, met name passage, aandrang, incontinentie, urgeklachten
- Bij afwijkingen in anamnese: urine op infecties controleren
- Indien geen afwijkingen in urine: bladderscan na mictie verrichten via verpleegkundig consulent of op afdeling neurologie.
- Bij urgeklachten en incontinentie zonder residu (<100 ml) verwijzing voor blaastraining/bekkenbodetraining. Mits onvoldoende effect dan kan gestart worden met anticholinergica zoals:
 - o Tolterodine SR (Detrusitol) 1 dd 2-4 mg.
 - o Solifenacine (Vesicare) 1 dd 5 mg, z.n. te verhogen tot 1 dd 10 mg.

- Darifenacine 1dd 7,5 mg, z.n. na 2 weken te verhogen tot 1dd 15 mg (voordeel: weinig centrale bijwerkingen, omdat het de bloed-hersenbarrière niet passeert).
- Oxybutynine: start 3 dd 2,5 mg, z.n. te verhogen tot 3 dd 5 mg.
- Fesoterodine: 1 dd 4 mg, z.n. na 8 weken te verhogen tot 1 dd 8mg.
- Mirabegron (Betmiga) 1dd 50mg. Cave bloeddruk voor start en gedurende gebruik.

Belangrijkste bijwerkingen hiervan zijn droge mond, accommodatiestoornissen (troebel zicht), obstipatie en soms ook centrale bijwerkingen (bewustzijnsveranderingen).

- Na 1-3 maand(en) zal de verpleegkundig consulent opnieuw een bladderscan verrichten.

- Raadpleeg de uroloog bij:

- Atypisch verhaal, onduidelijk beeld
- Recidiverende urineweginfecties (2 of meer per jaar), bewezen met urinekweek
- Meer dan 100 ml residu
- Onvoldoende effect blaastraining en falen van 1 of 2 anticholinergica.

6.10 Seksuele functiestoornissen

Afhankelijk van de aard van de stoornis kan een verwijzing plaatsvinden naar de uroloog of seksuoloog. Anticholinergica en antidepressiva kunnen aanleiding geven tot ejaculatio retardata of verminderde lubricatie.

7. MS behandeling en zwangerschapswens

7.1 Algemene adviezen

- MS hoeft een zwangerschapswens niet in de weg te staan. MS heeft geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid en geeft ook geen verhoogd risico op een miskraam, vroeg geboorte of aangeboren afwijkingen.
- Kans op kind met MS is +/-2% (in vergelijking met 0.3% in algemene bevolking).
- In het 1^e trimester van de zwangerschap en periode na de bevalling is de kans op een terugval verhoogd.
- In het 3^e trimester juist verlaagd risico op relapse.
- MS medicatie heeft geen invloed op de fertiliteit en er is geen interactie met hormonaal anticonceptie.
- Met het oog op keuze van ziektemodulerende medicatie: bespreek altijd in het begin voorafgaand aan start van medicatie eventuele zwangerschapswens op korte termijn.
- Advies om zwangerschapswens uit te stellen tot MS gedurende 1-2 jaar klinisch en radiologisch stabiel is.
- Bespreek het belang van de aanwezigheid van een goed steunsysteem postpartum.
- Bij actieve zwangerschapswens:
 - Afhankelijk van de ziektemodulerende medicatie in overleg met de MS neuroloog beslissen wanneer de medicatie gestaakt moet worden en de conceptie opgestart kan worden (**Tabel 16** **Tabel 16: ZMT bij zwangerschap en borstvoeding**).
 - Start preconceptioneel foliumzuur 0.4 mg.

- Laagdrempelig bij wens zwangerschap verwijzen naar polikliniek “Gezond zwanger” voor medebeoordeling en advies. Dit is zeker nuttig bij onregelmatig cyclus, eerder SOA, hoger leeftijd van patiënte, 2^e lijns medicatie of inductie therapie.

7.2 In vitro fertilisatie

Er kan een verhoogd risico zijn op een opflakking na gebruik van gonadotropin-releasing hormoon agonisten (GnRH) bij in vitro fertilisatie procedures[55]. Dit is geen reden om terughoudend te zijn met een IVF behandeling als er een goede indicatie is.

Tabel 16: ZMT bij zwangerschap en borstvoeding

Veiligheidsadviezen ziektemodulerende therapie bij zwangerschap en borstvoeding			
Middel	Planning van zwangerschap	Tijdens zwangerschap	Borstvoeding
Interferon	Continueren	Continueren	Mogelijk gedurende behandeling
Glatirameeracetaat	Continueren	Continueren	Mogelijk gedurende behandeling
Teriflunomide	Elimineren met colestyramine of actieve kool tot plasma spiegel <0.02 mg/l is (vastgesteld in 2 metingen met interval >14 dagen). Bij staken conceptie pas na 2 jaar.	Gestaakt houden, zn elimineren met colestyramine of actieve kool bij ongeplande zwangerschap.	Geen
Dimethylfumaraat/ Diroximel fumaraat	Continueren	Staken bij positieve zwangerschapstest.	Geen
Siponimod	Staken 3 maanden voor start conceptie.	Gestaakt houden.	Geen
Ozanimod	Staken 3 maanden voor start conceptie.	Gestaakt houden.	Geen
Fingolimod	Staken 2 maanden voor start conceptie. Hierdoor groot risico op toename ziekteactiviteit, overweeg overbruggen met andere medicatie	Gestaakt houden.	Geen
Ponesimod	Staken 1 week pre-conceptie	Gestaakt houden.	Geen.
Natalizumab	Staken geeft groot risico op toename van ziekteactiviteit. Streven <i>extended</i> dose naar 6 weken vooraf aan conceptie [56]	Overweeg continueren tot 34 weken zwangerschap na bespreken potentiële risico's. Gynaecologische controle geïndiceerd. Indien continuering in 3 ^e trimester dan opvang pasgeborene door de neonatoloog ter controle hematologische	Waarschijnlijk veilig, stem risico's af met patiënt

		abnormaliteiten (anemie, trombocytopenie). Dan inleiden tussen 38-40w en herstart NTZ 2 weken na partus	
Alemtuzumab	Conceptie niet eerder dan 4 maanden na laatste infusie	Geen behandeling. Extra controle TSH. Bij toch blootstelling in utero, dan monitoring neonatale lymfocyten en screening eventuele secundaire auto-immuunziekten.	Waarschijnlijk veilig, stem risico's af met patiënt
Ocrelizumab	Na bespreken potentiële risico's overweeg 3 maanden na behandeling poging conceptie tot volgende gift, frequentie individueel af te wegen Altijd opvang pasgeborene door de neonatoloog ter controle hematologische abnormaliteiten	Afgeraden, alleen op zeer strikte indicatie gebruiken en dan monitoring neonatale B-cel aantallen bij in utero-expositie in verband met vaccinaties. Altijd opvang pasgeborene door de neonatoloog ter controle hematologische abnormaliteiten	Waarschijnlijk veilig, stem risico's af met patiënt
Ofatumumab	Conceptie niet eerder dan 3 maanden na staken therapie.	Afgeraden. Kinderen die wel tijdens zwangerschap blootgesteld zijn controleren op B-cel depletie en overweeg vaccinatie met levend of verzwakte vaccins uit te stellen totdat B-cel waarde kind hersteld is.	Waarschijnlijk veilig, stem risico's af met patiënt
Cladribine	Conceptie niet eerder dan 6 maanden na laatste behandeling.	Afgeraden.	2 weken na laatste inname mogelijk

8. Complicaties van behandeling/complicerende factoren

Tijdens de behandeling kunnen verschillende complicaties optreden van de gebruikte medicatie (**Tabel 18**). Tevens kunnen er bij MS patiënten complicerende factoren zijn met betrekking tot comorbiditeit (al dan niet gevolg van een behandeling) welke (vervolg)behandeling kunnen compliceren, zoals depressie en maligniteiten. Blijf daarom alert op de voorgeschiedenis van patiënten en vraag voor opstarten van nieuwe medicatie ook uit of er wellicht nieuwe comorbiditeit is die een eventuele nieuwe vorm van behandeling complexer kan maken. Enkele ernstige en veelvoorkomende complicaties/complicerende factoren van behandeling worden hieronder verder besproken.

8.1 Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)

Achtergrond

PML wordt veroorzaakt door het JC virus (JCV) welke een lytische infectie van hersenweefsel kan veroorzaken. PML ontstaat bij patiënten waarbij er sprake is van immunosuppressie en met name bij verminderde celgemedieerde immuniteit. Bij MS patiënten werd PML aanvankelijk geobserveerd bij patiënten die behandeld werden met natalizumab. Inmiddels zijn ook incidenteel PML gevallen

beschreven bij patiënten die zijn behandeld met dimethylfumaraat, fingolimod en ocrelizumab. JCV geeft in het algemeen een subklinische infectie welke resulteert in een antilichaamrespons en celgemedieerde immuunreactie. Meer dan 50% van de volwassenen hebben een latente JCV en seropositiviteit neemt toe met de leeftijd. Patiënten kunnen zowel seropositief als negatief converteren afhankelijk van antilichaamconcentraties. PML kan ontstaan als JCV in het hersenweefsel komt en oligodendrocyten infecteert.

Beeldvormend onderzoek bij patiënten met natalizumab is vooral gericht op het vroeg detecteren van PML. Hierbij dient minimaal jaarlijks een MRI hersenen gemaakt te worden, met intensivering van frequentie bij langere behandelduur en hogere JCV-index. Bij patiënten met een behandelduur meer dan 2 jaar en herhaaldelijke JCV-index boven 1.5 zijn er onvoldoende redenen om natalizumab te continueren bij aanwezige alternatieven.

Symptomen

Er is initieel sprake van een presymptomatische periode welke waarschijnlijk 3-6 maanden en mogelijk nog langer kan duren. In deze periode kan er al wel sprake zijn van MRI afwijkingen. Als een PML wordt gediagnosticeerd voor optreden van klinische symptomen heeft dit een gunstig effect op beloop en prognose. Symptomen van een PML kunnen divers zijn en ondanks dat er in het algemeen voornamelijk betrokkenheid is van de witte stof, zijn er ook vaak corticale symptomen. Patiënten kunnen zich presenteren met persoonlijkheidsveranderingen, verwardheid, bewustzijnsdaling, hemiparesen, visuele veld veranderingen, corticale blindheid, afasie, dysarthrie, ataxie, epilepsie).

Beeldvorming

Radiologisch is er meestal sprake van laesies gelokaliseerd in de witte stof (waarbij soms wel ook betrokkenheid van de (diepe) grijze stof) met verhoogd T2 signaal, verlaagd T1 signaal, diffusie afwijkingen, zonder massawerking en met geen of beperkte aankleuring met gadolinium. Indien er sprake is van een progressieve laesie(s) op herhaalde beeldvorming moet, bij MS patiënten op verschillende vormen van ZMT, aan een PML gedacht worden. Daarnaast zijn laesies vaak subcorticaal (U vezel betrokkenheid), de witte stof is voornamelijk betrokken met zelden corticale of diepe grijze stof betrokkenheid.

Risicofactoren

Bij gebruik van natalizumab zijn er een aantal factoren die het risico op een PML verhogen (

Tabel 17):

1. Aanwezigheid van antistoffen tegen JC-virus waarbij de hoogte van de antistoftiter waarschijnlijk een bijdragende rol speelt
2. Behandelduur (met name > 2 jaar)
3. Gebruik van immunosuppressie voorafgaande aan natalizumab. Bij gebruik van natalizumab is detectie van een asymptomatische PML van belang gezien dit de prognose (lange termijn overleving en functionele uitkomst) verbetert
4. Standaard interval dosering (infusiefrequentie 1x/4 weken)

Deze werden geïntegreerd in een online PML risico tool (<https://www.clinicspeak.com/understanding-pml-risk-on-natalizumab/>) die je kan gebruiken tijdens de consultatie om het risico met MS patiënten te bespreken.

Behandeling

Qua behandeling van PML in MS patiënten is het essentieel de immunotherapie te staken. Gevolg hiervan is optreden van immuunrestitutie waardoor er een inflammatoire reactie kan plaatsvinden welke de PML kan onderdrukken. In geval van behandeling met natalizumab kan plasmaferese bijdragen aan bespoedigen van de initiatie van de immuun reconstitutie. Voor aanvullende behandeling kan onder andere behandeling met mirtazepine en mefloquine of pembrolizumab worden overwogen. Deze berust echter op case reports en dient tevoren te worden besproken in MDO. Wees alert op het optreden van immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) bij herstel van immuniteit en behorende complicerende factoren en snelle behandeling hiervan middels hoge dosis corticosteroiden.

Tabel 17: Risico-inschatting PML bij natalizumab gebruik

	Geen gebruik immunosuppressivum vooraf aan natalizumab*				Wel gebruik immunosuppressivum vooraf aan natalizumab*	
	JCV index ≤0.6	JCV index 0.6-1.0	JCV index 1.0-1.7	JCV index >1.7	JCV index ≤ 0.45	JCV index ≥0.45
12	0	0	0.1	0.2	0	0.4
-24	0	0.2	0.4	1.2	0	0.9
36	0	0.6	1.3	3.9	0	5.0
48	0	1.7	3.6	11.0	0	14.3
60	0.3	2.9	6.3	19.1	0.3	24.1
72	0.3	4.6	9.8	29.7	0.3	30.6

* Interferon-β en glatirameeracetaat vallen niet onder immunosuppressieve middelen. Afgeleid van cohort van 21.696 patiënten.

Komt overeen met PML risicoschatting per 1000 patiënten bij een negatief JV virus test, namelijk 0,1 per 1000 patiënten [57].

PML bij verlengde infusieinterval

Een recente analyse van de TOUCH databank (verplichte databank voor alle patiënten op natalizumab in de VS) toonde dat een 6-wekelijks regime geassocieerd is met een reductie tussen 63% (bovenste limiet 95% betrouwbaarheidsinterval) en 96% (puntschatting) wat betreft de kans op PML in vergelijking met het 4-wekelijkse infusieschema. De achterliggende theorie is dat door het infusieinterval met 1-2 weken te verlengen er toch beperkte CNS-toezicht door anti-virale CD8⁺ T en/of natural killer cellen mogelijk is wat beschermend is voor PML.

Carry-over PML bij switchen therapie

Bij switchen van natalizumab naar een andere therapie is het advies om asymptomatische PML uit te sluiten door middel van een MRI hersenen en een lumbaalpunctie (JCV DNA). Indien deze testen negatief zijn, dit zo snel mogelijk gestart te worden met een andere IMT (voorkeur binnen 4-6 weken) om rebound ziekte-activiteit op natalizumab te vermijden.

8.2 Rebound activiteit na staken therapie (fingolimod/natalizumab)

Bij een deel van de patiënten behandeld met natalizumab wordt na staken van de behandeling soms een zeer ernstige opvlamming van ziekteactiviteit gezien [58, 59]. In de eerste 6 maanden na staken wordt bij bijna 40-70% van de patiënten opvlamming van ziekteactiviteit gezien, welke soms zeer ernstig kan zijn [60, 61]. Dit geldt zowel voor RRMS als SPMS patiënten. Mogelijke risicofactoren zijn jongere leeftijd van de patiënt, hogere EDSS en actievere ziekte voor aanvang van therapie. Bij staken van fingolimod zijn eveneens meerdere studies waarbij ernstige opvlamming van ziekteactiviteit is waargenomen na staken van de medicatie. Het is onduidelijk wat het precieze mechanisme van deze activiteit is. De getallen van deze rebound activiteit variëren van 10 tot 25% in de eerste 6 maanden na staken van therapie [62]. Mogelijke risicofactoren voor ernstige ziekteactiviteit na staken zijn zeer actieve ziekte vooraf aan start van therapie [63, 64].

Deze risico's moeten vooraf aan start van therapie besproken worden met patiënt. Bij indicatie tot staken van natalizumab en fingolimod moet worden overwogen wat de risico's zijn op opvlamming van (ernstige) ziekteactiviteit. Ook moet overwogen worden of er een indicatie is te switchen naar een andere 'tussenvorm' van therapie alvorens direct de gehele behandeling te staken of bij natalizumab over te stappen naar extended dose.

8.3 Neoplasmata

Verschillende ZMT hebben als zeldzame, ernstige bijwerkingen het optreden van neoplasmata. De risico's hierop variëren per ZMT en zijn waarschijnlijk deels gerelateerd aan de behandelduur. Deze risico's dienen tevoren met patiënt besproken te worden en soms is er een indicatie voor actieve monitoring. Daarnaast heeft een deel van de MS patiënten met indicatie voor ZMT een maligniteit in de voorgeschiedenis. Bij deze patiënten moet per patiënt een afweging gemaakt worden wat de indicatie voor behandeling is en wat de mogelijkheden zijn afhankelijk van het type maligniteit, hoe lang geleden en welke behandeling is gegeven en zo nodig aanvullend overlegd worden met de oncoloog.

8.4 Levertestafwijkingen

Enkele ZMT geven regelmatig levertestafwijkingen. Hoe frequent deze afwijkingen voorkomen en tot welke waarde levertestafwijkingen geaccepteerd kunnen worden verschilt per ZMT. Het is belangrijk zorg te dragen dat er vooraf aan start van een nieuw ZMT een leverfunctie bekend is en deze dient bij de meeste ZMT vervolgd te worden. Bij ernstige afwijkingen of persisterende afwijkingen dient op indicatie aanvullend onderzoek gedaan te worden naar mogelijke andere verklaringen van de levertestafwijkingen. De eerste stap is uitbreiding van de levertesten om de mate van verstoring in kaart te brengen. Vervolgens kan overlegd worden met de MDL-arts danwel screenend aanvullende virologie (Hepatitis A, B, C , eventueel CMV en soms nog uitgebreider) en echo lever worden gedaan. Indien er geen andere verklaring is voor de afwijkingen of een verklaring wordt gevonden welke voortzetten van gebruik van het ZMT contra-indiceert, dient de medicatie geswitcht te worden; zo mogelijk naar een ZMT wat minder kans geeft op afwijkende levertesten.

8.5 Lymfopenie

De meeste ZMT kunnen enige mate van lymfopenie geven. Per medicament verschilt welke mate van lymfopenie geaccepteerd kan worden. Belangrijke risico's van persisterende lymfopenie zijn ernstige

infecties en dan met name PML[65]. Een persisterende lymfopenie is soms een indicatie te switchen van therapie, echter ook door ziekteactiviteit kan worden besloten tot medicatieswitch ondanks acceptabele lymfopenie. In het algemeen is het gewenst dat de lymfopenie hersteld is tot > 1.0 alvorens een ander medicament op te starten (**Tabel 12**). Op indicatie kan er worden overwogen toch te switchen voordat de lymfocyten hersteld zijn, maar deze afweging dient gemaakt te worden in het MDO.

8.6 Flushing

Bij behandeling met interferon beta en fumaratazuuresters (dimethyl fumaraat/ diroximel fumaraat) kan er flushing optreden. In dit geval kan carbasalaatcalcium 2dd 300mg 30 min vóór gift gedurende maximaal 3 maanden geadviseerd worden. Bij ernstige flushing kan pantoprazol 1dd40mg toegevoegd worden.

Tabel 18: Enkele ernstige bijwerkingen en voorzorgen per medicament

Medicament	Ernstige bijwerkingen	Voorzichtig bij/contra-indicaties
Interferonen	Trombotische micro-angiopathie oa TTP, Stevens-Johnson	Depressie Leverfunctiestoornissen Hartritmestoornissen
Glatirameer acetaat	Huidcarcinoom, huidnecrose	Cardiale afwijkingen Gebruik kan uitstrijkje beïnvloeden
Teriflunomide	Stevens-Johnson, ernstige leverfunctiestoornissen, hepatitis, lymfoproliferatieve aandoeningen	Ernstige LF stoornissen Vruchtbare leeftijd Interstitiële longziekten met flunomide gebruik
Dimethylfumaraat	PML (bij lymfocyten < 0.5), (pancyto)penie	Fanconi syndroom Ernstige MDL aandoeningen
Ozanimod/ Fingolimod/Ponesimod	Huidcarcinomen, macula oedeem, PML, LF stoornissen, lymfoom, PRES, PHS, AV blok	Vermijd gelijktijdig gebruik CYP2C8-remmers (clopidogrel), MAO-B remmers Cardiale voorgeschiedenis (divers), recent herseninfarct Ernstige LF stoornissen
Ocrelizumab/Ofatumumab	Heractivering hepatitis B, PML, maligniteiten	Latente hepatitis B
Natalizumab	PML, opportunistische infecties, acute retinale necrose	
Alemtuzumab	Auto-immuniteit, cervixdysplasie, hemofagocyttaire lymfohistiocytose, CVA, myocardischemie, alveolaire bloedingen, cervicocefale arteriële dissectie	Andere auto-immuniteit Bekende coagulopathie MI, AP, CVA, HT (slecht gereguleerd)
Cladribine	TB, maligniteiten, PML	GFR < 60

Referenties

1. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
2. Rovaris, M., et al., *Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges*. Lancet Neurol, 2006. **5**(4): p. 343-54.
3. Amato, M.P., et al., *Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort*. J Neurol, 2006. **253**(8): p. 1054-9.
4. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2007. **6**(10): p. 903-12.
5. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1221-31.
6. Rotstein, D. and X. Montalban, *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2019. **15**(5): p. 287-300.
7. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
8. Okuda, D.T., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-5.
9. Lebrun-Frenay, C., et al., *The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria*. Brain, 2023. **146**(8): p. 3431-3443.
10. Matute-Blanch, C., et al., *Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome*. Brain, 2018. **141**(4): p. 1085-1093.
11. Okuda, D.T., et al., *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90509.
12. Lebrun-Frenay, C., et al., *Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event*. Ann Neurol, 2020. **88**(2): p. 407-417.
13. Fisniku, L.K., et al., *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. Brain, 2008. **131**(Pt 3): p. 808-17.
14. Tintore, M., et al., *Brainstem lesions in clinically isolated syndromes*. Neurology, 2010. **75**(21): p. 1933-8.
15. Optic Neuritis Study, G., *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
16. Rodriguez, M., et al., *Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1995. **45**(2): p. 244-50.
17. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
18. Freedman, M.S., et al., *Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement*. Arch Neurol, 2005. **62**(6): p. 865-70.
19. Verbeek, M.M., H.P. de Reus, and C.W. Weykamp, *Comparison of methods for the detection of oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum: results of the Dutch Quality Control survey*. Clin Chem, 2002. **48**(9): p. 1578-80.
20. Miller, D.H., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1157-74.
21. Beck, R.W., et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 581-8.
22. Frohman, E.M., et al., *Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(4): p. 618-26.
23. Beck, R.W., *Oral versus intravenous corticosteroids in acute relapses of multiple sclerosis*. Lancet, 1997. **349**(9066): p. 1696; author reply 1697.

24. Amato, M.P., E. Portaccio, and V. Zipoli, *Are there protective treatments for cognitive decline in MS?* J Neurol Sci, 2006. **245**(1-2): p. 183-6.
25. Smolders, J.J.F.M.d.B., J.J.A.; Frequin, K.; Harrison, K.; van Hoeve, B.J.A.; Hoitsma, E.; Hoogervorst, E.L.J.; Killestein, J.; Lenderink, A.W.; Moraal, B.; Mostert, J.; Siepman, D.; Witte, D.T.; de Jong, B.A., *Ziektemodulerende behandeling van multiple sclerose bij volwassenen: addendum bij de richtlijn Multipiele sclerose*. Tijdschrift voor Neurologie en Neurologie, 2021. **122**(1): p. 4.
26. Foley, J.F., et al., *Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial*. Lancet Neurol, 2022. **21**(7): p. 608-619.
27. Tremlett, H., et al., *Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(12): p. 1368-74.
28. Tortorella, C., et al., *Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2005. **239**(1): p. 95-9.
29. Weideman, A.M., et al., *Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 577.
30. Amato, M.P. and N. De Stefano, *Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years*. Neurology, 2007. **69**(9): p. 938; author reply 938-9.
31. Kister, I., et al., *Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(10): p. 1133-7.
32. Birnbaum, G., *Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice*. Int J MS Care, 2017. **19**(1): p. 11-14.
33. Bsteh, G., et al., *Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors*. Mult Scler, 2017. **23**(9): p. 1241-1248.
34. Bsteh, G., et al., *Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: The VIAADISC score*. Eur J Neurol, 2021. **28**(5): p. 1609-1616.
35. Smolders, J., et al., *Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: access and function*. J Neurol Sci, 2011. **311**(1-2): p. 37-43.
36. Hypponen, E., et al., *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study*. Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1500-3.
37. Kamen, D.L., et al., *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2006. **5**(2): p. 114-7.
38. Ascherio, A., K.L. Munger, and K.C. Simon, *Vitamin D and multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2010. **9**(6): p. 599-612.
39. Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci, 2020. **411**: p. 116668.
40. Smolders, J., et al., *An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis*. CNS Drugs, 2019. **33**(12): p. 1187-1199.
41. Feige, J., et al., *Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultra-high doses in multiple sclerosis: A note of caution*. Mult Scler, 2019. **25**(9): p. 1326-1328.
42. Aloia, J.F., et al., *Safety of calcium and vitamin D supplements, a randomized controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(6): p. 742-749.
43. Marrie, R., et al., *High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2009. **15**(1): p. 105-13.
44. Beckerman, H., et al., *Physical activity behavior of people with multiple sclerosis: understanding how they can become more physically active*. Phys Ther, 2010. **90**(7): p. 1001-13.

45. Latimer-Cheung, A.E., et al., *Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2013. **94**(9): p. 1829-1836 e7.
46. van den Akker, L.E., et al., *Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial*. Mult Scler, 2017. **23**(11): p. 1542-1553.
47. Rooney, S., et al., *Is Fatigue Associated With Aerobic Capacity and Muscle Strength in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Arch Phys Med Rehabil, 2019. **100**(11): p. 2193-2204.
48. Runia, T.F., et al., *Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(5): p. 543-6.
49. Krupp, L.B., D.J. Serafin, and C. Christodoulou, *Multiple sclerosis-associated fatigue*. Expert Rev Neurother, 2010. **10**(9): p. 1437-47.
50. Yang, T.T., et al., *Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci, 2017. **380**: p. 256-261.
51. Miller, P. and A. Soundy, *The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2017. **381**: p. 41-54.
52. Hughes, C. and I.M. Howard, *Spasticity management in multiple sclerosis*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2013. **24**(4): p. 593-604.
53. Schneider, S.A. and G. Deuschl, *The treatment of tremor*. Neurotherapeutics, 2014. **11**(1): p. 128-38.
54. Serra, A., C.G. Chisari, and M. Matta, *Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment*. Front Neurol, 2018. **9**: p. 31.
55. Dobson, R., et al., *UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines*. Pract Neurol, 2019. **19**(2): p. 106-114.
56. Landi, D., et al., *Exposure to natalizumab throughout pregnancy: effectiveness and safety in an Italian cohort of women with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022.
57. Tugemann, B. and J.R. Berger, *Improving risk-stratification of natalizumab-associated PML*. Ann Clin Transl Neurol, 2021. **8**(3): p. 696-703.
58. Miravalle, A., R. Jensen, and R.P. Kinkel, *Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy*. Arch Neurol, 2011. **68**(2): p. 186-91.
59. Vidal-Jordana, A., et al., *Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors*. Mult Scler, 2015. **21**(6): p. 780-5.
60. Kerbrat, A., et al., *Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients*. J Neurol Sci, 2011. **308**(1-2): p. 98-102.
61. Killestein, J., et al., *Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated*. Ann Neurol, 2010. **68**(3): p. 392-5.
62. Barry, B., et al., *Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations*. Neurol Ther, 2019. **8**(2): p. 241-250.
63. Berger, B., et al., *Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation*. J Neuroimmunol, 2015. **282**: p. 118-22.
64. Uygunoglu, U., et al., *Factors Predictive of Severe Multiple Sclerosis Disease Reactivation After Fingolimod Cessation*. Neurologist, 2018. **23**(1): p. 12-16.
65. Faulkner, M., *Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis*. Expert Opin Drug Saf, 2015. **14**(11): p. 1737-48.