

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

Multiple Sclerosis

Literature review: full report

Consensus conference
October 23 2025
Auditorium Lippens (Royal Library)
Brussels

This literature review was performed by BCFI/CBIP

Researchers

Barbara Bosier, PharmD, PhD (BCFI/CBIP)

Abdelbari Baitar, MSc., PhD (BCFI/CBIP)

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Table of contents

TABLE OF CONTENTS	3
1 ABBREVIATIONS.....	6
2 METHODOLOGY	7
2.1 INTRODUCTION	7
2.2 QUESTIONS TO THE JURY	7
2.3 RESEARCH TASK OF THE LITERATURE GROUP	8
2.3.1 <i>Guidelines</i>	8
2.3.2 <i>Sources for safety information, contra-indications, precautions and monitoring</i>	10
2.4 GUIDELINE IDENTIFICATION AND SELECTION	11
2.5 SYNOPSIS OF THE STUDY RESULTS	12
3 CRITICAL REFLECTIONS FROM THE LITERATURE GROUP.....	13
3.1 RATIONALE	13
3.2 GUIDELINES	13
3.3 ROLE OF PRIMARY CARE	13
3.4 TREATMENT OF MS RELAPSES	14
3.5 SAFETY CONCERNS OF DMT	14
3.6 “INVISIBLE” SYMPTOMS OF MS	15
3.7 MANAGING MS ACROSS THE LIFE COURSE	16
3.8 LIFESTYLE, EXERCISE, AND REHABILITATION.....	17
3.9 CONCLUSION	18
4 GENERAL INFORMATION ON SELECTED GUIDELINES.....	19
4.1 SELECTED GUIDELINES.....	19
4.2 GRADES OF RECOMMENDATION.....	19
4.3 AGREE II SCORE	24
4.4 INCLUDED POPULATIONS – INTERVENTIONS – MAIN OUTCOMES	24
4.5 MEMBERS OF DEVELOPMENT GROUP – TARGET AUDIENCE	32
5 SUMMARY AND COMPARISONS OF RECOMMENDATIONS FROM GUIDELINES	35
5.1 ROLE OF PRIMARY CARE IN MS.....	35
5.2 RECOGNIZING AND MANAGING MS EXACERBATIONS IN PRIMARY CARE.....	36
5.3 COMMON SIDE EFFECTS OF MS DRUGS	38
5.4 VACCINATION CONSIDERATIONS WITH MS TREATMENT	42
5.5 MANAGING BLADDER, BOWEL, PAIN, AND FATIGUE SYMPTOMS OF MS IN PRIMARY CARE	49
5.5.1 <i>General information</i>	49
5.5.2 <i>Bladder dysfunction</i>	49
5.5.3 <i>Bowel dysfunction</i>	58
5.5.4 <i>Pain</i>	59
5.5.5 <i>Fatigue</i>	60
5.6 MANAGING MS ACROSS THE LIFE COURSE: FOCUS ON SPECIFIC PATIENT GROUPS.....	65
5.6.1 <i>Managing MS in children and adolescents</i>	65
5.6.2 <i>MS and family planning</i>	65
5.6.3 <i>Employment and Work Disability Considerations</i>	70

5.6.4	Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities.....	70
5.7	THE ROLE OF LIFESTYLE, EXERCISE, AND REHABILITATION IN MS CARE.....	72
6	ADDITIONAL SAFETY INFORMATION FROM OTHER SOURCES	77
6.1	CORTICOIDS (TREATMENT OF EXACERBATIONS).....	77
6.1.1	Contraindications	77
6.1.2	Adverse events	77
6.1.3	Interactions	78
6.1.4	Particular precautions	78
6.1.5	Specific population	80
6.1.6	Implication for vaccination.....	80
6.2	DISEASE-MODIFYING THERAPIES	82
6.2.1	General information	82
6.2.2	Interferons (β-1a and β-1b).....	86
6.2.3	Glatiramer acetate	87
6.2.4	Teriflunomide	88
6.2.5	Dimethyl fumarate	89
6.2.6	Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators (ozanimod, ponesimod, fingolimod, siponimod).....	89
6.2.7	Anti CD-20 monoclonal antibodies (ocrelizumab, ofatumumab et ublituximab).....	92
6.2.8	Natalizumab.....	93
6.2.9	Alemtuzumab	94
6.2.10	Cladribine	96
6.2.11	Mitoxantrone	97
7	REFERENCES.....	98
8	APPENDIX	99
8.1	ROLE OF PRIMARY CARE IN MS.....	99
8.1.1	NICE 2022	99
8.1.2	Dutch FMS 2023	102
8.2	RECOGNIZING AND MANAGING MS EXACERBATIONS IN PRIMARY CARE.....	104
8.2.1	Dutch FMS 2023	104
8.2.2	German AWMF 2024.....	104
8.2.3	NICE 2022	106
8.3	COMMON SIDE EFFECTS OF MS DRUGS	108
8.3.1	Dutch FMS 2023	108
8.3.2	FR URINARY	119
8.4	VACCINATION CONSIDERATIONS WITH MS TREATMENT	121
8.4.1	Dutch FMS	121
8.4.2	ECTRIM/EAN 2023.....	125
8.4.3	NICE	136
8.5	MANAGING BLADDER, BOWEL, PAIN, AND FATIGUE SYMPTOMS OF MS IN PRIMARY CARE	137
8.5.1	General information	137
8.5.2	Bladder dysfunction.....	139
8.5.3	Bowel dysfunction	157
8.5.4	Pain.....	160
8.5.5	Fatigue.....	164
8.6	MANAGING MS ACROSS THE LIFE COURSE: FOCUS ON SPECIFIC PATIENT GROUPS.....	185
8.6.1	Managing MS in children and adolescents.....	185

8.6.2	<i>MS and family planning</i>	185
8.6.3	<i>Employment and Work Disability Considerations</i>	212
8.6.4	<i>Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities</i>	217
WHEN MS BECOMES MORE ADVANCED AND END		227
8.7	THE ROLE OF LIFESTYLE, EXERCISE, AND REHABILITATION IN MS CARE	229
8.7.1	<i>Dutch FMS</i>	229
8.7.2	<i>German AWMF 2024</i>	266
8.7.3	<i>NICE</i>	268

1 Abbreviations

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

CBT: Cognitive Behavioral Therapy

DMT: disease modifying treatment

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FMS: Federatie Medisch Specialisten

GP: general practitioner

MS: multiple sclerosis

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PPMS: primary progressive MS

RRMS: relapsing-remitting MS

SPMS: secondary progressive MS

2 Methodology

2.1 Introduction

This literature report was conducted in preparation of the consensus conference **“Multiple Sclerosis”** which will take place on October 23 2025.

2.2 Questions to the jury

The questions to the jury to be considered in this literature report, as they were phrased by the organising committee of the RIZIV/INAMI are:

2) How to monitor treatment in primary care?

- How can the general practitioner monitor the treatment of MS?
 - What can the GP do themselves in terms of follow-up and treatment of MS?
 - When is it necessary to seek advice from or refer to a specialist?
 - How can MS exacerbations (flare-ups) be recognized, and what measures should be taken?
- What is the impact of MS medication on blood counts, and when should results be considered abnormal?
- What are the implications of MS medication for vaccinations?
- What are the most common short- and long-term adverse effects of MS medication?

3) Symptoms that may at first seem unrelated to MS ("invisible" symptoms)

- How should symptoms such as bladder and bowel issues, pain, and fatigue (that are often not spontaneously reported by patients) be addressed and managed??
- How can collaboration between the general practitioner and the specialist be optimized in identifying and managing such symptoms?

4) Target groups at different life stages

- Considerations for children and adolescents living with MS.
- General principles for managing MS in individuals with an active desire to have children.
- Considerations for older adults living with MS.
- Considerations for patients with MS who also have cardiovascular comorbidities.
- Considerations related to employment and work disability.

5) Non-pharmacological approach

- What is the importance of lifestyle measures in the treatment of MS?
- What role do physical activity and sports play in the treatment of MS?

- What role does rehabilitation play in the treatment of MS, including the role of the physiotherapist and the specialist in physical and rehabilitation medicine?

Jury questions 1 and 6 fall outside the scope of this report and will be addressed during the consensus meeting itself by expert speakers and/or through a debate.

2.3 Research task of the literature group

The organising committee has specified the research task for the literature review as follows:

- To discuss **selected guidelines**.
 - See 2.3.1 for guideline inclusion criteria.
- To discuss information from **additional sources** for information on safety, contra-indications, specific subgroups, precautions and monitoring.
 - See section 2.3.2 “Sources for safety information”.

In the table below, we provide an overview of the research task of the literature group per jury question. We also indicate in what chapter the results can be found.

2) How to monitor treatment in primary care? Recommendations from guidelines: chapter 5.1; 5.2; 5.3; 5.4 Additional safety information: chapter 6
3) Symptoms that may at first seem unrelated to MS ("invisible" symptoms) Recommendations from guidelines: chapter 5.5
4) Target groups at different life stages Recommendations from guidelines: chapter 5.6
5) Non-pharmacological approach Recommendations from guidelines: chapter 5.7

2.3.1 Guidelines

Guidelines will be selected and agreed upon through discussion with the organising committee, based on relevance for the Belgian situation and certain quality criteria:

- Publication date: only guidelines from 2020 onwards are to be selected. Exceptions can be made when only older guidelines regarding a certain topic are available.
- Quality assessment: Only guidelines that report levels of evidence/recommendation are to be selected.

- Systematic review: the guideline needs to be based on a good systematic search and review of the literature and/or a formal consensus process.

In order to make an assessment on the rigour of development of the guidelines, guidelines will be scored according to Agree II score, for the domain “Rigour of development”. More information can be found on <http://www.agreetrust.org/>.¹

This table gives an overview of the items assessed in this domain according to the Agree II score.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Domain scores are calculated by summing up all the scores of the individual items in a domain and by scaling the total as a percentage of the maximum possible score for that domain. The domain score “Rigour of development” can be used to assess the process used to gather and synthesize the evidence, the methods to formulate the recommendations, and to update them, though be careful with the interpretation because this scoring is also subjective and the resulting scores can thus be disputable. In the chapter about the guidelines, the Domain scores as assessed by the literature group, are given for each guideline.

The literature group will also report whether the guideline was developed together with other stakeholders (other healthcare professionals: pharmacists, nurses,... or patient representatives) and whether these guidelines are also targeting these groups.

Similarities and discrepancies between guidelines are to be reported.

2.3.2 Sources for safety information, contra-indications, precautions and monitoring

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) / Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
 - *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium/ Répertoire Commenté des Médicaments*(CBIP)(1)
 - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference (online)(2)

2.4 Guideline identification and selection

A targeted search was conducted to identify clinical guidelines on multiple sclerosis (MS) published between 2020 and 2025. The following sources were consulted:

- CDLH
- G-I-N Guideline Library
- EBPnet
- TRIP Database
- MEDLINE via PubMed

After removal of duplicates and screening based on titles and abstracts, a list of 20 potentially relevant guidelines was compiled.

A preliminary methodological appraisal was undertaken to assess:

- Relevance to primary care settings
- Whether the guideline was informed by a systematic review of the evidence and/or a formal consensus procedure
- Inclusion of levels of evidence or graded recommendations

Eight guidelines met these appraisal criteria. Following discussion with members of the OC expert group, two guidelines were excluded due to limited relevance to the defined scope of the project.

One extra guideline about the management of MS in pregnancy that was not found via search was suggested by the OC and included.

The following seven guidelines were selected for further analysis and comparison:

Abbreviation	Guideline
Dutch FMS 2023(3)	Federatie Medisch Specialisten; 2023; Multiple Sclerose (MS)
ECTRIMS/EAN 2023(4)	S. Otero-Romero et al.; European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs – European journal of neurology (2023) ; 30(8):2144-2176.
German AWMF 2024(5)	AWMF; 2024; S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline [v 8.0]
FR MS Pregnancy 2022(6)	Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society

FR URINARY 2020(7)	Donzé, C., Papeix, C., Lebrun-Frenay, C.; 2020; Urinary tract infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society
NICE 2022(8)	NICE; 2022; Multiple sclerosis in adults: management (NG220)
NICE URINARY 2012 UPD2023(9)	NICE ; 2012 [last updated 2023] ; Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (CG148)

2.5 Synopsis of the study results

The synopsis report contains:

- Methodology
- Critical reflections from the bibliography group
- General information on selected guidelines
- A summary and comparison of recommendations from guidelines.
- Additional safety information
- References

The complete report contains:

- The synopsis report
- **An appendix**, containing relevant recommendations and information from guidelines

3 Critical reflections from the literature group

3.1 Rationale

Multiple sclerosis (MS) is a relatively rare condition in primary care, with a prevalence estimated to be about 104/100 000 in Belgium(10). MS care is a highly specialized field, particularly when it comes to initiating and monitoring disease-modifying therapies (DMTs), which are typically prescribed and followed up exclusively in secondary care. This raises the question: what role can the general practitioner (GP) or other primary care providers play in the care of a person with MS?

3.2 Guidelines

This report did not involve a systematic review of the literature, as the goal was not to assess the efficacy of treatments. Instead, we critically examined and compared selected guidelines. Most of these guidelines are aimed at specialists and do not include specific recommendations for primary care. However, in some cases, a possible role for the GP is implied. These are not formal recommendations, but rather considerations for practice.

Three general guidelines on the management on MS were reviewed (NICE 2022, German AWMF 2024 and Dutch FMS 2023). One guideline (NICE 2022) includes specific recommendations for non-specialists, advising that local agreements be made to ensure timely access to appropriate care. On the contrary, the Dutch FMS and German AWMF guidelines are heavily specialized and secondary care-oriented, with little explicit consideration of the role of general practitioners.

In addition, four guidelines with a more specific scope were selected.

One guideline addressed the management of MS in pregnancy (FR MS Pregnancy 2022), one guideline addressed only the vaccination strategy in people with MS (ECTRIMS/EAN 2023).

Two specific guidelines were considered for the management of bladder symptoms. One guideline did not specifically address MS patients but focused on neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) across all neurological conditions (NICE URINARY), and another guideline specifically addressed urinary tract infections in MS (FR URINARY).

It is important to note that many of the recommendations in these guidelines are based on consensus procedures or expert opinion, rather than systematic evidence reviews. This makes it more difficult to assess the reliability of each recommendation, but it reflects the reality that for many practical aspects of MS care, there is little or no substantiated evidence.

3.3 Role of primary care

None of the guidelines outline specific responsibilities for the general practitioner in the follow-up or treatment of multiple sclerosis. Both the NICE and the Dutch guideline acknowledge the need for a

single point of contact within the multidisciplinary MS team to help **coordinate care** and help the patient access services.

In the Dutch guideline this coordinating role is specifically assigned to the **MS nurse**.

Although the role of primary care is not explicitly defined, we will highlight potential areas of involvement for general practitioners in response to each of the following jury questions.

3.4 Treatment of MS relapses

Some discrepancies exist between the guidelines in the role of primary care in the treatment of exacerbations.

Notably, the Dutch FMS and German AWMF guidelines target specialist care exclusively. In contrast, the NICE 2022 acknowledges a potential role for non-specialist healthcare providers and offers an approach **in collaboration with the specialist**. The NICE guideline recommends to develop local guidance and care pathways to manage MS relapses in a timely manner.

3.5 Safety concerns of DMT

Reflecting its specialist-oriented scope, the Dutch FMS guideline provides detailed and actionable guidance on the initiation and monitoring of disease-modifying therapies (DMTs). While much of the content is aimed at specialists, it also highlights areas where primary care can contribute, particularly in **recognizing red flag symptoms** such as persistent fever, neurological deterioration, or signs of opportunistic infection. The increased risk of infections (e.g. respiratory or herpetic) is a concern across many DMTs, especially those with stronger immunosuppressive action. Early detection and timely referral are essential to avoid complications or delays in treatment adaptation. However, the FR urinary guideline formally reported that most DMTs are not associated with an increased risk of urinary tract infection (UTI).

Concerning vaccination, primary care can potentially play a proactive role by checking for recent live vaccines, screening for infection risks, and ensuring that patients are up to date with both routine and risk-based immunizations (e.g., varicella-zoster virus, HPV, pneumococcus). This is particularly relevant before the initiation of immunosuppressive disease-modifying therapies (DMTs) in people with MS.

While not specifically written from a primary care perspective, theECTRIMS/EAN and Dutch FMS guidelines offer detailed, structured recommendations on vaccination timing, screening, and coordination prior to starting DMTs. The NICE guideline, in contrast, refers more broadly to national immunization advice through the Green Book, leaving room for local protocols but providing less practical detail.

In Belgium, vaccination of immunocompromised patients (including those about to start immunosuppressive treatment for MS) is covered by the advisory report of the Superior Health Council (Hoge Gezondheidsraad; Conseil Supérieur de la Santé) *“Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults”*(11). This advisory report provides guidance on the timing and type of vaccines to be considered and supports a proactive role for

primary care in anticipating immunization needs before treatment initiation. However, an update of this report is warranted, as several more recently approved MS therapies are not yet included, and no recommendation on Herpes Zoster vaccination was available at the time. In the meantime, a separate advisory report (no. 9684)(12); (13) has been published by the Council specifically addressing vaccination against Herpes Zoster.

3.6 “Invisible” symptoms of MS

In addition to the more well-known motor or visual symptoms, multiple sclerosis can cause a wide range of other symptoms that are less visible and not always recognized by patients as being related to MS. For this jury question, the organizing committee chose to focus on several common but often overlooked symptoms: bladder and bowel dysfunction, fatigue, and pain. Other “invisible” symptoms, such as cognitive problems or mood disorders, were not covered in this report.

Overall, the guidelines agree on the critical importance of symptom assessment and monitoring as well as patient education in the management of multiple sclerosis symptoms, particularly concerning bladder and bowel dysfunctions, pain, and fatigue. They also generally encourage use of diaries, behavioral measures, and basic physical therapies.

Bladder symptoms

Bladder dysfunction is addressed the German AWMF as well as two dedicated guidelines (NICE URINARY and FR URINARY).

While complex diagnostics and management largely fall under specialist (urological) care (as highlighted by the German AWMF), NICE URINARY provides clear **referral criteria** pointing out some red flag signs and the need to refer if urinary changes could reflect evolving neurological conditions or when urinary symptoms could be contributing to neurological deterioration.

In addition, the management of **urinary tract infections (UTIs)** is particularly relevant for general practitioners, as UTIs are a common reason for consultation in primary care. The German AWMF guideline states that UTIs in people with MS should always be considered complicated.

All three guidelines advise against the routine use of antibiotic prophylaxis in MS patients. However, both NICE URINARY and FR URINARY recommend considering targeted prophylaxis in selected patients with recurrent UTIs.

Regarding symptomatic UTIs, both German AWMF and FR URINARY agree on the need to treat symptomatic urinary tract infections. AWMF emphasizes that symptoms may be non-specific or even absent and that pathogen testing is the gold standard for diagnosis.

Regarding **asymptomatic bacteriuria** FR URINARY explicitly advises against screening or treating asymptomatic bacteriuria in MS patients, except in cases where it would be indicated for the general population. FR URINARY recommends managing UTIs in MS patients according to the same principles used in the general population.

Bowel symptoms

Only the German AWMF guideline addresses bowel symptoms in MS and outlines various evidence-based interventions for both constipation and incontinence.

Fatigue

All three guidelines address fatigue, emphasizing thorough assessment and **prioritizing non-pharmacological strategies**, though they differ in the specific interventions they support.

The Dutch FMS and NICE guidelines both discuss pharmacological options; the Dutch guideline recommends them only if non-drug approaches prove insufficient, while NICE provides formal guidance for specialist-initiated treatment within a shared-care model. The German AWMF focuses solely on non-drug interventions.

Pain

Pain management is covered by both NICE and German AWMF. Their recommendations largely refer to existing pain guidelines (for neuropathic pain, musculoskeletal pain or headache), and both stress the importance of recognizing and addressing pain's multifactorial impact in MS.

3.7 Managing MS across the life course

People with multiple sclerosis often live with the condition for decades, during which their needs and priorities may shift significantly. General practitioners are uniquely positioned to follow patients across the life course and in relation to all aspects of their health.

Family planning and pregnancy

One important topic where the GP could play a meaningful role is family planning. This topic is addressed in the Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022 guidelines and an additional guideline dedicated to the topic of pregnancy in MS (FR MS Pregnancy 2022).

As emphasized in all guidelines, it is essential to address this topic proactively and early, ensuring that patients receive accurate and tailored information.

A key message is that MS itself is not a contraindication for pregnancy, but that some medications may need to be adjusted before conception.

Another important point is that, aside from early planning and consultation with a neurologist to adjust disease-modifying therapy if needed, most aspects of pregnancy care, including fertility treatment, pain management during childbirth, and routine obstetric care, are the same as for the general population and should not be withheld from women with MS.

Work and MS

When it comes to work and MS, the main message is to address potential issues proactively (Dutch FMS 2023). GPs can help identify difficulties early and refer patients to occupational health services or rehabilitation specialists. For this to be effective, such services must be available and accessible.

Older adults and cardiovascular comorbidities

Another issue highlighted by the Organizing Committee concerns the ageing MS population and the increasing prevalence of cardiovascular and other age-related comorbidities.

While disease activity tends to decline with age, older adults may be more vulnerable to adverse effects of disease-modifying treatments (DMTs). However, DMTs have been poorly studied in individuals over the age of 55, which creates important knowledge gaps.

The guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022) include some relevant recommendations, such as guidance on when to discontinue DMTs or how to approach diagnosis later in life. However, these recommendations only partially address the broader question raised by the jury. In this context, general practitioners, with their broader perspective on comorbidities and ageing, may play an important role in ensuring holistic and person-centered care.

Children

None of the selected guidelines provide recommendations on the management of MS in children and adolescents; the German AWMF 2024 guideline notes that care generally follows adult principles and refers to a separate specialist guideline for pediatric MS, which falls outside the scope of this review.

3.8 Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation

The role of lifestyle, exercise, and rehabilitation is well recognized across the MS guidelines, though the scope and depth of recommendations vary. All three guidelines (Dutch FMS, German AWMF, and NICE) encourage regular physical activity for people with MS, emphasizing its safety and general health benefits. The Dutch FMS provides practical advice on assessing barriers and supporting adherence, while AWMF incorporates WHO-based activity targets. Only the Dutch guideline explicitly states that exercise does not worsen disease progression.

On nutrition, the AWMF offers the most detailed guidance, including a heart-healthy diet, vitamin D monitoring, and limits on high-dose supplementation. The Dutch guideline aligns broadly, adding national thresholds for vitamin D. NICE takes a cautious stance, advising against the use of vitamin D or omega-3 supplements specifically for treating MS, citing lack of evidence for clinical benefit.

Smoking cessation is addressed in both AWMF and NICE, with AWMF offering practical support tools (e.g., digital apps), while NICE emphasizes the link with disability progression.

Rehabilitation is covered extensively only in the Dutch FMS guideline, which outlines a tailored, multidisciplinary approach for managing fatigue, mobility issues, and arm-hand function. It stresses shared decision-making, early intervention, and coordination across physiotherapy, occupational therapy, and rehabilitation medicine.

For primary care, this domain offers several concrete entry points: promoting exercise, addressing smoking, monitoring vitamin D, and identifying when referral to rehabilitation or allied health

professionals is needed. These contributions enhance continuity of care and support quality of life, without requiring specialist expertise.

3.9 Conclusion

Overall, MS is a condition that exemplifies the need for multidisciplinary collaboration. Clear role definitions and well-structured, preferably local, agreements are essential to ensure that patients receive the right care at the right time. While primary care may not be involved in prescribing or monitoring specialized treatments, it could have an important role in the broader care of people living with MS.

4 General information on selected guidelines

4.1 Selected guidelines

The selected guidelines and their abbreviations as used in this report can be found in the following table.

Abbreviation	Guideline
Dutch FMS 2023(3)	Federatie Medisch Specialisten; 2023; Multiple Sclerose (MS)
ECTRIMS/EAN 2023(4)	S. Otero-Romero et al.; European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs – European journal of neurology (2023) ; 30(8):2144-2176.
German AWMF 2024(5)	AWMF; 2024; S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline [v 8.0]
FR MS Pregnancy 2022(6)	Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society
FR URINARY 2020(7)	Donzé, C., Papeix, C., Lebrun-Frenay, C.; 2020; Urinary tract infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society
NICE 2022(8)	NICE; 2022; Multiple sclerosis in adults: management (NG220)
NICE URINARY 2012 UPD2023(9)	NICE ; 2012 [last updated 2023] ; Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (CG148)

Table 1: Selected guidelines and their abbreviations

4.2 Grades of recommendation

Grades of recommendation and levels of evidence as defined in each guideline, can be found in the following tables.

NICE 2022		
Grades of recommendation:	Interventions that must (or must not) be used worded as such in the text.	Generally used if there is a legal duty to apply the recommendation. But used as well if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Intervention that should (or should not) be used (strong recommendation) are worded in the text using the term	There is clear evidence of benefit. We are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective.

	"offer", "refer", "advise" or similar...	
	Intervention that could (or could not) be used (weak recommendation) are worded in the text using the term "consider"	Reflects a recommendation for which the evidence of benefit is less certain. We are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values.
Levels of evidence	While levels of evidence have been evaluated using described procedures (GRADE, CASP RCT, cohort study, case-control checklists, CERQual) NICE does not explicitly attribute strength levels to each particular recommendation.	

Table 2: Grades of recommendation and Level of evidence of the NICE 2022 guideline.

NICE URINARY 2012 upd 2023		
Grades of recommendation:	Interventions that must (or must not) be used worded as such in the text.	Generally used if there is a legal duty to apply the recommendation. But used as well if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Intervention that should (or should not) be used (strong recommendation) are worded in the text using the term "offer", "refer", "advise" or similar...	There is clear evidence of benefit. We are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective.
	Intervention that could (or could not) be used (weak recommendation) are worded in the text using the term "consider"	Reflects a recommendation for which the evidence of benefit is less certain. We are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values.
Levels of evidence	While levels of evidence have been evaluated using described procedures (GRADE, CASP RCT, cohort study, case-control checklists, CERQual) NICE does not explicitly attribute strength levels to each particular recommendation.	

Table 3: Grades of recommendation and Level of evidence of the NICE URINARY 2012 upd 2023 guideline.

Grades of recommendation:	Formulation and agreement of the recommendations was conducted using the modified Nominal Group Technique, a highly structured procedure based on iterative ratings with feedback to reach consensus in a small group of experts on topics for which expert opinion is relevant. However no grade of recommendation are reported.	
Levels of evidence using standards from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (as reported for Therapy/Prevention, Aetiology/Harm).	1a	SR (with homogeneity*) of RCT
	1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval"i)
	1c	All or none (Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it)
	2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies
	2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
	2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
	3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies
	3b	Individual Case-Control Study
	4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)
	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Table 4: Grades of recommendation and Level of evidence of the ECTRIMS/EAN 2023 guideline.

FR MS Pregnancy 2022		
Grades of recommendation (linked to Levels of Evidence)	A	Established scientific evidence - High-power randomised comparative studies - Meta-analysis of randomised comparative studies - Decision analysis based on well-conducted studies
	B	Scientific presumption - Low-power randomised comparative studies - Well-conducted non-randomised comparative studies - Cohort studies
	C	Low level of evidence - Case-control studies - Comparative studies with a significant bias - Retrospective studies - Case series
	Expert opinion	

Table 5: Grades of recommendation and Level of evidence of the FR MS Pregnancy 2022 guideline.

Fr URINARY 2020		
Grades of recommendation: Grades of recommendation is not indicative of the strength of the recommendation but is dependent on the quality of the evidence.	A	Established scientific evidence: recommendation based on Level 1 evidence
	B	Scientific presumption: recommendation based on Level 2 evidence
	C	Low level of evidence: recommendation based on Level 3 or Level 4 evidence.
	Expert agreement	Absence of sufficient data
Degree of agreement Rather than using strength of recommendation the proposals were scored based on the degree of agreement between 1 (total disagreement) and 9 (total agreement)	Appropriate with strong agreement	median value ≥ 7 and distribution of rating in the interval [7–9]
	Appropriate with relative agreement	median value ≥ 7 and distribution of rating in the interval [5–9]
	Inappropriate with strong agreement	median value ≤ 3 and distribution of rating in the interval [1-3]
	Inappropriate with relative agreement	median value ≤ 3.5 and distribution of rating in the interval [1-5]
	Undecided	$4 \leq \text{median} \leq 6.5$ and rating in [1-9]
	Lack of consensus	All other situations
Levels of evidence	Level 1	High-power randomized comparative studies Meta-analysis of randomized comparative studies Decision analysis based on well-conducted studies
	Level 2	Low-power randomized comparative studies Well-conducted non-randomized comparative studies Cohort studies
	Level 3	Case control studies
	Level 4	Comparative studies with major bias Retrospective studies Case series

Table 6: Grades of recommendation and Level of evidence of the Fr URINARY 2020 guideline.

AWMF 2024		
Grades of recommendation:	“Soll” / “Soll nicht”	Starke Empfehlung
	“Sollte” / “Sollte nicht”	Empfehlung
	“Kann”	Offene Empfehlun

Strength of consensus (in absence of adequate evidence)	Starker Konsens	>95% consensus
	Konsens	>75% to 90% consensus
	Mehrheitliche Zustimmung	>50% to 75% consensus
	Kein Konsens	<50% consensus
Levels of evidence	No levels of evidence accorded	

Table 7: Grades of recommendation and Level of evidence of the GERMAN AWMF 2024 guideline.

Dutch FMS 2023		
Grades of recommendation	Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.
Strength of recommendation	Sterke aanbeveling	- Voor patiënten: De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet. - Voor zorgverleners: De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen. - Voor beleidsmakers: De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.
	Conditionele aanbeveling	- Voor patiënten: Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet. - Voor zorgverleners: Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of

		aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren. • Voor beleidsmakers: Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.
Levels of evidence	No levels of evidence accorded	

Table 8: Grades of recommendation and Level of evidence of the Dutch FMS 2023 guideline.

4.3 Agree II score

Information about the Agree II score can be found in the section “Methodology”.

A summary of the assessment by the literature group of the individual items of the domain score for each guideline can be found in the following table. The total domain score is also reported in this table.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
NICE 2022	6	7	7	5	7	7	6	7	52	93%
Dutch FMS 2023	7	7	7	6	5	3	2	2	39	70%
ECTRIMS/EAN 2023	7	7	6	4	4	5	4	1	38	68%
NICE URINARY 2012 upd2023	6	7	6	5	7	5	6	7	49	88%
FR MS Pregnancy 2022	6	3	4	7	5	5	4	1	35	63 %
FR URINARY 2020	6	3	7	7	3	5	5	1	37	66%
German AMWF 2024	1	2	4	7	4	5	5	6	34	61%

Table 9: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”, see methodology for a description of the items.

4.4 Included populations – interventions – main outcomes

In the following tables, the populations, interventions and main outcomes considered in the selected guidelines are represented.

NICE 2022	
Population	Adults who have a diagnosis of MS or possible MS, or are having investigations for MS. Exclusion: children and young people under the age of 18 years who have a diagnosis of MS or possible MS, or are being investigated for MS
Interventions	• Management of disability • rehabilitation

	• Other treatments <u>Exclusions:</u> • disease-modifying treatments • non-pharmacological interventions for ataxia and tremor, • interventions for weakness, cardiorespiratory fitness, sensory loss, visual problems (apart from oscillopsia), and secondary complications of immobility such as deconditioning and contractures <u>Concerning Fatigue:</u> • non-pharmacological intervention for fatigue • pharmacological intervention for fatigue: ○ Amantadine ○ SSRIs ○ Aspirin specifically before exercise ○ Modafinil ○ Combinations of the above <u>Concerning pain:</u> • any non-pharmacological intervention • pharmacological interventions are included in another NICE guideline on pain (out of scope)
Outcomes	<u>Concerning fatigue</u> • patient-reported outcome measures to assess MS fatigue (MFIS Fatigue Severity Scale (FSS), National Fatigue Index

	(NFI), MS specific FSS (MFSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)) • visual Analogue Scale (VAS) • health-related Quality of Life (EQ-5D, SF-36, Leeds MS quality of life scale, MS Impact Scale) • impact on carers. • cognitive functions (memory and concentration) • psychological symptoms assessed by validated and disease-specific scales, questionnaire or similar instruments. • epworth sleepiness scale • adverse effects ○ incidence of adverse events ○ adverse events leading to withdrawal ○ disruption of sleep ○ cardiac events/arrhythmias Concerning pain: • pain intensity using validated pain scales (Visual Analogue Scale (VAS) and Numerical Rating Scale (NRS)) • pain reduction for example >30% and 50% pain reduction from baseline • patient-reported outcome measures (quality of life, scales of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI); life satisfaction, EQ5D, SF-36) • adverse effects of treatment (Adverse events leading to withdrawal or lack of efficacy) • expanded Disability Status Scale (EDSS) • MS Functional Composite or its subscales if not reported (MSFC). • functional improvement • reduction of care • mood related outcomes (validated depression scales and anxiety scales) • changes in sleep quality/sleep related impairments/ sleep disturbance
--	---

Table 10: Included population, intervention and main outcomes of the NICE 2022 guideline.

NICE URINARY 2012 upd 2023	
Population	Adults and children (from birth) with lower urinary tract dysfunction resulting from neurological disease or injury.
Interventions	• Physical interventions to aid urinary storage including behaviour and bladder training, pelvic floor muscle exercises and neuromuscular stimulation. • Pharmacological therapies to aid urinary storage • surgical procedures to treat incontinence and improve bladder storage capacity. • Physical aids and drug therapy to improve bladder emptying • Urinary diversion procedures

	• Appliances and equipment to contain urinary incontinence
Outcomes	<u>Treatment of incontinence (to improve bladder storage)</u> • quality of life. • frequency of voiding by day and night. • number of incontinence episodes per week. • maximum cystometric capacity • bladder compliance • residual urine • patients and carers' perception of symptoms. • kidney function (hydronephrosis) • adverse events including ○ urinary tract infections ○ renal complications ○ unscheduled hospital admissions • treatment adherence <u>Treatment to improve bladder emptying</u> • quality of life • frequency of voiding by day and night • urgency Symptoms relating to bladder emptying, for example poor urinary stream Q-max (maximum flow rate) • residual urine volume • adverse events including ○ postural hypotension ○ other unscheduled hospital admissions. • treatment adherence

Table 11: Included population, intervention and main outcomes of the NICE URINARY 2012 upd 2023 guideline.

ECTRIM/EAN 2023	
Population	Patients (adult and children) with confirmed MS (according to diagnostic criteria available at the time of the study) or patients with a CIS (clinically isolated syndrome) including particular subpopulations (children, elderly people, pregnant women, and international travelers) <u>Exclusion:</u> pwMS receiving hemopoietic stem cell transplantation were not considered in this consensus either, and specific guidance on immunization post-hemopoietic stem cell transplantation can be found elsewhere.
Interventions	<u>Disease-modifying therapies:</u> • interferon beta/peg-interferon • glatiramer acetate • teriflunomide • dimethyl fumarate • fingolimod • siponimod • ponesimod

- natalizumab
- alemtuzumab
- cladribine
- ocrelizumab
- rituximab
- ofatumumab

Vaccine

- Seasonal influenza
 - Inactivated (fractioned or subunits)
 - Attenuated (intranasal)
- Pneumococcal 13v
 - Inactivated (conjugated polysaccharide)
- Pneumococcal 20v
 - Inactivated (conjugated polysaccharide)
- Pneumococcal 23v
 - Inactivated (polysaccharide)
- Polio vaccine (VPI)
 - Inactivated
- Hepatitis B
 - Non-enhanced vaccines (20 mcg/10 mcg)a
 - Inactivated. Surface antigen
 - Enhanced Immunity Vaccines High load (40 mcg)
 - Enhanced Immunity Vaccines Adjuvanted AS03/CpG 1018
- Tetanus-Diphtheria
 - Inactivated (tetanus and diphtheria toxoids)
- Varicella
 - Live-attenuated (whole virus)
- Measles-mumps-rubella
 - Live-attenuated (whole virus)
- Meningococcal B
 - Inactivated (surface antigen)
- Meningococcal ACWY
 - Inactivated (polysaccharide conjugated with protein)
- Haemophilus influenzae type b
 - Inactivated (polysaccharide conjugated with protein)
- Herpes zoster
 - Inactivated (recombinant)
 - Attenuated
- Human papillomavirus (HPV)
 - Inactivated (recombinant)
- Yellow fever
 - Attenuated
- Dengue
 - Attenuated
- Hepatitis A
 - Inactivated (whole viruses)
- Meningococcal quadrivalent vaccine

	○ Inactivated conjugated • Japanese encephalitis ○ Inactivated • Rabies ○ Inactivated • Typhoid ○ Oral attenuated ○ Inactivated • Cholera ○ Inactivated • Tick-borne encephalitis ○ Inactivated <u>Exclusions:</u> Due to the fast-changing developments on vaccination against SARS-CoV-2 infection, this document does not include specific recommendation for these vaccines that can be found in recent documents.
Outcomes	<u>Vaccine response:</u> • Risk of relapses • Risk of MS • Side effects <u>Vaccine effectiveness:</u> • Immunogenicity (with any immune correlate considered in the study) • Prevention of the considered infection <u>Vaccination strategy:</u> • recommended vaccines (what) • intervals to be considered (when) • other specific precautions and contraindications of depending on the therapeutic approach

Table 12: Included population, intervention and main outcomes of the ECTRIMS/EAN 2023 guideline.

FR MS Pregnancy 2022	
Population	Women with MS who could or wishes to become pregnant, are pregnant, postpartum, during delivery, during breastfeeding
Interventions	pregnancy planning , relapse therapy, prevention of relapse, DMT and gadolinium, symptomatic therapy, assisted reproduction technology, follow-up, delivery modalities, analgesia/anaesthesia during delivery, breastfeeding,
Outcomes	Not defined

Table 13: Included population, intervention and main outcomes of the FR MS Pregnancy 2022 guideline.

FR URINARY 2020	
Population	MS patients
Interventions	• Urinary tract infections • treatment of bacteriuria • MS treatment: ○ Interferon betas, ○ glatiramer acetate, ○ teriflunomide, ○ dimethyl fumarate, ○ fingolimod, ○ natalizumab, ○ mitoxantrone, ○ alemtuzumab, ○ cladribine, ○ ocrelizumab, ○ cyclophosphamide, ○ mycophenolate mofetil, ○ azathioprine, ○ rituximab, ○ plasma exchange, ○ high dose methylprednisolone ○ fampridine
Outcomes	risk of relapse risk of a urinary tract infection

Table 14: Included population, intervention and main outcomes of the FR URINARY 2020 guideline.

GERMAN AWMF 2024	
Population	People with a suspected diagnosis of a chronic inflammatory CNS disease, people with relapsing or progressive MS (including children/adolescents, pregnant women and the elderly), people with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD); people with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated disease (MOGAD)
Interventions	Relapse therapy, immunotherapy, symptomatic therapy, lifestyle modifications
Outcomes	Not defined

Table 15: Included population, intervention and main outcomes of the GERMAN AWMF 2024 guideline.

Dutch FMS 2023	
Population	-Radiologically Isolated Syndrome - <i>Patients with a first MS relapse</i> -Patients with relapsing-remitting MS -Patients with secondary progressive MS

	-Patients with primary progressive MS
Interventions	-disease-modifying therapies -autologous stem cell transplantation (ASCT) -symptomatic treatment of MS Detailed information can be found in the guideline in each module under “zoeken en selecteren”.
Outcomes	Outcomes can be found in the guideline in each module under “zoeken en selecteren”.

Table 16: Included population, intervention and main outcomes of the Dutch FMS 2023 guideline.

4.5 Members of development group – target audience

Members of the development group that produced the guidelines, and the target audience for whom the guidelines are intended, can be found in the following tables.

NICE 2022	
Development group	Our independent committees are made up of health and care professionals, people who use services, and carers. The group included practitioners, professionals, care providers, commissioners, those who use services and family members or carers.
Target audience	The guideline is aimed primarily at services provided in primary and secondary care. • Healthcare professionals • Social care practitioners • Commissioners and providers • People with multiple sclerosis and their families and carers

Table 17: Members of the development group and target audience of the Nice 2022 guideline.

NICE URINARY 2012 upd 2023	
Development group	A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising professional group members and consumer representatives of the main stakeholders developed this guideline.
Target audience	• Healthcare professionals • Commissioners and providers • People with urinary incontinence and neurological disease and their families and carers

Table 18: Members of the development group and target audience of the NICE URINARY 2012 upd 2023 guideline.

ECTRIMS/EAN 2023	
Development group	an expert committee was set up, comprising a steering committee (involving six members with high expertise in MS and vaccines) and a multidisciplinary core working group composed of MS experts, vaccine advisors, and a patient representative.
Target audience	physicians, pwMS, healthcare providers, and health policymakers

Table 19: Members of the development group and target audience of the ECTRIMS/EAN 2023 guideline.

FR MS Pregnancy 2022	
Development group	A group of 56 MS-experts

Target audience	Not defined in guideline Published in MS specialist website and journal
------------------------	--

Table 20: Members of the development group and target audience of the FR MS Pregnancy 2022 guideline.

FR URINARY 2020	
Development group	The French Group for Recommendations in MS (France4MS) did a systematic review , 26 MS experts worked on the full-text review and a group of 70 multidisciplinary health care specialists validated the final evaluation of summarized evidences.
Target audience	professionals, patients and users, decision-makers

Table 21: Members of the development group and target audience of the FR URINARY 2020 guideline.

GERMAN AWMF 2024	
Development group	The development group included representatives from the neurology societies of Switzerland, Austria, and Germany, as well as experts in occupational therapy, gynecology, pediatrics, neuroradiology, neurorehabilitation, psychiatry and psychotherapy, urology, paraplegiatrics, neuropsychiatry, and advocacy for independent living. Additional contributors included representatives from the German Multiple Sclerosis Association and the Neuromyelitis Optica Study Group. No general practitioners were involved.
Target audience	All areas of care (outpatient, day clinic, inpatient, acute clinic, rehabilitation clinic) The guideline is aimed at neurologists, neuroradiologists, gynaecologists, paediatricians, urologists, psychiatrists, rehabilitation physicians, physiotherapists, occupational therapists working in private practice / outpatient and (partial) inpatient care, and to the patients themselves.

Table 22: Members of the development group and target audience of the GERMAN AWMF 2024 guideline.

Dutch FMS 2023	
Development group	De samenstelling van de werkgroep per module van de richtlijn <i>Multiple Sclerose</i> , kan geraadpleegd worden via https://richtlijnen database.nl/
Target audience	Deze richtlijn is ontwikkeld voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg van patiënten met MS. Dit betreffen neurologen, revalidatieartsen, urologen, oogartsen, verpleegkundigen, huisartsen, fysiotherapeuten, apothekers, ergotherapeuten, psychologen, logopedisten, bedrijfsartsen, specialisten ouderengeneeskunde, verzekeringsartsen, psychiaters, seksuologen en maatschappelijk werkers.

--	--

Table 23: Members of the development group and target audience of the Dutch FMS 2023 guideline.

5 Summary and comparisons of recommendations from guidelines

5.1 Role of primary care in MS

What can a general practitioner (GP) do themselves in the follow-up and treatment of MS?

Most of the recommendations made in the NICE 2022 guideline are aimed at non-specialist healthcare providers unless specified.

The recommendations in the Dutch FMS 2023 guideline and the German AWMF 2024 guideline are aimed at MS specialists.

However, none of the guidelines outline specific responsibilities for the general practitioner in the follow-up or treatment of multiple sclerosis.

The NICE guideline mentions the “primary healthcare team” as part of a coordinated multidisciplinary team, which may also include MS nurses, neurologists, physiotherapists with expertise in MS, occupational therapists, speech and language therapists, psychologists, dietitians, social care, continence specialists, specialist neuropharmacists or specialist MS pharmacists, and specialists in rehabilitation medicine.

The NICE guideline recommends to offer the person with MS an appropriate **single point of contact** with **knowledge of MS services** to coordinate care and help them access services. Depending on local resources, this could be a GP.

In the Dutch FMS guideline, this coordinating role is specifically assigned to the **MS nurse**.

Additionally, it is *implied* in the NICE guideline that the GP could be involved in :
Providing (basic) patient information, ensuring a yearly comprehensive review of all aspects of their care (although it is specified that the review itself should be carried out by healthcare professionals with expertise in MS), diagnosing and initial management of symptoms like fatigue and pain, management of relapses and referral and communicating with the MS team.

The NICE guideline does not make recommendations aimed at non-specialist healthcare professionals regarding the monitoring of disease-modifying therapy (DMT).

Referral to a specialist

According to the NICE 2022 guideline, referral is recommended in (but not limited to) the following situations:

Referral to an MS Specialist (neurologist)

- for the diagnosis of MS;

- for advice on the management of relapses (see the part on management of relapses for details);
- when the patient wishes to try medication for fatigue;
- for prescribing certain second-line medications for neuropathic pain

Referral to a healthcare professional with expertise in MS

- for a follow-up appointment within 6 weeks after diagnosis;
- for a yearly comprehensive review of all aspects of care;
- for information and counselling about family planning (see chapter on family planning);
- for information and support regarding advanced MS and end of life care.

Because DMT and monitoring of DMT is not discussed in this guideline, it is implied that their initiating and follow-up are the responsibility of specialist services.

5.2 Recognizing and Managing MS Exacerbations in primary care

Role of primary care

The role of primary care in the diagnosis and management of an MS relapse is not addressed in the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 guideline, as these guidelines target specialist care.

While the NICE 2022 guideline does not explicitly outline a role for primary care in the MS care pathway, it implicitly allows for one. NICE recommends developing local guidance and care pathways for timely relapse treatment and follow-up.

Depending on how services are organized locally, the NICE guideline leaves room for primary care to potentially contribute to the following elements of MS relapse care:

- Recognizing (potential) relapses
- Ruling out infection (especially UTI and respiratory tract infection)
- Discussing diagnosis and indication for therapy with an MS specialist
- Initiating oral high-dose corticosteroid treatment after discussion with MS specialist
- Providing patients with information about side effects of treatment
- Communicating with the MS multidisciplinary team about the relapse

Diagnosis of relapse

The German AWMF guideline and NICE provide similar definitions of a relapse, containing the following elements:

- new symptoms or worsening of existing symptoms lasting at least 24 hours;
- >30 days since previous relapse,

- not caused by infection or other cause

The NICE guideline recommends to rule out infection (focusing on UTI and respiratory tract infection) and to discuss diagnosis and indication for therapy with an MS specialist.

Indication for treatment

Both the German AWMF and NICE guidelines suggest that treatment is not indicated for every MS relapse.

The German AWMF guideline recommends to base indication on the severity of the symptoms, as well as the tolerability and efficacy of previous steroid therapies, comorbidities, and relative contra-indications.

The German AWMF guideline recommends the following investigations before initiating treatment for an MS relapse:

- Neurological examination with the best possible quantification of deficits (including EDSS)
- Exclusion of an infection (clinical, laboratory) as a possible explanation for the symptoms or contraindication for high-dose steroid therapy
- Blood glucose levels, electrolytes
- MRI diagnostics if the clinical situation is unclear
- Pregnancy test if the status is unclear

The NICE guideline states that steroid treatment is indicated in relapses that affect the person's ability to perform their usual tasks. **The NICE guideline recommends (for non-specialists) to discuss the diagnosis and indication for treatment with an MS specialist.**

Timing

NICE recommends to offer treatment as early as possible and within 14 days of onset of symptoms. The German AWMF guideline recommends to treat as soon as possible after onset of symptoms.

Dose

All three guidelines recommend high-dose methylprednisolone to treat an MS relapse.

The NICE guideline recommends oral methylprednisolone 0.5 g/day for 5 days; and IV 1g daily for 3 to 5 days as an alternative.

The German AWMF guideline gives a dose range for oral or IV routes: 500–1000 mg/day for 3–5 days.

NICE specifically recommends AGAINST using lower doses than 500 mg/day for 5 days.

IV or oral administration

The Dutch FMS and NICE guidelines recommend to treat the patient at home with oral methylprednisolone, with IV methylprednisolone being an alternative when hospitalization or extra monitoring is warranted, or in whom oral steroids have failed or are not tolerated.

The German AWMF guideline considers IV treatment to be the standard, but oral methylprednisolone an equivalent alternative.

Practical consideration during treatment

The German AWMF guideline advises morning administration to reduce sleep disturbances and recommends monitoring blood pressure, glucose and electrolytes during and after treatment.

Patient information

The NICE guideline recommends to discuss the benefits and risks of steroid treatment with the patient.

Both the German AWMF and NICE guidelines recommend to inform the patient about side effects of high-dose steroid treatments, including temporary effects on mental health and worsening blood glucose control in diabetes.

The NICE guideline recommends to give this information in a format that the patient (or their family members or carers) can take home.

The NICE guideline recommends AGAINST giving people with MS a supply of steroids to self-administer at home for future relapses.

Communication between primary and specialist care

The NICE guideline recommends that the MS multidisciplinary team is notified about the relapse and treatment to guide disease-modifying therapy decisions.

5.3 Common side effects of MS drugs

Before initiating disease modifying therapy (DMT), Dutch FMS recommends to:

- **Reassess whether the indication** for starting the treatment is appropriate.
- **Confirm with the patient** that they agree with the decision to start the disease-modifying therapy, that they understand the indication and possible side effects.
- Check for any **contraindications** or potential **drug interactions** *
- Check for any signs (including from medical history) of **active infections or malignancies**. Treat these, where possible, before initiating disease-modifying therapy.

During treatment with DMT, Dutch FMS recommends to:

- **Ask the patient** whether they are experiencing any **side effects**, including (recent) infections.
- Perform **additional investigations** at the recommended intervals*
- **If infections and/or malignancies occur, consider (temporarily) discontinuing** the DMTs, weighing the risks of MS reactivation against the need to treat the infection, malignancy, or other condition.
- Consider the possibility of **progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)** or carry-over PML, and conduct further diagnostics and treatment if needed.

***Note from bibliography group:** for information on specific medication, see also

“Tabel: Middel-specifieke handelingen bij screening en monitoring van ziektemodulerende behandeling bij MS, in aanvulling op optimalisatie van vaccinatiestatus” and

“Tabel: Overzicht van ziektemodulerende middelen met contra-indicaties, risico’s en adviezen voor monitoring (update: tabel 5.1) ”chapter 8.3.1 of the Appendix

According to the Dutch FMS, DMTs for multiple sclerosis are associated with a the following adverse effects (*not formal recommendations*).

Hematological Disorders

Many DMTs cause blood count abnormalities, often tied to their mechanism of action.

- **Lymphopenia** is common and can increase infection risk. Agents like alemtuzumab, cladribine, dimethyl fumarate, ocrelizumab, and ofatumumab (which deplete lymphocytes) carry higher risks than interferon- β or S1P modulators (which cause redistribution).

Severe lymphopenia (grade 3 (200-500 cells/mm³) and grade 4 (<200 cells/mm³)) requires enhanced infection monitoring, initiating antiviral prophylaxis, and potential treatment delays or discontinuation.

Natalizumab may increase lymphocyte counts in peripheral blood due to redistribution.

- **Thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy** can occur with interferon- β , alemtuzumab, and teriflunomide.
- **Anemia** is relatively common with interferon- β , natalizumab, alemtuzumab and teriflunomide.

Infections:

- Most DMTs raise the risk of common infections (e.g., respiratory or urinary tract infections). Individual factors such as frequent sexual contacts, travel to high-infection areas, residence or working in asylum centers, older age, comorbidities, prior immunosuppression, or severe disability can increase susceptibility.

- Glatiramer acetate and interferon- β are not linked to increased infection risks.
- Alemtuzumab, natalizumab, S1P receptor modulators, cladribine and anti-CD20 therapies carry a higher risk of specific infection:
 - **herpesvirus infections** (HSV, VZV, CMV), which can occasionally be more severe or even life-threatening;
 - **opportunistic infections**, such as listeria meningitis, cryptococcal meningitis, and nocardiosis;
 - **reactivation of latent infections**, including TBC, HBV, and possibly HPV;
 - **rare viral CNS complications**, including PML and GCN (e.g. natalizumab-treated JC virus-seropositive patients).

Immunogenicity

Anti-drug antibodies (ADAs) can develop against any disease-modifying therapy. The likelihood varies per drug, increases with patient age, and depends on the degree of humanization (monoclonal antibodies). ADAs may manifest as infusion-related reactions or disease exacerbations. Clinically relevant ADAs have been demonstrated for natalizumab and interferon- β .

Autoimmune Diseases

Alemtuzumab can induce autoantibodies and autoimmune diseases in 30–40% of patients, typically 2–3 years after initiation.

Malignancies

While current data are inconclusive, a slightly increased cancer risk cannot be excluded.

- **Skin cancers** (basal cell carcinoma, melanoma) are reported with S1P modulators.
- Associations with cancer have been described for natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod.

Cardiovascular Effects

- S1P modulators may cause bradycardia or conduction disturbances. The EMA recommends performing an ECG before starting these medications.
- Alemtuzumab has been linked to tachycardia, chest pain, and rare cardiac/cerebrovascular events.
- Blood pressure changes (hypertension/hypotension) may occur with S1P modulators, teriflunomide, and alemtuzumab. Blood pressure monitoring and treatment if indicated are recommended.

Liver function

Several DMTs (Interferon- β , S1P modulators, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, glatiramer acetate, and natalizumab) can cause serious liver injury, including acute liver failure. Most severe cases occur within the first six months. The risk is higher in patients with liver disease, alcohol use, or concurrent hepatotoxic drugs.

Thyroid function

Thyroid dysfunction may occur with the use of interferon- β -1. It is recommended to determine thyroid function at the start of treatment and during the first year and, if abnormal, every 6 to 12 months after the start of treatment.

Alemtuzumab-associated thyroid disorders are frequently described (one third of users).

Others

- Interferon- β has been associated with nephrotic syndrome.
- S1P modulators may cause macular edema, particularly in diabetic patients, as well as a decreased FEV1 and DLCO.

For additional details: see also the tables included in the full document summarizing medication-specific actions for screening and monitoring DMTs, including blood tests, as well as medication-specific contraindications, risks, and recommendations.

The French Urinary guideline specifically assessed the **risk of urinary tract infection** associated with the different treatments used in multiple sclerosis."

- Treatments with interferon beta, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod, cladribine, natalizumab, ocrelizumab, mycophenolate mofetil, azathioprine and fampridine (Level B, Appropriate, strong agreement), as well treatments with plasma exchange and high doses of methyl-prednisolone (Level C, Appropriate, strong agreement) are **NOT associated** with an increased risk of developing a urinary tract infection
- Regarding ocrelizumab, due to the effect of anti-CD20, the risk of infection was increased in cases of hypogammaglobulinemia (expert recommendation, Appropriate, strong agreement)
- Treatments with mitoxantrone, alemtuzumab, cyclophosphamide and rituximab **are associated** with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Adverse effects are also reported from our other sources in the 'Safety' section.

5.4 Vaccination Considerations with MS Treatment

The ECTRIM/EAN 2023 guidelines provide a comprehensive and detailed guideline on vaccine safety and efficacy as well as general vaccination strategies, including recommendations for specific sub-populations (children, pregnant women, older adults, and international travellers).

The Dutch FMS 2023 guideline also addresses vaccination, delivering a similar but more concise message concerning the screening before initiating treatment and the immunization strategy.

The FR MS Pregnancy 2022 guideline focuses on pregnant women and includes recommendations not only for this population, but also for vaccination during breastfeeding and in infants.

NICE refers exclusively to the *Green Book*, which outlines the UK vaccination schedule; therefore, its details are not reproduced here. However, in the chapter “*Additional Safety Information*”, reference is made to the Advisory Report 9158 of the Superior Health Council (CSS)(11), which provides scientific advice underpinning the Belgian vaccination policy, and specifically addresses vaccination in immunodeficient or chronically ill children and adults.

Other guidelines did not address vaccination.

ECTRIM/EAN 2023

Safety and efficacy of vaccines

Live-attenuated vaccines can be safely used in MS patients without DMTs or in those receiving immunomodulatory treatments (interferons [IFNs] or glatiramer acetate [GA]) but should be avoided in patients receiving the following therapies: dimethyl fumarate [DMF]; teriflunomide; sphingosine-1-phosphate [S1P] modulators; natalizumab; cladribine; alemtuzumab; or anti-CD20 monoclonal antibodies.

People with MS receiving some immunosuppressive therapies (S1P modulators, or anti-CD20 monoclonal antibodies or alemtuzumab and cladribine before immune reconstitution) should receive counseling about the risk of diminished protection after vaccination and the need to follow other protective strategies against infections.

General immunization strategy

Recommendation 1. An evaluation of the immunization status is recommended for all MS patients, regardless of initial therapeutic plans, as part of the disease management strategy to minimize risks.

Recommendation 2. Care providers should inform patients about the importance of immunization and the risks of not vaccinating. Patients' opinions, values, and preferences should be considered, including the possibility of declining vaccination, to define a personalized immunization plan for each patient.

Recommendation 3. Vaccination should be performed at the time of diagnosis or in the early stages of the disease to prevent future delays in the initiation of therapies.

Recommendation 4. In order to define the vaccination plan, it is essential to:

- (i) document the patient's past, current, and, if planned, future therapies and

(ii) establish vaccination needs based on the patient's natural immunity, vaccine history, as well as the results of the pre-vaccine serological tests: varicella, measles, mumps, rubella (MMR), tetanus, hepatitis B, and other infections according to the local epidemiological context.

Recommendation 5. The specific vaccination guidance according to the prescribing instructions for each of the DMTs should be followed, considering the treatment-specific infectious risks, the epidemiological context and the local immunization requirements.

Recommendation 6. In MS patients who are experiencing a relapse, vaccination should ideally be delayed until clinical resolution or stabilization.

Recommendation 7. Physicians should reassess the vaccination status of pwMS before prescribing any immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies).

Recommendation 8. For non-treated MS patients or those receiving immunomodulatory treatment (IFNs or GA) who are planning to start any immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies) timing of vaccination should be adjusted:

- (i) Inactivated vaccines can be administered any time, but ideally at least 2 weeks before treatment onset to ensure a complete immune response;
- (ii) Live-attenuated vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment onset, and 6 weeks before for ocrelizumab and alemtuzumab.

Recommendation 9. For MS patients planning to start any immunosuppressive therapy, accelerated vaccination schedules can be proposed when available and if needed.

Recommendation 10. Live-attenuated vaccines:

- (i) can be safely used in MS patients without DMT or those receiving immunomodulatory treatments (IFNs or GA);
- (ii) should ideally be avoided in MS patients receiving DMF and natalizumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections. In very exceptional cases, such as a high risk of infection, vaccination with live-attenuated Vaccines could be considered if the potential risk of acquiring the infection is superior to the risk of developing vaccine-related infections;
- (iii) should be avoided in MS patients receiving DMF* (*If absolute lymphocyte counts < 800/mm³ (Grades 2 and 3 lymphopenia)), teriflunomide, S1P modulators, anti-CD20 monoclonal antibodies, and before immune restoration for cladribine and alemtuzumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections.

Recommendation 11. MS patients receiving immunosuppressive therapies that are non-immune against measles and/or VZV should be informed that, in case of a risk exposure to measles and/or chickenpox, they should seek medical advice immediately, and a post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 12. For MS patients who are treated with anti-CD20 immunosuppressive therapies every 6 months, inactivated vaccines should ideally be administered, if the clinical situation allows it, at least 3 months after the last anti-CD20 treatment and 4–6 weeks before the next infusion to optimize vaccine responses.

Recommendation 13. For MS patients who receive vaccines before initiation or during treatment with immunosuppressive therapies:

- (i) Measurement of vaccine-induced antibody titers in an optimal interval of 1–2 months after the last dose of the vaccine is suggested for hepatitis B, tetanus, measles, mumps, and varicella to check whether they have mounted a protective immune response, according to accepted cut-off levels;
- (ii) In the case of attenuated live vaccines, the serological response should be confirmed before starting the immunosuppressive therapy;
- (iii) In case of insufficient response, consider administering a booster dose of the vaccine. For hepatitis B, a complete revaccination with an adjuvanted or high antigenic load vaccine is recommended.

Recommendation 14. MS patients who do not mount a protective immune response to hepatitis B after two complete courses of vaccination should be informed that, in the situation of a risk exposure to the virus, they should seek medical advice immediately, and post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 15. In MS patients who receive a short-term pulse of high-dose steroid treatment, live-attenuated vaccines should be postponed for 1 month. Ideally, inactivated vaccines should also be delayed for 1 month but can be administered any time.

Recommendation 16. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, inactivated vaccines can be administered any time, but preferably after immune restoration to maximize vaccine responses.

Recommendation 17. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, live-attenuated vaccines should only be administered after a safety interval that ensures immune restoration is met.

Recommendation 18. Adult patients with MS should receive those vaccines included in the routine vaccination schedule for the general population unless there is a specific contraindication.

Recommendation 19. MS patients, especially those who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability, should receive yearly influenza vaccination, following general recommendations.

Recommendation 20. MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability should receive pneumococcal vaccination, following general recommendations for immunosuppression (following guidelines applicable in each country; age and/or comorbidities should also be considered in the indication of pneumococcal vaccination).

Recommendation 21. In MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies, other vaccines with more restrictive indications should be considered:

- (i) Human papillomavirus (HPV) vaccine in women and men with MS who are scheduled to receive treatment with alemtuzumab, S1P modulators, cladribine, or anti-CD20 monoclonal antibodies, and have not already received the vaccine previously, independently of their age (in some countries, there can be limitations regarding age);
- (ii) Herpes zoster recombinant vaccine in patients over 18 years of age * (*With a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization)) who are scheduled to receive any treatment with a high risk of herpes infections such as cladribine, alemtuzumab, S1P modulators, natalizumab,

and anti-CD20 monoclonal antibodies (in some countries, there can be limitations regarding age);
(iii) Hepatitis B in non-immune high-risk patients, especially those who are scheduled to receive treatment with anti-CD20

Recommendation 22. In people with MS receiving immunosuppressive therapies vaccination for household and healthcare professional contacts should be recommended:

- (i) with influenza vaccines for all and
- (ii) with MMR and/or varicella vaccines for those non-immune to measles and/or varicella (through vaccination or natural immunity) and if the patient is not adequately protected against these infections.

Note from the bibliography group: Tables 1 and 2 as well as figure 1, reported in the appendix of the full document (chapter 8.4.2), provide detailed information on the recommended vaccines for people with MS, schemes, and indications as well as the timing of live-attenuated vaccines for the different DMTs.

Vaccination strategy in pediatric patients with MS

Recommendation 1. Care providers must remain vigilant in maintaining children's vaccination status following local vaccination guidelines and complete vaccinations ideally before the start of any immunosuppressive therapy. In case of non-vaccinated children or missed doses, a catch-up vaccination program following local guidelines should be conducted.

Recommendation 2. The same general precautions and timings with respect to the DMTs for immunization in adults should be applied to pediatric patients, taking into account the authorized age for the administration of each vaccine, specified in Table 1.

Recommendation 3. The safety and timing of vaccination should be discussed with the infant's physician/family doctor.

Vaccination strategy in pregnant women with MS

Recommendation 1. In women with MS with childbearing potential, a complete review of vaccination status should be performed. If needed, immunization with live-attenuated vaccines should be completed at least 1 month before pregnancy, unless there is a specific contraindication.

Recommendation 2. In pregnant women with MS, vaccination is recommended, as in the general population, to prevent potential infections with a high impact on maternal and infant morbidity and mortality.

Recommendation 3. Pregnant women with MS should be vaccinated with an inactivated influenza vaccine in any trimester at the beginning of the influenza season.

Recommendation 4. Pregnant women with MS should be advised to receive vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis (Tdap) during the end of second or third trimester of pregnancy, preferably between weeks 20 and 36*(*Unless national recommendations state otherwise.) to allow the greatest materno-fetal transfer of anti-pertussis antibodies. This vaccination should be performed during each pregnancy, regardless of whether the Tdap vaccine has been previously administered.

Recommendation 5. Pregnant women with MS should be evaluated for evidence of immunity to rubella and varicella and be tested for the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg). Women

without evidence of immunity to rubella or varicella should be vaccinated in the post-partum period before initiating DMT.

Recommendation 6. In women with MS, the timing of vaccines post-partum should be adjusted to treatment plans to obtain fast protection and adequate vaccine responses:

- Immunizations with live-attenuated vaccine should be completed after delivery, regardless of breastfeeding (except for yellow fever vaccine), and 4–6 weeks before initiation of immunosuppressive DMT.
- Inactivated vaccines can be administered at any time after delivery and during immunosuppressive treatment but, ideally, should be completed at least 2 weeks before the start of immunosuppressive DMT.

Recommendation 7. In newborns who have been exposed to anti-CD20 therapies during pregnancy or for some time before pregnancy, CD19-positive B-cell levels should be measured, and live-attenuated vaccines (i.e., rotavirus) should be delayed until B-cell levels have recovered.

Recommendation 8. In women with MS who are breastfeeding, vaccines are considered safe except for the yellow fever vaccine.

Vaccination strategy for elderly with MS

Recommendation 1. Elderly people with MS, similarly to the general elderly population, should be informed about the higher risk of severe infections and the altered immune response to vaccines (i.e., antibody titer, antibody diversity, protective immunity).

Recommendation 2. In elderly people with MS, the same general vaccination strategy as in the adult MS population should be applied in terms of timings, recommended vaccines, and precautions according to DMTs.

Recommendation 3. Elderly people with MS should receive the influenza vaccine annually as well as pneumococcal and inactivated herpes zoster vaccines.

Vaccination strategy for patients with MS planning to undertake international travel

Recommendation 1. Care providers should discuss potential travel plans with MS patients as early as possible, especially with those patients who will start immunosuppressive therapies.

Recommendation 2. MS patients planning to travel to a tropical or subtropical destination should be advised to consult a specialist travel clinic or a vaccination expert in coordination with the MS specialist for a specific evaluation and individualized indication of pretravel immunizations, considering the risk–benefit balance.

Recommendation 3. Care providers should consider travel details about timing and destination to advise on the best immunization strategy before travel.

Recommendation 4. Immunizations needed to travel should ideally be started 2–3 months before departure. Accelerated vaccination schedules can be applied whenever available.

Recommendation 5. For pwMS receiving immunosuppressive therapies, post-vaccination serology for those vaccines with accepted antibody cut-off levels, such as hepatitis A, hepatitis B, rabies, tetanus and/or polio should be verified, and additional booster doses may be required if negative responses.

Recommendation 6. Care providers should discuss the risks/benefits of stopping treatment for receiving a live-attenuated vaccine for traveling.

Dutch FMS 2023

Recommendation 1

Screening Prior to Initiating Disease-Modifying Treatment

Actively inform patients who are already being treated with immunomodulatory agents (and their other healthcare providers) about the increased risk of infections, and educate them on the potential risk reduction offered by vaccination prior to immunosuppressive therapy.

Check whether the patient has received a live attenuated vaccine within the past 6 weeks or a non-live vaccine within the past 2–4 weeks. Assess whether vaccinations are required (see Table 2, Module 1). Emphasize adherence to age-based vaccination programs (influenza, pneumococcal, COVID-19) and facilitate the provision of information about and the administration of vaccines for other age groups or other recommended vaccines.

Evaluate whether there are specific risk factors (e.g. frequent changes in sexual partners, travel plans, region of origin, comorbidities) and perform additional screening as needed (see Table 1, Module 1).

Investigate whether there are (anamnestically derived) indications of an active infection or malignancy. Treat these, where possible, before initiating disease-modifying therapy.

Recommendation 2

Complete the full National Immunisation Programme before initiating disease-modifying treatment in cases of incomplete participation. Pay attention to the additional vaccinations recommended for vulnerable individuals (pneumococcal vaccination, influenza, COVID-19), as well as the HPV vaccination in patients receiving S1P receptor modulators.

Determine VZV IgG serostatus if it is unknown whether the individual has had chickenpox. If VZV IgG is negative, vaccination against varicella is recommended, except in cases where live-attenuated virus vaccines are contraindicated due to disease-modifying therapy.

Consider vaccination against herpes zoster in patients with a prior history of shingles or in those over 50 years of age, and consider it prior to initiating disease-modifying therapy that increases the risk of herpesvirus (re-)activation.

Consult a vaccination clinic specialised in immunising patients receiving immune-modulating therapy if the patient requires specific travel vaccinations.

FR MS Pregnancy 2022

Vaccination and pregnancy

Before pregnancy:

- it is recommended to **update the vaccination schedule** in women with MS of childbearing age, according to recommendations for the general population and those specific for MS.
- It is recommended to update vaccination before pregnancy, especially for **measles, mumps, rubella (MMR), chickenpox and pertussis vaccines**.

During pregnancy:

- **Live attenuated vaccines are contraindicated** during pregnancy. It is recommended not to administer live attenuated vaccines in the month before conception.
- The **inactivated injectable influenza vaccine is recommended** before or at the start of the epidemic season, regardless of the trimester of pregnancy.
- **Vaccination against COVID-19 is possible** regardless of the trimester of pregnancy

After delivery:

- It is recommended to **update** vaccination after delivery, mainly **live attenuated vaccines, before resuming immunosuppressive treatments**.
- **Vaccination against yellow fever is contraindicated during breastfeeding**. All other vaccines are allowed, including other live attenuated vaccines.

Vaccination of neonates

The Dutch FMS guideline recommends that newborns of mothers treated with a monoclonal antibody during pregnancy **SHOULD NOT receive live attenuated vaccines** in their first year of life.

NICE 2022

Recommendation

Offer vaccinations in line with advice from the Joint Committee on Vaccinations and Immunisation and the Green Book: Immunisation against infectious disease for people with MS and their carers. [2014, amended 2022]

5.5 Managing bladder, bowel, pain, and fatigue symptoms of MS in primary care

5.5.1 General information

NICE 2022 formulates recommendations based on diagnostic accuracy and recommends to not routinely suspect MS based solely on non-specific symptoms, such as fatigue, depression, dizziness, or vague sensory changes, unless there is a history or evidence of focal neurological signs.

NICE 2022 **also recommends to be aware of the wide range of symptoms** that multiple sclerosis (MS) can present with, affecting various systems:

- loss or reduction of vision in 1 eye with painful eye movements
- double vision
- ascending sensory disturbance and/or weakness
- altered sensation or pain travelling down the back and sometimes into the limbs when bending the neck forwards (Lhermitte's sign)
- progressive difficulties with balance and gait.

On the other hand, German AWMF provide recommendations for ongoing symptom monitoring and multidisciplinary care. German AWMF formally states (strong consensus) that symptom-based treatment represents an important and indispensable pillar of therapy in the care of people with MS and includes medication-based and non-pharmacological interventions.

They recommend (strong consensus) that MS symptoms should be regularly assessed, preferably using a standardized checklist. In cases of limited functioning, appropriate treatment should be offered, taking into account the side effect profile.

Furthermore, therapy goals (Consensus) should be agreed through shared decision-making jointly, formulated in a patient-centered manner, and regularly reviewed during the course of treatment, if necessary according to the SMART principle. The goals should follow a biopsychosocial approach according to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

German AWMF (strong consensus) also recommends that MS sufferers are informed early on about the support available through self-help services.

5.5.2 Bladder dysfunction

For bladder dysfunctions, 2 specific guidelines were used: NICE URINARY which discusses neurological disease in general and FR URINARY. The German AWMF 2024 general guideline also

formulated recommendations on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (NLUTD). No recommendations on bladder functions were issued by NICE 2022 or Dutch FMS.

Diagnosis and assessment

German AWMF 2024 recommends (strong consensus) that all people with MS should be actively asked about bladder dysfunction (NLUTD), especially frequency/nocturia, urgency symptoms, incontinence episodes, slowed urination/urinary retention, and the frequency of urinary tract infections in the last six months.

NICE urinary formulated a full range of recommendation on the assessment of lower urinary tract dysfunction in a person with neurological disorder. Some points are also discussed by the German AWMF without formulating formal recommendations.

- Clinical history

NICE URINARY recommends to take a clinical history including neurological, urinary, bowel, sexual symptoms; diagnosis and progression of the neurological disease; comorbidities and other medications.

Similarly, German AWMF notices (not formal recommendation) to ask targeted questions about micturition problems (e.g., urgent urgency, pollakiuria, nocturia, incontinence, urinary stream).

Both German AWMF and NICE URINARY consider the value of using urinary journal (at least 3 days). While not formulated as formal recommendation AWMF 2024 mentions completing a three-day voiding diary even in the absence of subjective symptoms. NICE URINARY formally recommends to ask people and/or their family members and carers to complete a 'fluid input/urine output chart' to record fluid intake, frequency of urination and volume of urine passed for a minimum of 3 days.

- Functional impact

NICE URINARY recommends to assess the impact of the neurological disease on factors influencing the management, such as mobility, hand and cognitive functions, social support and lifestyle.

- Physical examination

NICE URINARY recommends to undertake a general physical examination that includes blood pressure, abdominal and external genital exam, and if clinically indicated (for example, to look for evidence of pelvic floor prolapse, faecal loading or alterations in anal tone) vaginal or rectal examination.

- Neurological examination

NICE URINARY recommends to carry out a focused neurological examination, assessing cognition, mobility, hand use, lumbar/sacral nerve function.

- Urine test

According to NICE URINARY, dipstick test using an appropriately collected sample is recommended to test for the presence of blood, glucose, protein, leukocytes and nitrites. Appropriate urine samples include clean-catch midstream samples, samples taken from a freshly inserted intermittent sterile catheter and samples taken from a catheter port. **DO NOT** take samples from leg bags.

If the dipstick test result and person's symptoms suggest an infection, arrange a urine bacterial culture and antibiotic sensitivity test before starting antibiotic treatment. Treatment need not be delayed but may be adapted when results are available.

NICE URINARY warns that bacterial colonisation will be present in people using a catheter and so urine dipstick testing and bacterial culture may be unreliable for diagnosing active infection. Similarly, German AWMF also mentions (not formal recommendation) laboratory tests (urinary status, microbiology, antibiogram) if necessary.

See also below additional recommendations specifically on urinary tract infection and bacteriuria from the FR URINARY guideline.

- Measures

NICE URINARY recommends to:

- measure the post-void residual urine volume by ultrasound, preferably using a portable scanner. Consider taking further measurements on different occasions to establish how bladder emptying varies at different times and in different circumstances.
- consider measuring the urinary flow rate in people who are able to void voluntarily.

German AWMF mentions the following to diagnose NLUTD but does not formulated this as formal recommendation:

- residual urine (≥ 70 ml)
- micturition frequency (> 13 per day)
- occurrence of UTIs in the last six months and
- the presence of incontinence.
-

According to them, voided volume less than 250 ml is an indication of NLUTD in MS.

- Urodynamic investigations

NICE urinary recommends to:

- **NOT offer** urodynamic investigations (such as filling cytometry and pressure-flow studies) routinely, in case of low risk of renal complications (for example, most people with multiple sclerosis)

- offer urodynamic investigations before surgery
- offer **video**-urodynamic investigations only in case of high risk of renal complications (for example, people with spina bifida, spinal cord injury or anorectal abnormalities).

Similarly, German AWMF 2024 notices (not formal recommendation) that urodynamics is not mandatory for every patient to initiate treatment. They add that this decision can **only be made IF** the residual urine is known and a voiding diary is available.

- Referral and additional investigation

NICE URINARY recommends to:

- consider to refer for a renal ultrasound scan people with high risk of renal complications (spina bifida or spinal cord injury).
- refer for urgent investigation if there are **red flag signs**: haematuria, recurrent urinary tract infections (three or more infections in the last 6 months) , loin pain, recurrent catheter blockages (within 6 weeks of being changed), hydronephrosis or kidney stones on imaging, biochemical evidence of renal deterioration.
- refer if there are changes in urinary function that may be due to new or progressing neurological disease needing specialist investigation (for example, syringomyelia, hydrocephalus, multiple system atrophy or cauda equina syndrome).
- consider further urinary tract investigation and treatment if urinary-caused changes in neurological symptoms (for example, confusion or worsening spasticity) is suspected.

German AWMF mentions (not formal recommendation) that depending on the findings and response to treatment, further diagnostics may be performed by a urologist: uroflowmetry, urodynamics.

- Support family and carers

NICE urinary recommends to assess the impact of lower urinary tract symptoms on the person's family members and carers and consider ways of reducing any adverse impact. If it is suspected that severe stress is leading to abuse, follow local safeguarding procedures.

Treatment

German AWMF specifies that the treatment of NLUTD in MS is carried out by a **urologist** experienced in the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction or a **neuourologist**. This should be done in close cooperation with the treating neurologist (especially with regard to medication coordination). The neurologist should also be informed about current treatment options.

- Patient information and support

NICE URINARY formally recommends **to offer patients, along with their families and carers information** (including on how to access further support) **and training**. Those using bladder management systems including catheters, pads, or appliances should also

- receive training, support and review from trained healthcare professionals,
- have access to a range of products that meet their needs
- have their products reviewed, at a maximum of 2 yearly intervals.

NICE URINARY also recommends that the information and training are tailored to the person's physical condition and cognitive function to promote their active participation in care and self-management.

Healthcare professionals are also expected to follow NICE guidance on patient experience and shared decision making (NICE clinical guideline 138).

- Behavioral management

NICE URINARY formally recommends to consider behavioral management program (e.g. timed voiding, bladder retraining, habit retraining) after assessment by a trained professional and in conjunction with education for the patient and/or carers. They add to take into account that prompted voiding and habit retraining are especially useful in patients with cognitive impairment. Similarly, German AWMF proposed, but does issued this as formal recommendation, some basic interventions including:

- informing about the symptoms and possible complications, adequate and evenly distributed fluid intake, individually planned urination intervals, and no delay in urination
- urination calendar, toilet training
- intensive training and implementation of aseptic single-use catheterization
- advice on any necessary aids: pads, liners, drip guards, diapers, and external urinary diversion devices such as self-adhesive condom urinals and urinals with adhesive strips or glue

They added that structured urological rehabilitation with detailed urological diagnostics (type of neurogenic dysfunction, residual urine measurement, urosonography and urodynamics, urine and blood analysis, micturition diary, fluid balance), bladder training, pelvic floor exercises, bladder emptying training, and, if necessary, intermittent self-catheterization (ISC) training, as well as infection prophylaxis options, also lead to a significant improvement in bladder function and quality of life.

- Non pharmacological therapies

German AWMF mentions that non-pharmacological therapies include pelvic floor muscle training with or without electrical stimulation without formulating recommendation.

For stress incontinence, NICE URINARY recommends considering pelvic floor muscle training for people with lower urinary tract symptoms **due to MS** or stroke. This may be combined with biofeedback or electrical stimulation. Patients are selected **after specialist pelvic floor assessment**.

- Pharmacological treatment

To improve bladder storage NICE URINARY recommends to offer antimuscarinics to patients with spinal cord disease (e.g. spinal cord injury, MS) and overactive bladder symptoms (frequency, urgency, incontinence). In this case it is recommended to monitor residual urine if the patient is not catheterized.

NICE URINARY further recommends to take into account that antimuscarinics that cross the blood-brain barrier (e.g. oxybutynin) have the potential to cause central nervous system-related side effects (such as confusion); and that antimuscarinics may reduce bladder emptying (which may increase the risk of urinary tract infections) and precipitate or exacerbate constipation.

Similarly, in cases of symptoms of an overactive bladder, high levels of suffering, and a lack of residual urine, German AWMF recommends that a **neurologist** may initiate a trial with an antimuscarinic agent. If there is insufficient improvement or side effects, a urological consultation should be made (consensus recommendation).

In cases of treatment-resistant urge symptoms, according to German AWMF, intermittent treatment with nasal desmopressin can be initiated, strictly observing contraindications (cardiac and/or renal insufficiency) (consensus recommendation).

In cases of insufficient efficacy, side effects from, or contraindications to antimuscarinic drugs, German AWMF says without formulating this as recommendation that the use of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron is a possible second-line treatment (dose 1x50 mg/day; side effects: particularly hypertensive blood pressure, tachycardia), possibly in combination with antimuscarinic.

Note from the bibliography group: Recommendations on treatment with botulinum toxin type A injections were made by NICE URINARY. They are available in the full document (Appendix chapter 8.5.2.2) but were not included in this summary, as we have considered this treatment reserved for specialist use only.

In case of neurogenic detrusor underactivity, German AWMF states without issuing a formal recommendation that alpha-receptor blockers such as tamsulosin can be used (off-label) for women and men.

In contrast, the NICE URINARY recommends against the use of alpha-blockers for managing bladder emptying problems caused by neurological disease.

- Catheterization, neuromodulation and surgical procedures

Note from the bibliography group: Additional recommendations from German AWMF and NICE URINARY on several surgical procedures, use of urethral tape or catheterization are reported in the full length document. Similarly, discussion from German AWMF about use and efficacy of some catheterization, neuromodulation and surgical procedures are reported in the appendix documents in chapter 8.5.2.1.

As this information was considered relevant only for specialist practice, it was not included in the summary.

Urinary tract infections (UTIs)

According to AWMF 2024, UTIs in MS are always considered complicated, due to neurogenic bladder, recurrent infections, polymicrobial etiology, and immunosuppressive treatments.

FR URINARY provides specific recommendations regarding the potential impact of urinary tract infections on the risk of relapse and disability progression in patients with multiple sclerosis and concludes that urinary tract infections are not associated with an increased risk of relapse or long-term disability progression in patients with multiple sclerosis (Level C, Appropriate; Relative to strong agreement). However, febrile infections are linked to a transient worsening of disability, whereas non-febrile infections are not (expert recommendation, Appropriate strong agreement).

- Clinical symptoms and diagnosis

AWMF 2024 emphasizes that clinical symptoms may be non-specific or absent; urine culture with pathogen testing is the gold standard for diagnosis.

- Management of Symptomatic UTIs

Both the German AWMF and FR URINARY agree on the need to treat symptomatic urinary tract infections. German AWMF does not provide a formal recommendation, but notes that infections should be treated for a sufficient duration following microbiological confirmation.

FR URINARY explicitly recommends treating symptomatic bacteriuria in all MS patients, regardless of the presence of neurogenic bladder or the mode of voiding. Treatment should follow the general population guideline (Level A, Appropriate, strong agreement).

- Management of Asymptomatic Bacteriuria (colonisation)

FR URINARY **does NOT recommend** routine screening or treatment of asymptomatic bacteriuria in patients with multiple sclerosis even before treatment with immunosuppressors or when intermittent or indwelling catheters are used.

Exceptions apply

- in situations where such management is indicated for the general population (e.g. pregnancy, invasive urological procedures) (Level C, Appropriate, strong agreement)
- in cases of hypogammaglobulinemia before immunosuppressive therapy (expert recommendation, Appropriate, strong agreement)
- or prior to urodynamic studies **only** when specific infection risk factors are present (e.g. recurrent UTIs, vesico-ureteral reflux, high detrusor pressure) (Level C, Appropriate, strong agreement).

- Prevention and Prophylaxis

All three guidelines advise against the routine use of antibiotic prophylaxis in patients with MS. However, only NICE URINARY has issued a formal recommendation against routine antibiotic prophylaxis. German AWMF acknowledges the absence of a gold standard for prophylaxis and notes that the value of long-term antibiotic therapy remains controversial.

Both NICE URINARY and FR URINARY recommend considering targeted prophylaxis in selected patients with recurrent UTIs:

- For NICE urinary, this applies to individuals with a **recent history of frequent or severe** infections, after evaluating reversible causes, discussing risks and benefits with the patient, and consulting microbiology protocols. In such cases, regular reassessment is recommended.
- For FR URINARY, the use of **weekly oral cycling antibiotics** is an established approach in patients with spinal cord injury. By analogy, this strategy may apply in MS patients in case of **recurrent infections and under specialist supervision** (expert recommendation) (Appropriate, strong agreement)

FR URINARY also emphasizes that the effectiveness of alternative preventive strategies is unproven. While German AWMF highlights the frequent use of non-antibiotic approaches such as methionine, D-mannose, or cranberry preparations.

Besides, NICE URINARY also specifically addresses patients with long-term indwelling catheters. It does not recommend routine prophylactic antibiotics when changing the catheter but suggests considering prophylaxis in patients who have a history of symptomatic UTI following catheter change or who experience trauma during catheterisation.

- Monitoring and surveillance protocols

NICE URINARY recommends **NOT relying solely** on serum creatinine or eGFR to monitor renal function in patients with NLUTD. **Routine** use of plain abdominal X-rays, cystoscopy, or renal scintigraphy is **NOT** recommended as well. Instead, **high-risk patients** should receive lifelong kidney ultrasound surveillance, annually or every two years. Urodynamic testing should also be considered in these patients. When an accurate measurement of glomerular filtration rate is required NICE URINARY recommends considering **isotopic GFR**.

Risks related to urinary tract dysfunctions

NICE URINARY recommends informing patients with NLUTD and their caregivers about the increased risk of kidney complications (e.g. stones, hydronephrosis, scarring), the warning signs to watch for (such as loin pain, UTIs, or haematuria), and when to seek medical attention.

Indwelling catheters carry a higher renal risk than intermittent self-catheterisation. It is recommended to use renal imaging if upper tract disease is suspected.

NICE URINARY recommends discussing with persons with NLUTD and their carers about the higher risk of bladder stones. They should be told which symptoms mean they need to see a healthcare professional, such as recurrent infections, catheter blockages, or haematuria.

Indwelling catheters are associated with a higher risk than other bladder management options. It is recommended to refer for cystoscopy if symptoms suggest bladder stones.

NICE URINARY recommends discussing with persons with NLUTD and their carers the possible increased risk of bladder cancer, especially those with a long history of the condition and recurrent complicating factor (e.g. urinary tract infections). They should be told to watch for symptoms (especially haematuria) that mean they should see a healthcare professional.

It is recommended to arrange urgent (within 2 weeks) investigation with urinary tract imaging and cystoscopy for people with visible haematuria, increased frequency of urinary tract infections or other unexplained lower urinary tract symptoms.

Interaction between services

NICE URINARY notes that, due to the wide range of neurological conditions linked to NLUTD and the variable way in which patients' urinary tracts can be affected, it is not possible to design rigid referral pathways. Nevertheless, they add that "red flag" symptoms, signs, or test results can help guide appropriate referral.

They recommend to share specialist contact details with the person, their carers, and any non-specialist healthcare professionals involved in their care. Patient with NLUTD and/or their family members and carers should be given a list of key healthcare professionals involved, their roles, and contact details; copies of all clinical correspondence; a list of prescribed medications and equipment. This information should also be sent to the person's GP.

NICE URINARY refers healthcare professionals to the guidance on good patient experience in adult NHS services (NICE guideline 138).

In addition, NICE URINARY issues recommendations to guide the transition of care from paediatric to adult services for people with neurogenic lower urinary tract dysfunction:

- Plan a clear care pathway early, involving the person their parents and their carers.

- Involve the young person's parents and carers when preparing transfer documentation with the young person's consent
- Provide a full summary of medical history, investigations, and treatments
- Include information from the multidisciplinary team.
- Identify and plan ongoing urological services needed after transition.
- Formally transfer care to a named individual(s).

When receiving someone from paediatric to adult services:

- Review transfer documents and coordinate with other adult care teams.
- Give the person details and contacts of the adult service and key staff.
- Ensure urological care continues after transition.

NICE URINARY recommends to consider regular multidisciplinary meetings between paediatric and adult teams during the years leading up to transition and after entering adult services.

5.5.3 Bowel dysfunction

Dutch FMS and NICE 2022 do not provide recommendation on bowel dysfunction

German AWMF 2024 recommends (consensus) to actively ask about bowel dysfunction. If present, initiate a stool diary including stool consistency (which supports both diagnosis and monitoring of treatment effectiveness).

According to them, if constipation persists despite laxatives the patient should be informed about transanal irrigation as a treatment option (strong consensus).

In cases of neurogenic bowel dysfunction, the following measures should be considered (consensus):

strengths of recommendation in the table: A = must; B = should; O = can

For Constipation:

- Adequate hydration (1.5–2 L/day) (A) if necessary additionally fruit juice (B).
- High-fiber diet (B)
- Exercise, physiotherapy, standing frame, power-assisted leg trainers (A).
- Pelvic floor exercises, colonic massage, biofeedback, foot reflexology (O).
- If ineffective, transanal irrigation (B); manual evacuation (B), return-flow enema (O).
- For hard stools: Lactulose or Macrogol (caution: stools too soft) (A).
- For rectal emptying: Glycerin suppositories, if necessary enemas (B), if necessary stimulant laxatives every 3–4 days (O).
- For painful sphincter spasticity: botulinum toxin (B). **No** antispasmodics (B).

- For severe meteorism: dimethicone (B).

For Incontinence

- Individual dietary changes, no irritants such as coffee, alcohol, and carbonated drinks, gas- or bowel-stimulating foods (B).
- Avoiding excessively soft stools (caution: laxatives in cases of constipation) (A).
- Targeted, regular bowel movements, e.g., transanal irrigation (B).
- If necessary, pelvic floor exercises and/or neurostimulation (Percutaneous Tibial Nerve Stimulation -PTNS) (B).
- If necessary, adequate provision of aids: for patients who are able to walk, e.g., intraanal tampons (A).
- If necessary, loperamide after each bout of diarrhea (caution: subsequent constipation) or anticholinergics (e.g., butylscopolamine, amitriptyline) (O).

5.5.4 Pain

Both NICE 2022 and the German AWMF issue formal recommendations on the management of pain in people with MS, while the Dutch FMS guideline does not.

They both recognize that pain in people with MS is heterogeneous and may arise from various causes, including neuropathic, musculoskeletal, and treatment-related pain. However, only NICE 2022 issues a formal recommendation to assess and investigate the cause of pain in order to provide targeted treatment.

While they both highlight the negative impact of pain on quality of life, NICE 2022 explicitly recommends being mindful of the mental health impact and refers to existing guidance on depression in the context of chronic illness.

German AWMF formulates recommendations for the management of neuropathic pain, spasticity-related pain, and headaches in MS.

- For neuropathic pain, it refers to the WHO stepwise pain management scheme, the National Care Guideline for Non-Specific Low Back Pain, and the DGN Guideline on chronic neuropathic pain (strong consensus).
- Musculoskeletal pain management is recommended (strong consensus) according to the chapter on spasticity treatment within the AWMF guideline (not detailed in the current document).
- Headaches management in MS should be based on the AWMF DGN guidelines on migraine and tension-type headache treatment (strong consensus).

Although this is not a formal recommendation, German AWMF notes that non-pharmacological treatment should be considered part of the overall therapeutic strategy.

NICE 2022 recommends treating neuropathic pain and referring individuals to pain services, in line with its guideline on neuropathic pain in adults. It also highlights the high prevalence of musculoskeletal pain in MS, often secondary to immobility, spasticity, or posture-related issues and recommends assessment and targeted treatment with reference chapters on mobility problems and spasticity (not detailed in the current document) and NICE's guideline on low back pain and sciatica in over 16s.

5.5.5 Fatigue

Assessment of fatigue

All three guidelines acknowledge the importance of identifying the nature and potential causes of fatigue in people with MS, although their approaches differ in scope and depth.

Dutch FMS recommends distinguishing between primary and secondary fatigue.

German AWMF (consensus) also recommends assessing fatigue symptoms and their impact.

Only NICE 2022 recommends asking people with MS whether they experience fatigue, sudden tiredness, or changes in energy levels that affect daily life, and not assuming that fatigue is always caused by MS.

While both Dutch FMS and NICE 2022 provide formal recommendations for a comprehensive assessment of potential contributing factors to fatigue in MS, German AWMF also highlights, without issuing a formal recommendation, that a detailed symptom description is essential to rule out secondary fatigue. Relevant factors include:

- Sleep disorders
- Medication side effects
- Comorbidities: anemia, thyroid dysfunction
- MS symptoms: pain, spasticity, bladder dysfunction
- Loss of fitness
- Over- or underexertion
- Infections
- Depression and anxiety
- Cognitive problems

NICE 2022 and German AWMF (although not formal) further recommends managing (or refer for management) these other possible causes of fatigue.

In addition, NICE 2022 issues a recommendation asking to explain patients that MS-related fatigue may be triggered by heat or by biological, physical, or emotional stress. The German AWMF mentions heat as well, though without a formal recommendation.

German AWMF also notes that fatigue may occur as a prodromal symptom of MS, appear early in the disease course or as an isolated symptom, and is independent of physical disability.

Both Dutch FMS and German AWMF recommends the use of standardized questionnaires, but only Dutch FMS provides structured guidance recommending choosing questionnaires based on the aspect of fatigue and the time period to be determined:

- FSS: fatigue severity and frequency
- MFIS: physical, cognitive, and psychosocial functioning
- CIS20R: subjective fatigue, motivation, activity level, concentration.

The use of multiple questionnaires in parallel can be considered.

German AWMF also recommends that a neuropsychological examination with attention intensity testing should be attempted for objectification.

Nonpharmacological interventions

Although all three guidelines recommend offering non-pharmacological interventions to manage primary fatigue (Dutch FMS), disabling fatigue (German AWMF), or fatigue more generally (NICE 2022), they differ in the specific interventions they support.

Dutch FMS recommends discussing CBT and physical training as treatment options for MS-related fatigue. Patients should be informed about the nature and burden of these interventions, and their effect should be evaluated after 3 to 4 months. The possibility of maintaining long-term benefits should also be addressed during and after the intervention.

Conversely, the Dutch FMS recommends **not using** energy management or multidisciplinary rehabilitation to treat MS-related fatigue. The principles of energy management may be discussed only if the patient raises questions about daily activity planning.

Concerning the evaluation of the evidence, Dutch FMS concludes that:

- CBT and physical training appear to have a clinically relevant effect on fatigue symptoms. Although the data are limited and not always conclusive, CBT likely carries a low absolute risk, and physical training appears relatively safe.
- Energy management and multidisciplinary outpatient rehabilitation do not appear to have a clinically relevant effect on fatigue symptoms. It is not possible to draw conclusions about adverse events related to multidisciplinary rehabilitation, while the absolute risk of adverse events associated with energy management is probably low.

German AWMF recommends offering non-pharmacological interventions such as energy management training, CBT, mindfulness training, and, when possible, attention training should be offered, possibly with the help of a digital health application (DiGA: elevida©). Patients should also be informed about the positive effects of physical activity (strength and endurance training) and cooling measures.

NICE 2022 recommends offering people with MS and fatigue a personalised discussion to support self-management, which may include goal setting, energy conservation, lifestyle review (diet and exercise), and stress management techniques such as mindfulness and CBT. It is also recommended:

- advising that aerobic, resistance, and balance exercises (e.g. yoga, pilates) may help manage fatigue;
- considering vestibular rehabilitation for fatigue or mobility issues associated with balance problems;
- considering supervised exercise program with moderate progressive resistance and aerobic training treat people with MS who have mobility problems or fatigue,
- If multiple interventions are suitable, offering treatment based on patient preference and whether the activity can be continued after the program ends,
- not offering hyperbaric oxygen therapy.

NICE 2022 also notes (not formal recommendation) that a fatigue diary may be a useful tool in the management of fatigue.

Dietary interventions

All three guidelines recon that there is no or insufficient evidence. However, German AWMF decides to not formulate any recommendation for a specific diet, while Dutch FMS formally recommends against using dietary intervention to treat MS-related fatigue. NICE 2022 rather formally recommends to explain people that there is no evidence that a specific diet will improve fatigue in people with MS, but that a healthy diet will benefit their general health.

Pharmacological treatment

Only NICE 2022 provides formal recommendations regarding diverse pharmacological treatments for MS-related fatigue. The Dutch FMS issues formal recommendations for non-pharmacological interventions, but does evaluate the efficacy and safety of several pharmacological treatments.

German AWMF only makes a brief recommendation, specifying that antidepressants (particularly SSRIs) may be used in cases of depressive mood, but not for fatigue alone.

Concerning the evidence evaluation of the pharmacological efficacy **Dutch FMS** concludes that:

- alfacalcidol and retinyl palmitate appear to have a beneficial effect on fatigue symptoms. However, adverse event data are insufficient to confirm safety of retinyl palmitate. For alfacalcidol, it is uncertain whether it causes headaches or dizziness.
- the effects of acetyl-L-carnitine, amantadine, and acetylsalicylic acid (aspirin) on MS-related fatigue are uncertain. No conclusions can be drawn about safety of acetyl-L-carnitine and amantadine. For aspirin, it also remains unclear whether it causes nausea or epigastric pain.
- american ginseng and modafinil do not have a clinically relevant effect on fatigue symptoms in MS patients. Safety data are also insufficient to draw conclusions for ginseng. It is uncertain whether modafinil causes nausea and restlessness.

NICE 2022 recommends:

- discussing with the person with MS whether a medicine to treat fatigue may be an option, explaining the potential benefits, risks, and safety concerns;
- if the person wishes to try a medicine, referring to a specialist for full discussion of the treatment options;
- using shared decision-making to choose whether to initiate pharmacological treatment and which option would be most appropriate, considering the individual's needs, preferences, and the risk–benefit profile.
- Medicines that may be considered include:
 - **amantadine**: follow BNF dosage guidelines
 - **modafinil** except in people who are pregnant or planning pregnancy
 - Follow **MHRA safety advice** regarding monitoring (including cardiovascular monitoring before and during treatment), caution for use, and pregnancy precautions (including the use effective contraception and explaining that **modafinil may reduce the effectiveness of steroidal contraceptives**).
 - Use the **lowest effective dose**.
 - **selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)**
 - Use the lowest recommended dose for licensed indications.
 - Follow NICE guidance on prescribing medicines associated with dependence or withdrawal symptoms.
- To **not use** vitamin B12 injections to treat fatigue in people with MS.

NICE 2022 further recommends to regularly review treatment to assess effectiveness, safety, and acceptability, adjust the dose as needed, and decide whether to continue or stop treatment. The frequency of review should be agreed with the person, taking into account the medicine used, the need of dose adjustments, and person's preference.

Collaboration between prescribers

While NICE specifies that if a person with MS wishes to try a medicine for fatigue, they should be referred to a specialist. NICE also recommends that, once a person is on a stable dose,

prescriptions may be continued by another prescriber under a shared-care agreement with the specialist.

5.6 Managing MS across the life course: focus on specific patient groups

5.6.1 Managing MS in children and adolescents

None of the selected guidelines provide recommendations about the management of MS in children and adolescents.

The German AWMF 2024 guideline mentions that the diagnosis and treatment follow the principles and recommendations for adults and refers to a specialist guideline for pediatric multiple sclerosis for details. (out of scope)

Note from the bibliography group: For recommendations on vaccination strategy in children with MS, see chapter 5.4 “Vaccination considerations with MS Treatment”.

5.6.2 MS and family planning

for the topic MS and family planning, an additional guideline was consulted: **FR MS Pregnancy 2022*

MS and family planning

The French MS Pregnancy guideline states that **pregnancy is not contraindicated** in women with MS.

All guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022, FR MS Pregnancy 2022) emphasize the importance of **proactively discussing reproductive plans** early (soon after diagnosis and particularly when starting DMT).

The FR MS Pregnancy guideline recommends to **consider the pregnancy plan** of women with MS **when choosing a disease-modifying treatment**.

The NICE guideline emphasizes to make sure the patient understands that they should discuss this with their healthcare provider **as soon as they are planning** to become pregnant, **especially if treated with DMT**.

The NICE guideline recommends to offer the opportunity to **speak with a healthcare professional with knowledge of MS**.

NICE provides examples of topics or information to discuss:

“For example, this may include discussing the following:

- *that fertility is not affected by MS*
- *that pregnancy can be well managed in people with MS*
- *the risk of the child developing MS*

- *taking vitamin D and folic acid supplements before and during pregnancy*
- *possible changes to medicine use before and during pregnancy*
- *that pregnancy does not increase the risk of disease progression*
- *that relapses may decrease during pregnancy and may increase 3 to 6 months after childbirth before returning to pre-pregnancy rates*
- *that birth options and pain relief choices available (including epidurals) should not be affected by MS*
- *that breastfeeding is safe unless the person with MS is taking certain disease-modifying treatments*
- *support that may be available with caring for and supporting children. “*

NICE recommends to **proactively discuss caring for a child** and the possible impact of MS symptoms, such as fatigue, and how these could be managed.

Three guidelines (Dutch FMS, German AWMF and FR MS Pregnancy) recommend **planning pregnancy during a stable phase** of the disease. FR MS Pregnancy specifies that planning a pregnancy during a disease inactivity of at least 12 months should be favoured.

Both the Dutch and German guideline recommend **making a management plan preconceptionally** if on DMT, together with the treating **neurologist and gynaecologist**. This plan should involve discussing the risks of temporarily stopping DMT, and planning the restart of DMT after birth. The FR MS Pregnancy guideline recommends that the **neurologist** discusses adjustment of essential and symptomatic treatments, discussion of other disease management, and update of vaccinations.

The Dutch FMS guideline recommends to consider involving a **revalidation physician** for advice regarding functional problems during pregnancy and postpartum.

Referral and specialist care during pregnancy

The FR MS Pregnancy guideline recommends to carry out the **obstetric follow-up recommended for the general population** in women with MS, with at least one **neurological consultation** dedicated to the interactions between pregnancy and MS during the pregnancy.

In women with MS and disability, The FR MS Pregnancy guideline recommends to organize **multidisciplinary care** adapted to the disability from the start of the pregnancy.

The Dutch FMS guideline provides **specific referral criteria** for when to involve specialist care (**gynaecologist**). Referral to the second line is advised when:

- The woman requests it,
- The patient continues disease-modifying therapy during pregnancy,
- Physical impairments might interfere with labor or delivery,
- Symptomatic medications may pose risks during pregnancy,

- Or for any other reason that suggests specialist monitoring is appropriate.

The FR MS Pregnancy guideline recommends to **NOT** perform **routine MRI** during pregnancy, but it **can be performed if warranted**. If gadolinium is essential, its administration is possible during pregnancy regardless of the term, avoiding linear gadolinium salts.

MS relapses during pregnancy

The Dutch FMS, French MS Pregnancy and German AWMF guidelines support the use of **high-dose corticosteroids** during pregnancy when clinically indicated.

Both agree the **severity of the attack** must be weighed against **fetal risk of treatment**.

The German AWMF guideline makes a distinction between relapse **after the first trimester**, after which high-dose corticosteroids can be initiated as a standard practice, and relapse **in the first trimester**, when both the German AWMF and the French MS Pregnancy guideline recommend that high-dose corticosteroids be used only in exceptional cases and after explicit explanation of the specific risk.

The Dutch FMS guideline offers the possibility of giving dexamethasone (instead of methylprednisolone), only in consultation with the gynaecologist.

The German AWMF and the French MS Pregnancy guidelines recommends to consider immunoadsorption or plasmapheresis in case of severe refractory relapse or contraindication to corticoids.

The French MS Pregnancy guideline recommends to NOT USE IV immunoglobulins to treat relapse.

Other pharmacological treatments and pregnancy

The French MS Pregnancy guideline makes several statements regarding other pharmacological treatments and pregnancy in women with MS:

- The recommendations regarding **antenatal vitamin supplementation** for the **general population** apply to women with MS
- A table with recommendations and precautions regarding the use of **DMTs** (and gadolinium) during conception, pregnancy and breastfeeding is provided, but out of scope of this document.
- It is recommended NOT to administer preventive treatment for postpartum relapses.
- If they have been stopped, **early resumption of disease-modifying treatments after childbirth** is recommended in women with MS.

Delivery modalities, analgesia/anaesthesia in MS

The French MS Pregnancy guideline recommends that women with MS should **receive the same care and delivery modalities as the general population**, in particular regarding:

- Referral to a particular level of maternity department
- Planned induction of labor
- Indications for caesarean delivery
- Postpartum perineal rehabilitation
- Analgesia/anesthesia procedures for childbirth

Breastfeeding and MS

The French MS Pregnancy guideline states that **breastfeeding is not contraindicated** in women with MS.

In women who are **not treated with DMT**:

The German AWMF guideline recommends to support exclusive breastfeeding.

In women who are treated with DMT:

The Dutch FMS guideline recommends an individualized decision taking into account the **benefits of breastfeeding for the child** against the **risks of delaying DMT or drug transfer through breastmilk**. The French MS Pregnancy guideline recommends discussing breastfeeding and when to resume DMTs during a consultation with the neurologist, taking into account **the patient's choice and disease activity**.

The Dutch FMS and French MS Pregnancy guidelines provide a table with recommendations on the use of individual drugs during breastfeeding. (out of scope)

The German AWMF guideline recommends evaluating the **indication for resuming DMT** postpartum based on disease activity before and during pregnancy.

The German AWMF guideline provides specific recommendations on the use of some individual drugs during breastfeeding:

- Beta-interferons and glatiramer acetate may be used after risk-benefit assessment.
- Monoclonal antibodies can be used in high disease activity, preferably starting 1–2 weeks postpartum.

MS relapse treatment during breastfeeding

The German AWMF and French MS Pregnancy guideline recommend to treat relapses with **high-dose corticoids** in women who breastfeed. The French MS Pregnancy guideline recommends to **wait 4 hours** after treatment to resume breastfeeding.

According to the French MS Pregnancy guideline, the use of immunoadsorption or plasmapheresis in lactating women is possible in case of severe relapse that does not respond to methylprednisolone.

Vaccination and pregnancy

The French MS Pregnancy guideline makes several recommendations concerning vaccination before pregnancy, during pregnancy and after delivery, and concerning the vaccination of neonates.

Note from the bibliography group: For recommendations on vaccination strategy in pregnant women with MS, see chapter 5.4 “Vaccination considerations with MS Treatment”.

MS and Fertility treatment

The Dutch FMS guideline recommends to inform the patient that there is **no reason to withhold IVF** if needed. The French MS Pregnancy guideline states that assisted reproductive technology can be offered to women with MS and recommends to **inform about the increased risk of relapse** in the weeks following the procedure.

The French MS Pregnancy guideline recommends to favour assisted reproductive technology **after at least 12 months of clinical and radiological inactivity of MS**, with or without disease-modifying treatment.

The French MS Pregnancy guideline states that all assisted reproductive technologies can be offered to women with MS, with no limit to the number of attempts because of the diagnosis of MS itself.

The French MS Pregnancy guideline recommends to discuss the planning of these procedures during a consultation with the **neurologist, in coordination with the assisted reproduction specialist**.

The German AWMF and French MS Pregnancy guidelines recommend **to continue DMT during fertility treatments** (taking into account disease activity and specific contra-indications). The French MS Pregnancy guideline adds to continue DMTs at least during the first trimester of pregnancy.

5.6.3 Employment and Work Disability Considerations

Only the Dutch FMS 2023 guideline makes recommendations regarding employment and work disability in patients with MS.

The guideline emphasizes the importance of **proactive monitoring** to support continued employment among people with MS. **Throughout the disease course**, healthcare professionals should **actively inquire** about:

- The person's current work situation,
- Presence of **cognitive difficulties**,
- **Fatigue**,
- Progressive **functional limitations**, and
- Any concerns related to work or job retention.

The guideline recommends that patients at higher risk of early work disability, such as those who are **older, female**, or have a **lower educational level**, should be monitored more closely.

If any of the above issues are identified, the guideline recommends following the relevant recommendations on managing cognitive problems, fatigue, and functional decline.

***Note from the bibliography group:** only the recommendations on fatigue were summarized in this report, as managing cognitive problems and functional decline were considered out of scope.*

The guideline recommends to **refer** patients early to an **occupational physician** if there are any concerns about work participation, even in the absence of sick leave.

If an occupational physician is not available, referral to a **vocational rehabilitation service** should be considered.

5.6.4 Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities

***Note from the bibliography group:** Although formulated as separate jury questions, older age and cardiovascular comorbidities are grouped here because none of the reviewed guidelines address cardiovascular comorbidities as a distinct category. However, cardiovascular risk is sometimes considered implicitly within recommendations for older adults with MS.*

All three guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022) take a different approach formulating recommendations for older people with MS.

The Dutch FMS guideline focuses on the **long-term treatment with DMT** (in relapsing remitting MS, secondary progressive MS and primary progressive MS).

It provides specific criteria for considering **first-line DMT discontinuation in rrMS**, including **age over 45 or 55 years**, the absence of relapses and radiological disease activity for at least five years and no EDSS progression.

These recommendations are based on the observation that inflammatory disease activity decreases with increasing age and that older individuals may be more vulnerable to adverse effects of DMT.

The German AWMF guideline focuses on **late-onset MS** (typically defined as MS with onset after the age of 50). It emphasizes the importance of **differential diagnosis**, particularly in individuals with vascular risk factors.

The guideline states that **DMT should not be withheld solely on the basis of older age** in patients with active MS. However, it recommends that **when starting DMT** in individuals older than 55 years, closer **monitoring for tolerability, risks and adverse effects** is necessary due to immunosenescence and altered pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Additionally, it highlights the need to **identify and treat cardiovascular comorbidities** that are more prevalent in this population.

The NICE 2022 guideline focuses on **advanced MS**, which is defined not by age but by the progressive burden of disease and increasing disability. It recommends providing tailored support, including information about mobility aids, social services, and advance care planning, and emphasizes the importance of addressing emotional well-being, functional capacity, and palliative needs.

Note from the bibliography group: For recommendations on vaccination strategy in elderly people with MS, see chapter 5.4 “Vaccination considerations with MS Treatment”.

5.7 The Role of Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation in MS Care

Exercise

All three guidelines (Dutch FMS, German AWMF and NICE) encourage regular exercise for people with MS, underlining its beneficial effects on health and disease management.

- Dutch FMS

Recommendation 1

Ask regularly during consultations about physical activity, the patient's motivation to be active, and any barriers they may face.

Explain the positive effects of physical activity on health.

Encourage the patient to start or continue engaging in physical activity.

Recommendation 2

Consider referring patients with MS who are unable to maintain an active lifestyle independently for support in starting and maintaining a physical activity program.

Inform the patient that:

- exercise does not negatively affect the progression of MS;
- physical activity can temporarily worsen existing symptoms, which may increase the risk of injury or falling;
- continued physical activity is necessary to maintain its positive effects.

Evaluate the patient's approach to physical activity and discuss the importance of performing it in a responsible and safe manner. Ensure that physical activity becomes a sustained part of the patient's routine.

-German AWMF 2024

Recommendation C1 (strong consensus): From the time of diagnosis, every person with MS should be informed about the benefits of strength and endurance training as well as current recommendations for physical activity. Up to EDSS 7.0, the WHO recommends a minimum of 75 minutes of intensive or 150 minutes of moderate endurance training per week. Ideally, fitness status should be assessed regularly. The level of physical activity should be regularly assessed to provide motivational support.

-NICE

Recommendation. Help the person with MS continue to exercise, for example, by referring them to a physiotherapist with expertise in MS or to exercise referral schemes.

Encourage people with MS to exercise. Advise them that regular exercise may have beneficial effects on their MS and does not have any harmful effects on their MS.

Nutrition

All three guidelines recognize the relevance of a balanced diet for general health, though their emphasis varies: the Dutch FMS and German AWMF explicitly promote healthy eating, while NICE supports this only indirectly by advising against ineffective dietary treatments. Each guideline recommends some form of vitamin D assessment or intervention, though with differing aims and thresholds. The importance of patient education and referral is acknowledged (Dutch FMS, German

AWMF). Finally, the guidelines advise caution regarding unproven dietary approaches, such as the Wahls and Jelinek diets (Dutch FMS) or omega-3/omega-6 supplementation (NICE).

-Dutch FMS

Recommendation

Advise the patient to follow the guidelines for healthy eating. Refer them to the following webpage:

<https://www.voedingscentrum.nl/nl/gezond-eten-met-de-schijf-van-vijf.aspx>

Vitamin D

Check the patient's vitamin D status at the start of treatment or guidance. Supplement with vitamin D3 (5600 IU/week) if the vitamin D level is below 75 nmol/L. Reassess the status after 3 to 6 months. Increase the dose to 2000–4000 IU/day if levels remain insufficient.

Discuss the negative consequences of vitamin D deficiency.

Wahls and Jelinek

If the patient expresses interest in following the Wahls or Jelinek diets (or other diets), discuss the potential adverse effects. Consider referring the patient to a dietitian.

-German AWMF 2024

Recommendation C2 (strong consensus): MS patients should be advised to follow a balanced diet according to current nutritional standards and a diet that is preventively effective in terms of cardiovascular health. This diet should be based on the current food-related recommendations of the German Nutrition Society (DGE). Nutritional counseling should be prescribed if necessary to support the change of unhealthy eating habits.

Recommendation C3 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of overweight, obesity, and cardiovascular risks. Patients should be informed about the options for treating obesity.

Recommendation C4 (strong consensus): Vitamin D levels should be checked in patients with multiple sclerosis. If a deficiency exists, it should be corrected, ideally through daily or weekly drug supplementation.

Recommendation C5 (strong consensus): Even in patients with multiple sclerosis and vitamin D levels within the normal range, further vitamin D supplementation to the high-normal range of 50-125 nmol/L can be considered. In this case, the patient should be informed that a positive effect of this treatment has not been proven. Long-term daily intake via supplements should not exceed 4,000 IU (< 100 µg).

Recommendation C6 (strong consensus): Ultra-high-dose vitamin D therapies should not be administered, as a health risk cannot be ruled out.

-NICE

Recommendation. Do not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS.

Recommendation. Do not offer omega-3 or omega-6 fatty acid compounds to treat MS. Explain that there is no evidence that they affect relapse frequency or progression of MS.

Other lifestyle factors

Other lifestyle factors than exercise and nutrition are mentioned here. Both AWMF and NICE address smoking as a significant, modifiable risk factor in MS. Beyond smoking, the German AWMF also

includes two additional lifestyle considerations: bone health and osteoporosis, and stress and psychological well-being.

-German AWMF 2024

Recommendation C7 (consensus): In MS patients, bone density measurements should be performed from menopause onwards in women and from age 50 onwards in men for the early detection of osteoporosis, especially in cases of longer disease duration, higher EDSS, and a lifetime dose of steroid equivalents of > 15g. Depending on the findings, osteological consultation, lifestyle modification, and drug therapy should then be initiated.

Recommendation C8 (Consensus): The importance of stress factors should be repeatedly addressed with people with MS, and access to individually tailored counseling and therapy services should be provided.

Recommendation C9 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of smoking and passive smoking. Patients should also be informed about specific options (e.g., "smoke-free" from the Federal Center for Health Education, including web-based group training) and approved digital health apps (e.g., "Non-Smoker Heroes") for smoking cessation.

-NICE

Recommendation. Advise people with MS not to smoke and explain that it will increase the progression of disability. (See NICE's guideline on tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence.)

Rehabilitation

As part of the broader non-pharmacological approach to MS, the Dutch FMS guideline presents rehabilitation as a goal-oriented, multidisciplinary process tailored to the individual's functional limitations, personal goals, and life context. Rehabilitation should be considered when people with MS experience limitations in activity or participation, with the scope of care adapted to the complexity of these limitations and the patient's social situation and preferences. Coordination across disciplines—such as physiotherapy, occupational therapy, and rehabilitation medicine—is recommended. The guideline addresses rehabilitation targets including fatigue, physical fitness, gait disturbances, and arm and hand function.

Participation restrictions - Recommendation

Multidisciplinary rehabilitation is recommended for people with MS who experience difficulties with activities and participation. Treatment goals should preferably be coordinated among the different professionals involved.

The scope and complexity of the activity and participation limitations—as well as the patient's social situation, preferences, and personal goals—determine the appropriate setting and intensity of the rehabilitation program.

In cases of limited mobility, exercise therapy is preferably provided under the supervision of a physiotherapist.

Fatigue - Recommendation

Determine whether the fatigue in MS is primary or secondary.

Discuss with the patient the use of cognitive behavioral therapy or physical training as treatment options for MS-related fatigue. Inform the patient about the content and demands of the proposed interventions. Evaluate the effectiveness of the chosen treatment after 3 to 4 months.

During and after completion of the selected intervention, pay attention to maintaining its effects in the long term.

Do not use dietary interventions, energy management strategies, or multidisciplinary rehabilitation to treat MS-related fatigue. Consider applying energy management principles only if the patient specifically asks for guidance on how to distribute activities throughout the day.

Treatment of Physical Fitness – Recommendation

It is recommended that patients with MS, within their physical capabilities, strive to maintain good physical fitness due to its positive effects on overall health.

Patients with limited physical capacity should be supported in finding (adapted) opportunities for physical activity. Such options are available for a large proportion of people with MS.

Physical activity is also recommended as a tool to achieve disease-related goals, such as reducing spasticity, re-establishing physical boundaries and body awareness, alleviating perceived fatigue, and enhancing self-confidence.

When developing a physical activity program, the following factors should be considered: gradual progression, avoiding peak exertion, alternating between periods of effort and rest, and managing heat intolerance by ensuring body heat can dissipate and the environment is not too warm. It is likely that people with MS benefit more from frequent, shorter bouts of activity rather than one longer session at submaximal intensity.

If the person does not experience any issues during physical activity, regular evaluation is not immediately necessary. However, if problems do arise, the frequency of evaluations should be increased.

Gait disturbances

Recommendation 1

Regular exercise programs as an intervention to reduce gait problems can be safely prescribed following proper information and instruction.

Inform the patient about the possibility of temporary worsening of pre-existing symptoms and how to manage them.

Inform the patient that reduced muscle strength or impaired sensation may affect stability and thus the safety of training.

Encourage continuation of healthy physical activity after completion of rehabilitation. See the module [Leefstijl - Beweging](#).

Recommendation 2

Consider treating **gait impairments** with progressive strength training and/or combined exercise interventions.

Consider improving **walking speed** through strength training or whole-body vibration.

Consider improving **reduced functional exercise capacity** with ergometer training and Pilates.

Consider improving **balance** with balance training, strength training, hippotherapy, or Pilates.

Treatment of dysarthria

The recommendation advises involving physiotherapists and occupational therapists as needed to support the patient in a multidisciplinary treatment plan.

Arm and hand function

Recommendation 1

Preferably refer patients with MS who have arm and hand complaints to a therapist (occupational therapist and/or physiotherapist), and/or a physician (rehabilitation specialist, geriatric specialist, and/or neurologist) who is familiar with central neurological disorders and preferably knowledgeable about treatment options for arm/hand problems in patients with MS.

Consider collaborating with specialized MS centers or MS networks where MS-specific expertise is not available.

Recommendation 2

Perform diagnostics to determine the following aspects:

- The neurological impairments (motor, sensory, coordination);
- The impact of these impairments on daily life (functioning, participation);
- Secondary consequences (e.g., disuse, deconditioning, contracture formation) of MS.

Based on the findings, initiate treatment:

- Physical sensorimotor training and/or training focused on the functional use of the arm/hand in daily activities, for example to address disuse and deconditioning;
- Prevention, for example regarding contracture formation and preservation of function;
- Compensation for experienced hand function problems, such as enabling activities that cannot be trained.

Recommendation 3

Aim for a tailored progressive program with a high dosage (duration, frequency, sessions, intensity [number of repetitions]) to build function or, where not possible, maintain function.

Consider offering arm exercises multiple times per week, provided the patient can tolerate the dosage.

6 Additional safety information from other sources

6.1 Corticoids (Treatment of exacerbations)

6.1.1 Contraindications

- Do not use in untreated systemic infections (tuberculosis and other bacterial infections; viral (e.g. herpes), parasitic or mycotic infections), except as adjuvant therapy in life-threatening infections and in patients with adrenal insufficiency.(1)

6.1.2 Adverse events

In the case of systemic administration, adverse effects are frequent and sometimes serious, especially when physiological daily doses (20 to 30 mg hydrocortisone or equivalent) are exceeded for prolonged periods.(1)

Short courses at high dosage for emergencies appear to cause fewer adverse effects than prolonged courses with lower doses.(2)

- Fluid retention, sometimes responsible for oedema, hypertension and congestive heart failure; the severity of these effects depends on the mineralocorticoid activity of the substance used, potassium loss with muscle weakness, arrhythmias(1) and the possibility of hypokalaemic alkalosis.(2)
- Disturbances of electrolyte balance are common with the naturally occurring corticosteroids, such as cortisone and hydrocortisone, but are less frequent with many synthetic glucocorticoids, which have little or no mineralocorticoid activity. (2)
- Cushing's syndrome with weight gain, moon face, acne, skin atrophy and fragility, stretch marks and muscle atrophy. Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression.(1)
- Myopathy, especially in children and the elderly, and in the case of high doses.(1)
- Hyperglycaemia, sometimes with the onset of diabetes or an increased need for insulin.(1) Increased appetite is often reported. (2)
- Osteoporosis with possible fractures, especially in the case of prolonged treatment with daily doses equivalent to at least 7.5 mg of prednisolone; bone loss is greatest during the first six months of treatment. Cataract, glaucoma à angle ouvert.(1)
- Increased susceptibility to all kinds of infection, including septicaemia(2). Reduced resistance to infections, especially *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* and viral infections; in addition, clinical symptoms of infection may be masked(1) by the anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of glucocorticoids. The increased severity of varicella and measles may lead to a fatal outcome in non-immune patients receiving systemic corticosteroid therapy. (2)
- Secondary adrenal insufficiency(1)
- Rarely: aseptic osteonecrosis, particularly of the femoral head, tendon rupture.(1)
- Other adverse effects include menstrual irregularities, amenorrhoea, hyperhidrosis, benign intracranial hypertension, acute pancreatitis, and avascular necrosis of bone. (2)
- An increase in the coagulability of the blood may lead to thromboembolic complications. (2)
- Peptic ulceration has been reported but reviews of the literature do not always agree that corticosteroids are responsible for an increased incidence. (2)

With prolonged use of oral corticosteroids, depending on the dose, duration of treatment and patient characteristics: (14);(15)

- fractures (especially vertebral and femoral neck fractures),
- muscle wasting,
- increased glycaemia,
- increased blood pressure,
- heart failure,
- open-angle glaucoma,
- cataracts,
- mental disorders
- and increased susceptibility to infections.

Rapid intravenous injection of massive doses of corticosteroids may sometimes cause cardiovascular collapse and injections should therefore be given slowly or by infusion. (2)

6.1.3 Interactions

- Increased risk of tendon rupture due to quinolones.
- Increased risk of gastrointestinal ulceration due to NSAIDs.
- Increased effect of vitamin K antagonists when combined with high-dose corticosteroids.
- Increased risk of bleeding when combined with low molecular weight heparins.
- Disturbance of glycaemic control achieved by antidiabetic drugs.
- Increased risk of hypokalaemia when combined with other drugs that cause hypokalaemia (e.g. diuretics that increase potassium loss).
- Corticosteroids (except beclometasone) are substrates of CYP3A4, with an increased risk of systemic effects when combined with strong CYP3A4 inhibitors. Dexamethasone, methylprednisolone and prednisone are also P-gp substrates. (1)

Oral corticosteroids: increased risk of gastrointestinal bleeding when combined with direct oral anticoagulants.(1)

6.1.4 Particular precautions

- Given the adverse effects of corticosteroids, doses should be kept as low as possible and the duration of treatment as short as possible.(1)
- Caution is especially advised in patients with obesity, diabetes, osteoporosis, severe hypertension, heart failure, peptic ulcer disease, psychiatric history and in patients at risk of infection. The same applies to patients concomitantly taking a low-molecular-weight heparin or a direct oral anticoagulant.(1)
- In patients without osteoporosis when corticosteroid therapy is started, there is no consensus regarding follow-up with bone densitometry nor preventive treatment with bisphosphonates. (14);(15)
- Non-pharmacological preventive measures (physical activity, avoidance of smoking and alcohol, diet/UV exposure for calcium and vitamin D) and pharmacological measures (calcium-vitamin D), usually recommended to slow bone loss, have not been shown to be beneficial in preventing fractures. (14);(15)

- PPIs for the prevention of corticosteroid-related peptic ulcers are rarely justified. The risk of ulcers associated with corticosteroid therapy is low, and prolonged use of PPIs can have adverse effects, including an increased risk of fractures. However, they are recommended for patients at risk, such as those receiving NSAIDs at the same time. (14);(15)

Before starting corticosteroid therapy scheduled for more than 3 weeks,

it is useful to: (14);(15)

- Identify situations where there is an increased risk of adverse effects from corticosteroid therapy. This mainly concerns the presence of risk factors for osteoporotic fracture, diabetes, heart failure, cardiovascular accidents, glaucoma and psychological disorders.
- Review any medications taken by the patient that are likely to interact with corticosteroid therapy.
- Review vaccinations and plan for any useful live attenuated vaccines (see chapter 5.4 on vaccinations)

During treatment scheduled for more than 3 weeks,

the following are suggested(14);(15):

- healthy lifestyle measures: sufficient physical exercise, avoidance of smoking and alcohol, a balanced diet rich in calcium and protein, and avoidance of severe calorie restrictions. There is evidence of the benefits of physical exercise in maintaining muscle strength and bone density in patients on prolonged corticosteroid therapy.
- clinical and biological monitoring from the start of treatment and periodically thereafter (e.g. monitoring of blood pressure and weight, ophthalmological examination at least every 6 to 12 months if there is a risk of chronic glaucoma, monitoring of glycaemia and kalaemia, etc.).
- do not vaccinate with live attenuated vaccines, carry out seasonal vaccinations (influenza, covid 19 and pneumococcus), and check basic vaccinations (see chapter 5.4)

After

- corticosteroid treatment lasting more than 3 weeks, or
- high doses for more than 1 week (≥ 32 mg methylprednisolone or equivalent/day) or
- repeated treatment (> 3 courses/year),

secondary adrenal insufficiency may occur. This is particularly the case when treatment is stopped, but can also occur months later, in a stressful situation (infection, trauma or surgery). Insufficiency is generally reversible, but may persist for several months. Educating patients about this risk is useful and important. A gradual reduction in dose may be necessary (see Dosage section). Temporary resumption (or increase) of the corticosteroid dose may also be necessary in the event of stress or surgery.(1)

6.1.5 Specific population

6.1.5.1 Pregnancy

- If justified, corticosteroids can be used during pregnancy. Predniso(lo)ne and hydrocortisone are preferable during pregnancy, as the foetus has little exposure to them.(1)
- A slight risk of cleft palate cannot be excluded, although most studies do not show an increased risk.(1)
- Intrauterine growth retardation in the event of prolonged use, especially at high doses.
- Adrenal insufficiency in newborns whose mothers have been treated during pregnancy with high doses of corticosteroids.(1)
- In women with adrenal insufficiency or congenital adrenal hyperplasia, existing treatment with corticosteroids should certainly be continued during pregnancy.(1)
- If there is a risk of premature delivery, corticosteroids are introduced to stimulate lung maturation in the foetus. Future parents should be informed of the risk of serious infections and advised to be vigilant during the first year of life.(1)

6.1.5.2 Children

Children may be at increased risk of some adverse effects; (2)

- Statural growth arrest in the event of prolonged use in children(1)
- Myopathy, especially in children and the elderly, and in the event of high doses.(1)

6.1.5.3 Elderly

Elderly patients are generally more vulnerable to the side-effects of corticosteroids, especially if they have multiple medications and comorbidities (in particular heart failure and fluid retention, peptic ulcer disease, myopathy, osteoporosis, cataracts, glaucoma and susceptibility to infections). (1)

As with younger patients, the use of corticosteroids should be carefully assessed on the basis of the individual benefit-risk balance and should be limited in time. (1)

6.1.5.4 Patients with CV comorbidities

- Care should be taken in patients with severe hypertension or heart failure. The same applies to patients concomitantly taking a low-molecular-weight heparin or a direct oral anticoagulant. (1)
- Patients taking a vitamin K antagonist should have their INR monitored when corticosteroid treatment is started or stopped. (1)

6.1.6 Implication for vaccination

6.1.6.1 Impacts of exacerbations on vaccination

There is no evidence that vaccinations are a trigger for the aggravation of chronic immune diseases or exacerbations. Where possible, the CSS advises against vaccinations during the acute phase of an exacerbation, as a precautionary measure.(16); (17)

6.1.6.2 Implication of corticotherapy on vaccination

Since corticosteroids increase the risk of infection, seasonal vaccination against influenza, pneumococcus and COVID-19 is recommended. However, live vaccines are contraindicated in patients treated with corticosteroids. In anticipation of prolonged systemic treatment, it may be

useful to ensure that the patient is immunized against varicella, and to propose vaccination where appropriate. (1)

Before starting corticosteroid therapy scheduled for more than 3 weeks(14);(15)

- Review vaccinations, in particular varicella immune status (also in the patient's close contacts), as this infection can sometimes be severe in immunocompromised patients. (14);(15)
- Schedule any useful live attenuated vaccinations several weeks before starting corticosteroid therapy. (14);(15)
- •where possible, carry out vaccination with non-live vaccines at least 2 weeks before the start of immunosuppressive treatment. (1)

During treatment scheduled for more than 3 weeks, (14);(15)

There is a risk of a reduced immune response. (1)

The following are suggested(14);(15):

- do not vaccinate with live attenuated vaccines (wait at least 3 months after the end of corticosteroid therapy).

The “Conseil Supérieur de la Santé” in its opinion 9158 of September 2019 on the vaccination of immunodeficient or chronically ill children and/or adults recommends a delay of 1 month before giving a live vaccine to patients exposed to high-dose corticosteroid therapy (more than 14 days of treatment at a dose of prednisone or equivalent > 1mg/kg/d (in children) and > 20 mg/d in adults).

- proceed with seasonal vaccination (influenza, covid 19 and pneumococcus), and check basic vaccination (DTP).

6.1.6.3 Implication of vaccination for particular population exposed to corticoids (mars 2021)

Vaccination of infants exposed in utero

With dexamethasone, the data do not indicate immunosuppression in neonates: these drugs will therefore not influence the vaccine response in infants. (14);(15)

6.2 Disease-Modifying Therapies

6.2.1 General information

6.2.1.1 Adverse events

Treatment is personalised according to certain individual parameters (co-morbidities, desire for pregnancy, etc.) or parameters specific to the disease (prognostic factors, etc.), and according to the side effects that the patient is prepared to accept. (1)

With most treatments, side effects are frequent and sometimes very serious, and there is an increased risk of infections.(1)

Alemtuzumab, cladribine, fingolimod, natalizumab and mitoxantrone are alternative treatments for RRMS. The risk of serious adverse events is greater than with first-line treatments. (1)

Ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab and siponimod are also alternative treatments. Their exact role is not yet clear. (1)

First-line treatments:

- interferons β -1a and β -1b
- glatiramer acetate
- teriflunomide
- dimethyl fumarate
- ozanimod and ponesimod

6.2.1.2 Specific population

6.2.1.2.1 Pregnancy

- The safety of these drugs during pregnancy is generally poorly documented. Some drugs are contraindicated or not recommended from the 3rd trimester onwards, while for others there is limited but reassuring data. (1)

See the SPC to find out how long contraception should be continued after stopping a contraindicated drug. (1)

- To date, there is no evidence of a teratogenic effect with monoclonal antibodies (they do not cross the placental barrier during the first trimester), but many drugs have not been sufficiently documented in pregnant women (16);(17)
- Transplacental passage of monoclonal antibodies increases progressively from the 2nd trimester of pregnancy. If these drugs are used during this period, they are still present for some time in the plasma of the newborn, which entails a risk of immunosuppression. (1)

If treatment has been continued beyond the 22nd week of pregnancy, vaccination of the infant with a live vaccine should be postponed until after 6 months of age (for infliximab, until after 1 year of age) BCFI/CBIP, #4}

6.2.1.2.2 Breast-feeding

- For several drugs, there is little or no data on safety in humans. (1)
- For a number of drugs, it is stated that harmful effects cannot be excluded in children exposed via breast milk (e.g. teriflunomide). (1)

6.2.1.3 Implication for vaccination

6.2.1.3.1 Impacts of exacerbations on vaccination

There is no evidence that vaccinations are a trigger for the aggravation of chronic immune diseases or exacerbations. Where possible, the CSS advises against vaccinations during the acute phase of an exacerbation, as a precautionary measure. (16);(17)

6.2.1.3.2 Vaccination of patients on immunosuppressive therapy

See also the « Conseil Supérieur de la Santé »'s advice ([Avis 9158, 2019](#)). (11)

- The advisory gives recommendations on which vaccines are (strongly) recommended or contraindicated in these conditions, the most appropriate vaccination period, the most appropriate vaccination schedule and the possible need for serological monitoring.
- The decision to vaccinate these patients, and all the details involved, is often a matter for the specialist.
- The CSS recommends that the vaccination status of immunodeficient and chronically ill patients should be checked at least once a year in consultation between the specialist and the GP(16);(17)
- If possible, carry out vaccinations before the start of immunosuppression:
 - For live vaccines, at least 4 weeks before
 - For non-live vaccines, at least 2 weeks before. (1)
- Vaccination with live vaccines is contraindicated in patients undergoing immunosuppression(1), due to the risk of replication of the vaccine virus, with a risk of invasive infection(16);(17).
- Vaccination with non-live vaccines is safe, but the immune response may be reduced (weaker immune response, shorter duration of protection and/or slower onset of protection). (1)

However, it is assumed that even with partially reduced vaccine efficacy, vaccination remains associated with benefit in this vulnerable patient population. When vaccination takes place during treatment, the immune response is probably less affected if a first dose of vaccine has already been administered prior to immunosuppression. (16);(17)

At the time of publication of the HSC opinion, COVID-19 was not yet available. A few vaccines against COVID-19 have since become available. Experience with COVID-19 vaccines in immunocompromised patients is not sufficient to determine their safety and efficacy profile. Since mRNA vaccines are non-live vaccines and the viral vector vaccine is non-replicative, it is assumed that immunocompromised patients can be vaccinated safely. However, the immune response may be reduced. It is therefore preferable here too to administer vaccines at least two weeks before the start of immunosuppressive treatment (16);(17)

- There is no consensus on the need for serological monitoring after vaccination of immunodeficient patients. The CSS recommends monitoring antibody titres after the following vaccinations: hepatitis B vaccination, yellow fever vaccination and, in certain cases, rabies vaccination as 'post-exposure prophylaxis'. (11)

After stopping immunosuppressive drugs:

- wait several weeks, or even several months, before vaccinating with live vaccines. (1)

This time interval varies from one drug to another and depends on the half-life of the drug and the duration of the immunosuppressive effect (see the table in CSS Advice 9158, 2019) ([Avis 9158, 2019](#))(11). This immunosuppressive effect may still be present even if the drug is no longer detectable in the blood (16);(17)

- Inactivated vaccines can be administered immediately after stopping treatment. (1)

If the patient plans to travel (even in the future):

It is important to refer the patient in good time to a vaccination centre to plan the necessary vaccinations, especially as regards vaccination against yellow fever (which uses a live vaccine). (16);(17)

Vaccination of infants exposed in utero to biological agents (16);(17)

- There are still many uncertainties about the effects, in terms of safety and immune response, of biological agents, and in particular monoclonal antibodies, on the infant's developing immune system, and for many of these agents, experience in pregnant women is very limited.
- It is also known that some of these agents can circulate in the child for several months after birth.
- If the administration of the biological agent has been interrupted before the 22nd week of pregnancy, all vaccines (inactivated and live vaccines) can be administered according to the usual vaccination calendar.
- if the biological agent was continued after the 22nd week of pregnancy, vaccination with live vaccines should be postponed until after 6 months of age. Inactivated vaccines can be administered according to the usual vaccination calendar
- When live vaccines are administered during the first few months of life to infants who have been exposed in utero to monoclonal antibodies, it should be borne in mind that these vaccines may cause serious infections.
- Any vaccine administered (live or non-live) may be less effective in these infants.

Vaccination of children breastfed by mothers treated with monoclonal antibodies (16);(17)

- Few monoclonal antibodies pass into breast milk, and the small quantities that do are destroyed in the digestive tract of the breastfed child. Breast-fed children whose mothers are treated with such agents (e.g. TNF inhibitors, interleukin antagonists) can therefore be vaccinated with inactivated and live vaccines according to the usual vaccination calendar.

Measures if people in the immediate environment or close contacts of the immunodeficient patient have received live vaccines (16);(17)

The following precautions should be followed to avoid the risk of transmission of the vaccine virus to the immunodeficient patient:

- o For measles-mumps-rubella vaccines, varicella vaccine and live shingles vaccine: contact with the immunodeficient patient should only be avoided if a rash occurs after vaccination, until the rash has disappeared; there are no other precautions to be taken.
- o For rotavirus vaccines: the immunodeficient patient should avoid all contact with the faeces of the vaccinated infant until 4 weeks after vaccination.

6.2.2 Interferons (β -1a and β -1b)

6.2.2.1 Contraindications

- Severe depression or suicidal ideation.
- For interferon beta-1b, also severe hepatic impairment (RCP). (1)

6.2.2.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Haematological disorders; rare: thrombotic microangiopathy (sometimes fatal). (1)
- Hyperkalaemia and increased urea; rare: nephrotic syndrome (even after several years of treatment). (1)
- Flu-like syndrome(1), infection(2).
- Skin rashes, hypersudation, alopecia. (1)
- Gastrointestinal disorders. (1)
- Headache, spasticity, hypoesthesia. (1)
- Musculoskeletal pain(1). In addition transient episodes of hypertonia and/or severe muscular weakness may occur at any time during treatment. (2)
- Thyroid disorders. (1)
- Psychiatric disorders (depression, insomnia). (1)
- Hepatotoxicity. (1)
- Injection site reactions. (1)
- Menstrual irregularities have been associated with interferon beta use. (2)
- On injection, transient neurological symptoms that may mimic an exacerbation of multiple sclerosis have been reported. (2)

6.2.2.3 Particular precautions

- Beware of suicidal ideation or behaviour. (1)
- Beware of early clinical signs of thrombotic microangiopathy: thrombocytopenia, new-onset hypertension, fever, neurological symptoms (e.g. paresis or confusion) and impaired renal function. (1)
- Regular monitoring for early signs or symptoms of nephrotic syndrome, such as oedema, proteinuria and impaired renal function. (1)
- Caution in the presence of cardiac pathology. (1)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4

6.2.2.4 Specific population

6.2.2.4.1 Pregnancy

Use is probably safe during the first trimester. Experience with exposure during the second and third trimester is very limited. (1)

6.2.2.4.2 Breast-feeding

Use is probably safe. (1)

6.2.3 Glatiramer acetate

6.2.3.1 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Increased risk of infections(1)
- Immediate post-injection reactions are common with glatiramer acetate and include chest pain, palpitations or tachycardia, dyspnoea, throat constriction, urticaria, flushing (vasodilatation), and anxiety. (2)
- Rare incidents of skin lipoatrophy and necrosis. (1)
- Severe (systemic) hypersensitivity reactions. Potentially fatal anaphylactic reactions may occur, even months or years after the start of treatment. (1)
- Liver disorders. Rare cases of serious liver damage a few days or a few years after the start of treatment. (1)
- Other common adverse effects include asthenia, nausea, vomiting, constipation, rash, arthralgia, back pain, and dizziness. Convulsions and anaphylactoid reactions have been reported rarely. (2)

6.2.3.2 Particular precautions

- The initial symptoms of anaphylaxis may resemble those of a post-injection reaction, which may delay their recognition. (1)
- Caution should be exercised in patients with pre-existing cardiac disease (in the context of cardiac symptoms during hypersensitivity reactions). (1)
- Renal function must be monitored in accordance with the prescribing information for patients with renal insufficiency (theoretical risk of immune complex deposition in the renal glomeruli). (1)

6.2.3.3 Specific population

6.2.3.3.1 Pregnancy

Limited but reassuring data. (1)

6.2.3.3.2 Breast-feeding

Use if probably safe. (1)

6.2.4 Teriflunomide

The benefit/risk balance of teriflunomide is unfavourable given its serious, sometimes fatal, side effects and its uncertain clinical efficacy. (1)

6.2.4.1 Contraindications

- Pregnancy and breast-feeding. (1)
- Severe hepatic impairment (SPC). (1)

6.2.4.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Increased risk of infections. (1)
- Haematological disorders, hepatotoxicity, gastrointestinal disorders (including diarrhoea, nausea). (1)
- Hypertension, hair loss, rare: severe skin reactions. (1)
- Peripheral neuropathy. (1)
- Respiratory problems (including interstitial lung disease, rare). (1)
- Hyperkalaemia has also been reported in patients given teriflunomide. (2)

6.2.4.3 Interactions

- Reduces the effect of vitamin K antagonists. (1)
- Acceleration of teriflunomide excretion by colestyramine, which may be useful in cases of toxicity or desire for pregnancy. (1)
- Teriflunomide is an inducer of CYP1A2(1)

6.2.4.4 Particular precautions

Screening for latent tuberculosis (anamnestic signs, tuberculin skin test or IGRA test and chest X-ray) must be carried out before treatment is initiated. If screening is positive, latent tuberculosis must be treated for 6 months. (1)

- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4

6.2.4.5 Specific population

6.2.4.5.1 Pregnancy

- Teriflunomide is contraindicated during pregnancy due to a possible risk of teratogenicity. (1)
- Reliable contraception must be used during treatment and for up to 2 years after it has been discontinued. (1)
- Even before the desire to become pregnant, plasma concentrations of teriflunomide must be less than 0.02 mg/l, measured on 2 consecutive occasions at least 14 days apart. (1)

6.2.4.5.2 Breast-feeding

- Teriflunomide is contraindicated during breast-feeding. (1)

6.2.5 Dimethyl fumarate

6.2.5.1 Contraindications

- Pregnancy. (1)
- Lactation(1)
- Severe gastrointestinal disorders. (1)
- Severe hepatic impairment (RCP). (1)

6.2.5.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Increased risk of infections. (1)
- Reactivation of latent viruses, e.g. herpes zoster and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (1)
- Skin flush, flushing, skin reactions, burning sensation. (1)
- Gastrointestinal disorders, lymphopenia, liver function disorders. (1)
- Kidney disorders. (1)
- Raised hepatic transaminases and proteinuria may occur with the fumarates, and hepatic and renal function should be assessed before starting, and then every 3 to 12 months throughout therapy as needed. (2)
- Anaphylactic reactions. (1)
- Hair loss (18); (19)

6.2.5.3 Specific population

6.2.5.3.1 Pregnancy

- Dimethyl fumarate is contraindicated during pregnancy. (1)

6.2.5.3.2 Breast-feeding

- It is not possible to make a statement about the safety of using these preparations during breastfeeding (no or insufficient information available). (1)

6.2.6 Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators (ozanimod, ponesimod, fingolimod, siponimod)

According to the SPC, ozanimod and ponesimod can only be used in patients with active disease of RRMS.

6.2.6.1 Contraindications

- Pregnancy. (1)
- Active infection. (1)
- Congenital or acquired immunodeficiency. (1)
- Active malignant diseases. (1)
- Severe hepatic impairment (RCP).
- Severe cardiovascular events in the previous 6 months (e.g. infarction, stroke, heart failure).
- Cardiac conduction disorder (e.g. atrioventricular block); risk factors for QT interval prolongation. (1)

Fingolimod: also severe cardiac rhythm disorder. (1)

Ponesimod: also moderate hepatic impairment (RCP).

Siponimod: also peanut or soy allergy; slow metabolizers of CYP2C9; history of progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis(1)

6.2.6.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Increased susceptibility to infections. (1)
- Reactivation of latent viruses, e.g. herpes infections and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (1)
- Increased risk of cancer (especially skin cancer). (1)
- Hematological disorders (especially lymphopenia); liver function disorders. (1)
- Macular edema, peripheral edema, convulsions. (1)
- Back pain, (2)
- Cough, (2)
- Hypertension; early bradycardia and atrioventricular block; rare reversible posterior encephalopathy syndrome. (1)
Reduction in heart rate occurs within one hour of starting fingolimod treatment; the effect is usually maximal within 6 hours, followed by recovery and a second decrease within 24 hours. Similar reductions in heart rate occur after subsequent doses but are usually of smaller magnitude, and with continued fingolimod treatment the heart rate generally returns to baseline levels within one month. Most patients are asymptomatic, but hypotension, dizziness, fatigue, palpitations, and chest pain may occur in some. (2)

Fingolimod: also diarrhea, depression, migraine, dyspnea, eczema, alopecia, pruritus, increased triglyceridemia, acute liver failure(1)

Ponesimod: also depression, insomnia, anxiety, vertigo, hypoesthesia, migraine, dyspnea, dyspepsia, musculo-articular pain, elevated cholesterol and CRP, abnormal respiratory function tests. (1)

Siponimod: also diarrhea, musculo-articular pain, abnormal respiratory function tests. (1)

Ozanimod: also abnormal respiratory function tests. (1)

6.2.6.3 Interactions

- Caution is advised in the case of concomitant use of certain antiarrhythmics, bradycardiac drugs and QT-interval prolongers. (1)

Fingolimod:

- CYP3A4 substrate. (1)

Ozanimod:

- CYP2C8 substrate. (1)
- Avoid concomitant use of BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) and MAO-B (monoamine oxidase type B) inhibitors. (1)

Siponimod:

- CYP2C9 and CYP3A4 substrate(1)
- The risk of interactions also depends on the patient's CYP2C9 genotype (see RCP).

6.2.6.4 *Particular precautions*

Parameters to be monitored before and/or during treatment include :

- CYP2C9 genotyping (for siponimod),
- pregnancy test,
- varicella virus antibodies,
- ophthalmological examination,
- ECG,
- skin examination,
- blood pressure. (1)

Pour plus de détails, voir le RCP.

On treatment discontinuation: risk of severe exacerbation of multiple sclerosis. It may take several weeks for the lymphocyte count to return to normal. (1)

Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4

6.2.6.5 *Specific population*

6.2.6.5.1 *Pregnancy*

- Use during pregnancy is contraindicated due to the possible teratogenic risk. (1)
- Reliable contraception is necessary during and after treatment:
 - fingolimod: up to 2 months after treatment,
 - ozanimod: up to 3 months after treatment,
 - ponesimod: up to 1 week after treatment,
 - siponimod: up to 10 days after treatment. (1)

6.2.6.5.2 *Breast-feeding*

There are limited data in humans. Use during breastfeeding is not recommended.

6.2.7 Anti CD-20 monoclonal antibodies (ocrelizumab, ofatumumab et ublituximab)

6.2.7.1 Contraindications

- Active infection (including hepatitis B). (1)
- Severe immune deficiency. (1)
- Active malignant disease. (1)

6.2.7.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Increased risk of infections. (1)
- Reactivation of latent viruses, e.g. progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and hepatitis B. (1)
- Infusion or injection-related reactions. (1)

Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension, bronchospasm, and cardiac adverse effects. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur. (2)

6.2.7.3 Particular precautions

All patients should be screened for hepatitis B prior to treatment. (1)

Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4

6.2.7.4 Specific population

6.2.7.4.1 Pregnancy

- Very few data in humans: avoid during pregnancy. (1)
- Reliable contraception is necessary during and after treatment:
 - ocrelizumab, up to 12 months after treatment;
 - ofatumumab, up to 6 months after treatment;
 - ublituximab, up to 4 months after treatment. (1)

6.2.7.4.2 Infants born from mothers treated with ofatumumab

Vaccination of infants born to mothers treated with ofatumumab during pregnancy: consultation between the neurologist and vaccinator is necessary. (1)

6.2.7.4.3 Breast-feeding

It is not possible to make a statement about the safety of using these preparations during breastfeeding (no or insufficient information available). (1)

6.2.8 Natalizumab

6.2.8.1 Contraindications

- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (1)
- Patients at increased risk of opportunistic infections, including immunocompromised patients. (1)
- Combination with other disease-modifying therapies. (1)
- Progressive malignancies (except basal cell carcinoma of the skin). (1)

6.2.8.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Hematologic disorders, increased risk of infections, hepatotoxicity. (1)
- Reactivation of latent viruses, e.g., herpes infections and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The risk of PML appears to increase with treatment duration, particularly over 2 years. (1)
- Rare cases of acute retinal necrosis caused by herpes viruses(1). Life-threatening and fatal cases of herpes encephalitis and meningitis have been reported with natalizumab. (2)
- Gastrointestinal disorders, dyspnea, arthralgia, pruritus, rash, urticaria(1), headache, dizziness, gastrointestinal disturbances, arthralgia, and fatigue.
- Hepatotoxicity, including liver failure requiring transplantation, has been reported and treatment should be stopped if there is evidence of jaundice or other significant liver injury. (2)
- Infusion-related reactions; hypersensitivity reactions. (1)

Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension, bronchospasm, and cardiac adverse effects. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur(2)

6.2.8.3 Particular precautions

- Patient materials containing important safety information regarding progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) are available. (1)
- If symptoms of acute retinal necrosis, such as decreased visual acuity, redness, and eye pain, occur, the patient should be referred to a specialist. (1)
- Beware of symptoms of thrombocytopenia. (1)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4

6.2.8.4 Specific population

6.2.8.4.1 Pregnancy

Use during pregnancy: limited but reassuring data. (1)

6.2.8.4.2 Infants born from mothers treated with natalizumab

If the mother has been exposed for most of her pregnancy, it is not recommended to vaccinate her child with a live vaccine before the age of one. (1)

6.2.8.4.3 Breast-feeding

It is not possible to make a statement about the safety of using natalizumab during breastfeeding (no or insufficient information available).

6.2.9 Alemtuzumab

6.2.9.1 Contraindications

- HIV infection. (1)
- Active infection. (1)
- Uncontrolled hypertension. (1)
- History of stroke, angina, or myocardial infarction. (1)
- Coagulopathy, use of antiplatelet or anticoagulant therapy. (1)
- Other associated autoimmune diseases, other than MS. (1)

6.2.9.2 Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (1)

- Reactivation of latent viruses, which can lead to progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), reactivation of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. (1)
- Hematologic disorders. (1)
- Infusion-related reactions, usually 1-3 days after infusion: hemorrhagic stroke, myocardial infarction, myocardial ischemia, thrombocytopenia, and pulmonary alveolar hemorrhage. (1)

Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension, bronchospasm, and cardiac adverse effects. (2)

- Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur. (2)
- Autoimmune diseases: immune thrombocytopenic purpura, thyroid disorders, nephropathy, hepatitis, hemophagocytic lymphohistiocytosis (up to 4 years after treatment), pneumonitis (up to 1 month after infusion), cholecystitis (up to 2 months after infusion). (1)
- Severe cardiovascular reactions (including myocardial infarction, stroke). (1)
- Anxiety, depression, paraesthesia, tremor, eye disorders, vertigo, cough, oropharyngeal pain, abdominal pain, vomiting, diarrhoea, myalgia, arthralgia, back pain, pain in extremities, and menstruation disorders. Lymphopenia occurs in most patients given alemtuzumab and may be severe and profound; recovery of lymphocyte counts may take 6 months or longer after stopping treatment. (2)
- Serious, sometimes fatal, auto-immune disorders have been reported with alemtuzumab. These include thrombocytopenia, neutropenia, and other cytopenias, immune thrombocytopenic purpura, thyroid disorders, hepatitis, nephropathies, and haemophagocytic lymphohistiocytosis. Stroke, myocardial infarction, pulmonary alveolar haemorrhage, and tears in the lining of arteries in the head and neck (cervicocephalic dissection) have occurred and may be fatal. Alemtuzumab may increase the risk of acute acalculous cholecystitis. In common with other immunomodulating therapies, alemtuzumab may increase the risk of malignancies including thyroid cancer, melanoma, and lymphoproliferative disorders. (2)

6.2.9.3 Particular precautions

- Screening for latent tuberculosis (anamnesic signs, tuberculin skin test or IGRA test and chest X-ray) should be carried out before treatment is initiated. If screening is positive, latent tuberculosis must be treated for 6 months. (1)
- In women: annual screening for human papillomavirus. (1)

- Screening for hepatitis B and hepatitis C is sometimes recommended prior to initiation of treatment. (1)
- Dietary advice to prevent listeriosis is important: avoid raw meat, unpasteurised dairy products and soft cheese. (1)
- Monitor laboratory tests and clinical symptoms to detect the appearance of new autoimmune pathologies. (1)
- Inform the patient of the possibility of late reactions and complications (see adverse reactions). (1)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4
- Unprotected patients should be vaccinated against shingles prior to treatment. (1)

6.2.9.4 *Specific population*

6.2.9.4.1 Pregnancy

- It is not possible to make a statement about the safety of using alemtuzumab during pregnancy (no or insufficient information available). (1)
- Reliable contraception is necessary during treatment and for 4 months afterward. (1)

6.2.9.4.2 Breast-feeding

- It is not possible to make a statement about the safety of using alemtuzumab during breastfeeding (no or insufficient information available). (1)

6.2.9.4.3 Infants born from mothers treated with alemtuzumab

- If the mother has been exposed for most of her pregnancy, it is not recommended to vaccinate her child with a live vaccine before the age of one year. (1)

6.2.10 Cladribine

6.2.10.1 Contraindications

- HIV infection. (1)
- Active infection. (1)
- Immunodeficiency, immunosuppression. (1)
- Progressive malignant disease. (1)
- Moderate or severe renal impairment. (1)
- Pregnancy and breastfeeding. (1)

6.2.10.2 Adverse events

- Increased risk of infections (e.g., herpes zoster). (1)
- Possible increased risk of cancer. (1)
- Blood disorders (lymphopenia). (1)
- Hepatotoxicity, risk of serious liver damage (20); (21)
- Hypersensitivity reactions. (1)
- Skin rashes, alopecia. (1)

When used orally for the treatment of multiple sclerosis, the most clinically significant adverse effects reported with cladribine were lymphopenia and herpes zoster; other common adverse effects include alopecia and rash(2)

6.2.10.3 Particular precautions

- Before initiating treatment: screening for tuberculosis and hepatitis B and C. A baseline MRI should also be performed, the SPC specifies. (1)
- Pregnancy should be ruled out before initiating treatment. (1)
- Advise patients to follow cancer screening recommendations. (1)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 5.4
- Shingles vaccination is recommended before treatment in non-immune patients. (1)
- Cladribine should not be initiated within 4 to 6 weeks of receiving a live vaccine. Live vaccines should not be administered during and after treatment until the white blood cell count has returned to normal. (1)

6.2.10.4 Specific population

6.2.10.4.1 Pregnancy

- Cladribine is contraindicated during pregnancy. (1)
- Contraception is recommended for women during treatment and for up to 6 months afterward. (1)
- **Men** must use a condom during treatment and for up to 6 months afterward. (1)

6.2.10.4.2 Breast-feeding

- Breastfeeding is contraindicated during treatment and up to 1 week after the last dose of cladribine. (1)

6.2.11 Mitoxantrone

6.2.11.1 *Contra indication*

- Pregnancy and breastfeeding. (1)
- Severe heart failure; recent myocardial infarction; severe arrhythmias. (1)

6.2.11.2 *Adverse events*

- Significant cardiotoxicity can occur up to several years after treatment discontinuation and is generally irreversible. Cardiotoxicity depends, among other things, on the total cumulative dose. (1)
- Stomatitis, esophagitis. (1)
- High fever within 24 hours of administration. (1)
- Significant tissue necrosis in the event of extravasation (antidote: dexrazoxane). (1)
- Nail dystrophy and onycholysis can occur. (2)
- Blue coloration of the sclera(1) (which can also occur after extravasation) (2)and urine(1).
- Elevation in liver enzyme values may occur; there are occasional reports of severe hepatic impairment in patients with leukaemia, in whom doses are generally higher and adverse effects of mitoxantrone may be more frequent and severe. (2)
- Treatment with mitoxantrone, either alone or with other antineoplastics and/or radiotherapy, has been associated with an increased risk of development of secondary acute myeloid leukaemia(2)

6.2.11.3 *Particular precautions*

- Regular monitoring of cardiac ejection fraction is necessary. (1)
All patients should be assessed for cardiac signs and symptoms. (2)
The risk of symptomatic congestive heart failure is higher after a cumulative dose of 140 mg/m², multiple sclerosis patients should not receive a total cumulative dose greater than this. (2)
- Care is also required in patients with hepatic impairment. (2)
- Regular blood counts should be performed during treatment. (2)

6.2.11.4 *Specific population*

6.2.11.4.1 Patients with CV comorbidities

Multiple sclerosis patients with a baseline LVEF below the lower limit of normal should not be treated with mitoxantrone. (2)

7 References

1. BCFI/CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium/Répertoire Commenté des Médicaments. Available from: <https://wwwbcfibe.nl/chapters> (accessed on [01/06/2025]).
2. Brayfield A, Cadart C. Martindale: The Complete Drug Reference [online]. Available from: <http://www.medicinescomplete.com/> (accessed on [01/05/2025]).
3. Specialisten FM. Multiple Sclerose (MS). Available from: https://richtlijndatabasen.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/startpagina_addendum_multiple_sclerosehtml 2023.
4. Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. Multiple sclerosis 2023;29: 904-25.
5. AWMF. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline [v 8.0]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-050> 2024.
6. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. Multiple sclerosis 2023;29: 11-36.
7. Donzé C, Papeix C, Lebrun-Frenay C. Urinary tract infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. Revue neurologique 2020;176: 804-22.
8. NICE. Multiple sclerosis in adults: management (NG220). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220> 2022.
9. NICE. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (CG148). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg148> 2012 [last updated 2023].
10. Federation TMSI. Atlas of MS - 3rd edition. Available from: <https://atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms> 2020.
11. Council SH. Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults (No. 9158). Available from: <https://www.hgr-cssbe.nl/advies/9158/ic-patienten-en-vaccinatie> (accessed on [30/07/2025]) 2019.
12. Gezondheidsraad H. VACCINATIE TEGEN HERPES ZOSTER (HGR NR. 9684). Available from: <https://www.hgr-cssbe/en/report/9684/vaccination-against-herpes-zoster> (accessed on [31/08/2025]) 2022.
13. Santé CsdI. VACCINATION CONTRE L'HERPÈS ZOSTER (CSS N°9684). Available from: <https://www.hgr-cssbe/en/report/9684/vaccination-against-herpes-zoster> (accessed on [31/08/2025]) 2022.
14. BCFI/CBIP. Langdurige behandeling met orale corticosteroïden: hoe complicaties vermijden? Folia Pharmacotherapeutica februari 2024.
15. BCFI/CBIP. Corticothérapie orale prolongée : comment éviter les complications ? Folia Pharmacotherapeutica février 2024.
16. BCFI/CBIP. Vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten: aandachtspunten. Folia Pharmacotherapeutica maart 2021.
17. BCFI/CBIP. Vaccination des patients immunodéficients: à quoi faut-il faire attention ? Folia Pharmacotherapeutica mars 2021.
18. BCFI/CBIP. Le point sur le diméthyle fumarate (Skilarence®), 5 ans après sa commercialisation. Folia Pharmacotherapeutica juillet 2024.
19. BCFI/CBIP. Dimethylfumaraat (Skilarence®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering. Folia Pharmacotherapeutica juli 2024.
20. BCFI/CBIP. Le point sur la cladribine (Mavenclad®), 5 ans après sa commercialisation. Folia Pharmacotherapeutica août 2024.
21. BCFI/CBIP. Cladribine (Mavenclad®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering. Folia Pharmacotherapeutica augustus 2024.

8 APPENDIX

Recommendations and information from guidelines

8.1 Role of primary care in MS

8.1.1 NICE 2022

8.1.1.1 *Coordination of care*

Offer the person with MS an appropriate single point of contact with knowledge of MS services to coordinate care and help them access services.

Care for people with MS using a coordinated multidisciplinary approach. Involve professionals who can best meet the needs of the person with MS and who have expertise in managing MS including:

- MS nurses
- consultant neurologists
- physiotherapists with expertise in MS and occupational therapists
- speech and language therapists, psychologists, dietitians, social care, continence specialists and specialist neuropharmacists or specialist MS pharmacists
- consultants in rehabilitation medicine
- primary healthcare team.

8.1.1.2 *Providing information and support*

Information and support at the time of diagnosis

The consultant neurologist should ensure that people with MS, and with their agreement their family members or carers, are offered oral and written information at the time of diagnosis. This should include, but not be limited to, information about:

- what MS is
- treatments, including disease-modifying therapies
- symptom management
- how support groups, local services, social services and national charities are organised and how to get in touch with them
- online resources
- legal requirements such as notifying the Driver and Vehicle Licensing Agency (DVLA; see the DVLA webpage on multiple sclerosis and driving) and legal rights including social care, employment rights and benefits.

Discuss with the person with MS and their family members or carers whether they have social care needs and if so refer them to social services for assessment. Ensure the needs of children of people with MS are addressed.

Offer the person with MS a face-to-face follow-up appointment with a healthcare professional with expertise in MS to take place within 6 weeks of diagnosis.

Ongoing information and support

Explain to people with MS that they should have a comprehensive review of their care at least once a year and what this should cover (see the section on comprehensive review). Advise them to ask their healthcare professional for a review if it has not taken place.

Review information, support and social care needs regularly. Continue to offer information and support to people with MS or their family members or carers even if this has been declined previously.

Ensure people with MS and their family members or carers have a management plan that includes who to contact if their symptoms change significantly.

Explain to people with MS that the possible causes of symptom changes include:

- another illness such as an infection
- further relapse
- change of disease status (for example progression).

Talk to people with MS and their family members or carers about the possibility that the condition might lead to cognitive problems.

Provide ongoing information and support tailored to the person's changing needs or circumstances, for example, when planning to have children, if their MS is changing to a more progressive phase or as their MS becomes more advanced.

Explain to carers (including young carers) about their right to a carer's assessment and tell them about other sources of information and support that may be available.

Information and support for people planning to have children or who are pregnant

See "MS and family planning"

Information and support for people as MS becomes more advanced, including those approaching the end of their life

See "Managing MS in Older People"

8.1.1.3 Comprehensive review

Ensure all people with MS have a comprehensive review of all aspects of their care at least once a year.

Ensure the comprehensive review is carried out by healthcare professionals with expertise in MS and its complications. Involve different healthcare professionals with expertise in specific areas of the review if needed.

Tailor the comprehensive review to the needs of the person with MS assessing:

MS symptoms:

- mobility and balance including falls
- need for mobility aids including wheelchair assessment
- use of arms and hands
- muscle spasms and stiffness
- tremor
- bladder, bowel and sexual function (see NICE's guidelines on urinary incontinence in neurological disease and faecal incontinence in adults)
- sensory symptoms and pain
- speech and swallowing (see NICE's guideline on nutrition support for adults)
- vision
- cognitive symptoms
- fatigue
- depression and anxiety (see NICE's guidelines on depression in adults with a chronic physical health problem and generalised anxiety disorder and panic disorder in adults)
- sleep
- respiratory function.

MS disease course:

- evidence of progression
- evidence of active disease
- relapses in past year
- eligibility for disease-modifying treatments (see the section on other treatments)
- the nature and extent of disability (which should be documented).

General health:

- weight
- smoking, alcohol and recreational drugs
- exercise
- access to routine health screening and contraception
- care of other chronic conditions.

Social activity and participation:

- family and social circumstances
- driving and access to transport
- employment (for example, the need for vocational support or rehabilitation)

— access to daily activities and leisure.

Care and carers:

- personal care needs
- social care needs
- access to adaptations and equipment at home.

Refer any issues identified during the comprehensive review of the person with MS to members of the MS multidisciplinary team and other appropriate teams so that they can be managed.

Ensure people with MS are offered a medicines review in line with NICE's guidelines on medicines adherence and medicines optimisation.

Ensure people with MS have their bone health regularly assessed and reviewed in line with NICE's guideline on osteoporosis.

Ensure people with MS and severely reduced mobility are regularly assessed and reviewed for risk of contractures (shortening of tendons, muscles or ligaments that limits joint movement).

Check people with MS and severely reduced mobility at every contact for areas at risk of pressure ulcers (see NICE's guideline on pressure ulcers).

Discuss the care provided by carers and care workers as part of the person's care plan. Ensure that carers (including young carers) know about their right to a carer's assessment (see NICE's guideline on supporting adult carers for recommendations on identifying, assessing and meeting the caring, physical and mental health needs of families and carers and the Young Carers [Needs Assessment] Regulations 2015).

Refer people with MS to palliative care services for symptom control and for end of life care when appropriate.

8.1.2 Dutch FMS 2023

Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?

Aanbeveling

Een instelling waar MS-patiënten met ziektemodulerende middelen worden behandeld, moet minimaal beschikken over:

- Neuroloog met expertise in MS
- MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en / of physician assistant MS
- Mogelijkheid tot overleg met tweede neuroloog met MS als aandachtsgebied (deze mag ook uit een andere instelling zijn) bij:
 - Bij diagnose stelling
 - voor start tweedelijns medicijn
- Radioloog met expertise neuroradiologie, of mogelijkheid tot overleg met een radioloog met expertise neuroradiologie

- Mogelijkheid tot het verrichten van een MRI-scan met adequate protocollering en verslaglegging voor diagnostiek en follow-up.
- Mogelijkheid tot het verrichten van laboratoriumonderzoek
- Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen

Binnen de instelling zijn er afspraken gemaakt dat:

- tweedelijs middelen alleen door een neuroloog met expertise in MS worden voorgeschreven;
- de voorschrijvende neuroloog altijd overleg heeft gehad voor start van een tweedelijs medicijn met een tweede neuroloog met expertise in MS over de indicatie.

Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS bij patiënten met ziektemodulerende middelen?

Aanbeveling:

Een MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS:

- Geeft voorlichting over de effectiviteit, werkingsmechanisme, bijwerkingen, manier van monitoring van ziektemodulerende middelen.
- Coördineert de monitoring van de ziektemodulerende medicatie.
- Bevordert therapietrouw.
- Is dagelijks binnen kantooruren bereikbaar voor vragen van patiënten of er is een alternatief vangnet binnen het behandelteam.
- Werkt samen met behandelend neuroloog en patiënt om te komen tot een gezamenlijk beleid (shared decision making).

8.2 Recognizing and Managing MS Exacerbations in primary care

8.2.1 Dutch FMS 2023

Note of the bibliography group: the guideline provides detailed recommendations for the diagnosis and management of MS exacerbations within secondary care (e.g., by neurologists and MS nurses), but it does not specifically address the role of primary care. There are no clear recommendations for general practitioners regarding the recognition or initial management of relapses in a primary care setting.

Hoe wordt methylprednisolon (oraal of intraveneus) doelmatig voorgeschreven bij een relapse?

Aanbeveling

Schrijf standaard, indien geïndiceerd bij een relapse, orale methylprednisolon voor aan patiënten met RRMS.

Intraveneuze toediening van methylprednisolon kan de voorkeur hebben bij comorbiditeit, indien extra monitoring gewenst is, uitgesproken invaliditeit, of andere patiëntkarakteristieken.

8.2.2 German AWMF 2024

An MS relapse is defined as the onset of new or reactivation of previously occurring neurological deficits that can be subjectively reported or objectively confirmed by examination and that:

- a. last at least 24 hours;
- b. occur with an interval of >30 days from the onset of previous relapses;
- c. are not caused by changes in body temperature (Uhthoff phenomenon) or in the context of, for example, infections, and not by any other physical or organic cause (Polman et al. 2011).

Typically, a relapse presents as optic neuritis, focal supratentorial, cerebellar, or brainstem syndrome, or incomplete myelitis. However, atypical presentations can also occur, such as: B. neuropsychiatric symptoms, isolated neurocognitive symptoms including isolated fatigue, epileptic seizures, nonspecific encephalopathy/headaches.

Single paroxysmal episodes lasting a few seconds or minutes (such as tonic spasms, trigeminal neuralgia) are not, by definition, classified as relapses.

Continued episodes of this type lasting more than 24 hours may, however, be considered relapses.

Recommendation B1 (consensus): The indication for flare-up therapy with glucocorticosteroids (GCs) should be based on the severity of the flare-up (effect on the overall EDSS or scores of individual functional systems or symptoms impairing quality of life), tolerability and efficacy of any previous high-dose GCs therapy, comorbidities, and relative contraindications.

High-dose GCs treatment is the primary standard of care.

Empfehlung B1 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden.

Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung.

Recommendation B2 (consensus): GCs therapy should be initiated as soon as possible after the onset of clinical symptoms with methylprednisolone at a dose of 500–1,000 mg/day for 3–5 days.

Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg / Tag über 3–5 Tage begonnen werden.

Statement B3 (consensus): IV administration of GCS for flare-up therapy is the currently established clinical standard.

Eine i. v.-Applikation von GKS zur Schubtherapie ist der derzeit klinisch etablierte Standard.

There is no evidence of superiority or inferiority of oral versus intravenous GCS.

Statement B4 (Consensus): High-dose oral GCS therapy is therefore an alternative to intravenous administration.

Eine orale Hochdosis-GKS-Therapie ist daher eine Alternative zur intravenösen Applikation.

Practical aspects of implementation

Recommendation B5 (consensus): The following examinations should be performed before initiating treatment for a flare-up:

- Neurological examination with the best possible quantification of deficits (including EDSS)
- Exclusion of an infection (clinical, laboratory) as a possible explanation for the symptoms (Uhthoff phenomenon) or contraindication for GCSE therapy
- Blood glucose levels, electrolytes
- MRI diagnostics if the clinical situation is unclear
- Pregnancy test if the status is unclear

Vor Beginn einer Schubtherapie sollen folgende Untersuchungen erfolgen:

- Neurologische Untersuchung mit bestmöglicher Quantifizierung der Defizite (u. a. EDSS)
- Ausschluss eines Infekts (klinisch, laborchemisch) als mögliche Erklärung der Symptomatik (Uhthoff-Phänomen) bzw. Kontraindikation für eine GKSTherapie
- Blutzuckerspiegel, Elektrolyte
- MRT-Diagnostik bei unklarer klinischer Situation
- Schwangerschaftstest bei unklarem Status

Recommendation B6 (Consensus):

- Patients should be informed about possible side effects.
- GCS should be administered in one dose in the morning to reduce the occurrence of sleep

disturbances.

- Blood pressure, blood glucose, and serum electrolytes should be closely monitored during and after treatment.

Whether high-dose GCS should be administered in an outpatient or inpatient setting should be decided based on the severity of the attack, comorbidities, and the tolerability of previous therapies.

- Die Behandelten sollen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden
- GKS sollten in einer Dosis am Morgen gegeben werden, um das Auftreten von Schlafstörungen zu reduzieren
- Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sollen unter und nach der Therapie engmaschig kontrolliert werden

Ob Hochdosis-GKS im ambulanten oder stationären Setting gegeben werden, sollte in Abhängigkeit von der Schubschwere, den Komorbiditäten und der Verträglichkeit früherer Therapien entschieden werden.

8.2.3 NICE 2022

8.2.3.1 Diagnosing relapses

Diagnose a relapse of MS if the person:

- develops new symptoms or
- has worsening of existing symptoms and these last for more than 24 hours in the absence of infection or any other cause after a stable period of at least 1 month. [2014]

Before diagnosing a relapse of MS:

- rule out infection – particularly urinary tract and respiratory infections and
- discriminate between the relapse and fluctuations in disease or progression. [2014]

Do not routinely diagnose a relapse of MS if symptoms are present for more than 3 months. [2014]

8.2.3.2 Management of relapses

Develop local guidance and pathways for timely treatment of relapses of MS. Ensure follow up is included in the guidance and pathway.

Assess and offer treatment for relapses of MS that affect the person's ability to perform their usual tasks, as early as possible and within 14 days of onset of symptoms.

Non-specialists should discuss a person's diagnosis of relapse and whether to offer steroids with a healthcare professional with expertise in MS because not all relapses need treating with steroids.

Treating relapse with steroids

Offer treatment for relapse of MS with oral methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days.

Consider intravenous methylprednisolone 1 g daily for 3 to 5 days as an alternative for people with MS:

- in whom oral steroids have failed or not been tolerated or
- who need admitting to hospital for a severe relapse or monitoring of medical or psychological conditions such as diabetes or depression.

Do not prescribe steroids at lower doses than methylprednisolone 0.5 g daily for 5 days to treat an acute relapse of MS.

Do not give people with MS a supply of steroids to self-administer at home for future relapses.

Discuss the benefits and risks of steroids with the person with MS, taking into account the effect of the relapse on the person's ability to perform their usual tasks and their wellbeing.

Explain the potential complications of high-dose steroids, for example temporary effects on mental health (such as insomnia, depression, confusion and agitation) and worsening of blood glucose control in people with diabetes.

Give the person with MS and their family members or carers (as appropriate) information that they can take away about side effects of high-dose steroids in a format that is appropriate for them.

Ensure that the MS multidisciplinary team is told that the person is having a relapse, because relapse frequency may influence which disease-modifying therapies are chosen and whether they need to be changed.

8.3 Common side effects of MS drugs

8.3.1 Dutch FMS 2023

Welke screening en veiligheidsmonitoring hoort te worden toegepast bij start en tijdens de ziektemodulerende behandeling?

Aanbeveling

Screening voorafgaand aan start ziektemodulerende behandeling:

- Controleer nogmaals of de indicatie voor de behandeling klopt;
- Bespreek nogmaals met patiënt of hij/zij achter besluit staat om te starten met de ziektemodulerende behandeling en op de hoogte is van de indicatie en bijwerkingen;
- Ga na of er contra-indicaties of interacties zijn (zie: Tabel 1, module 2.3);
- Bespreek zwangerschap en anticonceptie;
- Attendeer patiënten die al behandeld worden met immuun-modulerende middelen (en hun andere zorgverleners) actief op het verhoogde risico op infecties en informeer over de potentiële risicoreductie door vaccinatie voorafgaand aan immuunsuppressieve behandeling
- Ga na of de patiënt in de voorgaande 6 weken een levend verzwakt vaccin heeft gehad of de voorgaande 2-4 weken een niet-levend vaccin heeft gehad. Bepaal of vaccinaties nodig zijn (zie Tabel 2, module 1). Benadruk compliance aan vaccinatieprogramma's gebaseerd op leeftijd (influenza, pneumokokken, COVID19) en faciliteer informatievoorziening over en toediening van vaccinaties voor andere leeftijdsgroepen of andere vaccins.
- Controleer of er specifieke risico's zijn (bijvoorbeeld frequent wisselende seksuele contacten, reismensen, gebied van herkomst, comorbiditeit) en verricht indien nodig de vereiste aanvullende screening (zie Tabel 1, module 1).
- Ga na of er (anamnestische) aanwijzingen zijn voor een actieve infectie of maligniteit. Behandel deze waar mogelijk voorafgaand aan de ziektemodulerende behandeling.

Monitoring gedurende ziektemodulerende behandeling:

- Ga na of de patiënt bijwerkingen ervaart, vraag ook naar (doorgemaakte) infecties.
- Verricht aanvullende onderzoeken op de aangewezen momenten (zie Tabel 1, module 1).
- Indien infecties en/of maligniteiten ontstaan, overweeg (tijdelijk) staken van het ziektemodulerende middel. Uiteraard dient hierbij steeds een individuele afweging gemaakt te worden waarin risico's op opvlammen van MS, behandeling van de ontstane infectie, maligniteit of andere aandoening moeten worden meegenomen.
- Overweeg de mogelijkheid van PML of 'carry-over PML' en voer indien nodig aanvullende diagnostiek en behandeling uit.

Toelichting (potentiële) bijwerkingen in alfabetische volgorde

Anemie

Anemie komt betrekkelijk vaak voor bij gebruik van interferon- β (de Jong, 2017). Bij natalizumab en alemtuzumab komt anemie gemiddeld in 1-10% van de gevallen voor (FTK, Natalizumab 2022; FTK, Alemtuzumab 2023). Teriflunomide verhoogt het risico op beenmergonderdrukking en op

verergering van pre-existente hematologische afwijkingen zoals anemie, leukopenie, trombocytopenie en myelosuppressie.

Antistofvorming tegen ziektemodulerende middelen (anti-drug antibodies)

In theorie kunnen anti-drug antistoffen (ADAs) tegen ieder ziektemodulerend middel ontstaan. De kans daarop verschilt per middel, neemt toe met de leeftijd van de patiënt en hangt bij monoklonale antistoffen af van de mate waarin het middel gehumaniseerd is. De vorming van ADAs kan leiden tot versnelde afbraak van het middel of neutralisatie van het actieve deel. ADAs kunnen zich manifesteren in de vorm van infusie gerelateerde klachten of exacerbaties van ziekte. De klinische consequenties van ADAs zijn per middel afhankelijk. ADAs leiden niet per definitie tot een verminderde werking. Klinisch relevante ADAs zijn aangetoond tegen natalizumab en interferon- β . Klinisch relevante ADAs zijn ook beschreven tegen andere ziektemodulerende middelen, maar zijn zeldzaam (Baker, 2021; Sorensen, 2022).

Patiënten die een korte periode natalizumab hebben gehad, gevolgd door een langere periode zonder behandeling, hebben bij het hervatten van de behandeling een hoger risico op het ontwikkelen van anti-natalizumab antilichamen en/of overgevoeligheid (FTK, Natalizumab 2022). Het is waardevol om een positieve antistoffen test tegen natalizumab na 3 maanden te herhalen, omdat ook (klinisch irrelevante) *transiente* antistofvorming kan optreden (Sorensen, 2022).

Auto-immuunziekten

Behandeling met alemtuzumab kan leiden tot de vorming van auto-antilichamen en secundaire auto-immuunziekten. Dit treedt op bij 30-40% van de behandelde patiënten en is in zeldzame gevallen levensbedreigend (Holmøy, 2019). De meest gemelde auto-immuunaandoeningen zijn schildklieraandoeningen. In mindere mate worden idiopathische trombocytopenische purpura, nefropathieën, auto-immuunhepatitis, verworven hemofilie A, trombotische trombocytopenische purpura, auto-immuunencefalitis en sarcoïdose gemeld. De auto-immuun aandoeningen hebben een piek incidentie 2-3 jaar na start behandeling, de kans hierop neemt in de jaren daarna af (Tuohy, 2015; Ziemssen, 2020).

Bloedbeeld

Afwijkingen van bloedbeeld kunnen inherent zijn aan het werkingsmechanisme van het MS-medicijn, maar ook optreden als bijwerking. Met name leukopenie inclusief lymfopenie (Fisher, 2021) komt bij veel MS middelen voor, hoewel bij natalizumab het aantal lymfocyten in het perifere bloed kan toenemen vanwege redistributie en verminderde migratie naar organen (van Rossum, 2019).

In de algemene bevolking is lymfopenie geassocieerd met een toegenomen kans op infectie, waarbij dit risico groter wordt met het dieper worden van de lymfopenie (Fisher, 2021; Warny, 2018). De klinische betekenis van lymfopenie bij MS-medicatie, dat wil zeggen het risico op (opportunistische) infecties, verschilt per middel. Hierbij lijkt het onderliggende mechanisme bepalend. Als de behandeling leidt tot een absoluut verlies van leukocyten of lymfocyten (alemtuzumab, cladribine, dimethylfumaraat, ocrelizumab en ofutumumab), brengt dat een hoger risico op infecties met zich mee dan wanneer sprake is van retentie of redistributie van de lymfocyten (interferon- β , sflingosine 1-fosfaatreceptor modulator (S1P receptor modulatoren)). De aanwezigheid van graad 3 (200-500 cellen/mm³) en 4 (<200 cellen/mm³) lymfopenie is op zichzelf genomen reden voor grote voorzichtigheid en vraagt om vervolgacties: extra oplettendheid bij het optreden van infecties, mogelijk starten antivirale profylaxe, uitstellen van een volgende gift of staken van therapie (Fisher, 2021).

Bloeddruk stijging of daling

Een lichte verhoging van de bloeddruk werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptor modulatoren en teriflunomide (Camm, 2014; Bucello, 2021). Bij S1P-receptor modulatoren wordt ook (orthostatische) hypotensie gemeld. Tijdens infusie van alemtuzumab zijn

ook veranderingen van de bloeddruk waargenomen, waaronder hypertensie en hypotensie (Shosha, 2020). Geadviseerd wordt de bloeddruk tijdens behandeling met deze middelen regelmatig te controleren en op indicatie te behandelen.

Cardiale bijwerkingen en cerebrovasculaire events

De S1P-receptoren bevinden zich naast lymfocyten ook op cardiomyocyten. Daardoor kunnen S1P-receptormodulatoren leiden tot bradycardie of een verstoorde cardiale geleiding. De EMA adviseert om voor start van S1P-receptormodulatoren een ECG te verrichten om cardiale pathologie uit te sluiten. Daarnaast wordt voor fingolimod continue (real time) ECG-monitoring vanaf toediening van de eerste dosis gedurende tenminste 6 uur nadien geadviseerd (FTK, Fingolimod 2023). Voor siponimod, ponesimod en ozanimod geldt een titratie schema waardoor continue real time ECG monitoring niet nodig is in geval er geen cardiale voorgeschiedenis bestaat. Bij een cardiale voorgeschiedenis is een consult bij de cardioloog voorafgaand aan behandeling en extra observatie aangewezen.

Bij alemtuzumab worden ook betrekkelijk vaak cardiale bijwerkingen gezien (>10% tachycardie, 1-10% pijn op de borst) en worden zeer incidenteel myocardiinfarcten en cerebrovasculaire events gemeld (FTK, Alemtuzumab 2023).

Haargroei veranderingen

Teriflunomide of ocrelizumab kunnen leiden tot een verminderde haardichtheid (dunner wordend haar). Dit is meestal voorbijgaand (<1 jaar) (FTK, Teriflunomide 2023). In het farmacotherapeutisch kompas wordt bij alemtuzumab, cladribine, interferon- β en fingolimod alopecia in 1-10% gemeld.

Infecties

Het adaptieve immuunsysteem speelt een essentiële rol bij de afweer tegen infecties. Bij glatirameeracetaat en interferon- β zijn op basis van het werkingsmechanisme en de huidige uitgebreide ervaring, geen specifieke infectieziekten risico's te verwachten. De risico's bij de andere middelen zijn over het algemeen ook beperkt, al zijn er patiënt afhankelijke factoren die de risico's kunnen vergroten, zoals het gedrag. Op theoretische gronden zijn verhoogde risico's te verwachten bij mensen met frequent wisselende seksuele contacten, bij mensen afkomstig uit gebieden met een hoge infectiedruk en lage vaccinatiegraad, bij globetrotters en bij mensen die wonen of werken in een asielzoekerscentrum. Ook hogere leeftijd, comorbiditeit, eerdere immuunsuppressie en ernstige invaliditeit verhogen het risico. De werkgroep kent geen studies waarin de risico's voor ieder van de bovengenoemde patiëntengroepen specifiek geanalyseerd zijn.

Het risico op infecties is verhoogd bij de meerderheid van de ziektemodulerende middelen (Otero-Romero, 2021). Dit uit zich meestal in het vaker optreden van banale infecties, die frequent in de samenleving voorkomen, zoals luchtweginfecties en urineweginfecties. Daarnaast zijn een aantal opvallende specifieke risico's te benoemen:

- Alemtuzumab: naast toename van banale infecties (luchtwegen, urinewegen) zijn zowel herpesvirus infecties (HSV, VZV, CMV) als listeria meningitis en nocardia infecties gemeld, met name binnen een maand na de alemtuzumab infusie maar ook daarna kunnen (zeldzame/opportunistische) infecties optreden. HPV infecties kunnen ernstiger verlopen en latente infecties (zoals TBC, HBV, indien aanwezig) kunnen opvlammen.
- Natalizumab: naast toename van banale infecties (luchtwegen), is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van HSV en VZV gerelateerde encefalitis, meningitis en acute retinale necrose (ARN). ARN is een zeldzame, plots optredende virale infectie van het netvlies. Deze kan zich zowel acuut als subacuut presenteren en leiden tot blindheid. Ernstige, levensbedreigende en soms fatale herpesvirusinfecties zijn gemeld. Bij seropositiviteit voor JC virus is er een verhoogd risico op progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) en

granule cell neuronopathy van het cerebellum (GCN) op basis van een centraal zenuwstelselinfectie met JC virus.

- S1P-receptor modulatoren: naast toename van banale infecties (luchtwegen) is er een verhoogd risico op ernstige infecties met de herpesvirussen HSV en VZV. Ook is er een associatie beschreven met cryptococcenmeningitis, met name bij een uitgesproken CD4 lymfopenie (Ma, 2020). Er is een risico op PML en reactivatie van HBV. HPV infecties kunnen ernstiger verlopen.
- Cladribine: het risico op reactivatie van HSV en VZV is verhoogd. Latente TBC kan opvlammen.
- Anti-CD20 therapie (ocrelizumab / ofatumumab): naast een verhoogd risico op banale infecties (luchtwegen), bestaat er een verhoogd risico op ernstige infecties met de herpesvirussen HSV en VZV en een risico op opvlammen van HBV infecties. Langdurige anti-CD20 therapie kan leiden tot hypogammaglobulinemie (Habek 2022; Vikse, 2019).

Leverfunctiestoornissen

Interferon- β , S1P-receptor modulatoren, teriflunomide, dimethylfumaraat, cladribine, glatirameracetate en natalizumab kunnen een ernstige leverbeschadiging veroorzaken, inclusief acuut leverfalen (Biolato, 2021). De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging treden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op (vooral bij interferon- β en teriflunomide, maar ook dimethylfumaraat), maar kunnen ook later, zelfs na jaren nog optreden (Muñoz 2017). Het mechanisme voor dit zeldzame, symptomatisch disfunctioneren van de lever is meestal niet bekend. Soms is opvlaming van een onopgemerkte HBV infectie de oorzaak. Het risico op leverenzymverhogingen is hoger bij patiënten met een pre-existente leveraandoening, gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen en/of het nuttigen van aanzienlijke hoeveelheden alcohol.

Maligniteiten

Omdat het immuunsysteem van belang is voor tumorsurveillance, is er een (theoretisch) risico dat gebruik van immuunmodulerende middelen kan leiden tot een verhoogde incidentie of versnelde ontwikkeling van maligniteiten. In de meeste trials zijn patiënten met maligniteiten in de voorgeschiedenis uitgesloten. Dit kan een vertekend beeld geven wat betreft het risico op maligniteiten. Daarnaast zijn sommige middelen relatief kort op de markt, waardoor de follow-up duur beperkt is. Daarom kan op grond van de huidige gegevens een licht verhoogd risico niet worden uitgesloten dan wel worden aangetoond. Bij patiënten met een behandelde maligniteit in de voorgeschiedenis is alertheid geboden bij gebruik van immuunmodulerende middelen, al is dit geen absolute contra-indicatie.

Frequenter voorkomen van huidkanker (basaalcelcarcinoom en melanoom) onder gebruik van S1P-receptor modulatoren is beschreven (Stamatellos 2022). In de WHO-farmacovigilantie database wordt een associatie beschreven tussen voorkomen van kanker en gebruik van natalizumab, interferon- β , dimethylfumaraat en fingolimod (Dolladille, 2021).

Nierfunctie stoornissen

Tijdens behandeling met interferon- β zijn gevallen gemeld van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) met collaps, minimal-change nephrotic syndrome (MCNS), membrano-proliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP). Gevallen zijn gemeld op diverse tijdpunten tijdens behandeling, maar treden meestal op na 1 jaar, en kunnen na vele jaren van behandeling met interferon- β optreden (Dauvergne, 2021).

Respiratoire effecten

Dosisafhankelijke verlaging van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) en vermindering van de diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO) werden

waargenomen bij met S1P-receptormodulatoren behandelde patiënten, het meest optredend in de eerste maand na het instellen van de behandeling (Bianco, 2016; FTK, Fingolimod 2023).

Schildklierfunctie

Schildklierdysfunctie of schildklieraandoeningen kunnen optreden bij gebruik van interferon- β -1; met name in het eerste jaar van gebruik zijn deze beschreven (Monzani, 2000). Bepaling van de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling en eerste jaar wordt aanbevolen en, indien deze afwijkend is, elke 6 tot 12 maanden na het begin van de behandeling. Als de bepaling normaal is bij het begin van de behandeling en eerste jaar, is routinematig onderzoek niet nodig. Alemtuzumab geassocieerde schildklieraandoeningen worden beschreven bij een derde van de gebruikers (Scappaticcio, 2020). Zie voor alemtuzumab ook 'Auto-immuunziekten'.

Trombocytopenie

Bij gebruik van interferon- β -producten komt trombocytopenie betrekkelijk vaak voor en 1-10% bij gebruik van alemtuzumab. In de meerderheid betreft dit een medicamenteus-toxisch effect op de trombocytiaanmaak in het beenmerg, maar ook medicatie-geïnduceerde immuuntrombopenie dient overwogen te worden. Een zeldzame, maar ernstige complicatie is het optreden van trombotische microangiopathy (TMA). Er zijn gevallen gemeld van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon- β . Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten een verlaagde trombocytentelling en bewijs van hemolyse, waarbij een verlaagd haptoglobine de meest specifieke test is. Bij aanvullend onderzoek is de Coombs test negatief en zijn schistocyten / fragmentocyten (erythrocytfragmentatie) zichtbaar in een bloeduitstrijkje .

Visus

S1P-receptormodulatoren vergroten het risico op macula-oedeem (Cugati, 2014). Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem tijdens behandeling met S1P-receptormodulatoren.

Tabel 1: Middel-specifieke handelingen bij screening en monitoring van ziektemoderende behandeling bij MS, in aanvulling op optimalisatie van vaccinatiestatus

	Voor start behandeling		Adviezen	Tijdens behandeling	
Middel	Bloedonderzoek	Overige onderzoeken		Bloedonderzoek	Overige onderzoeken
Alemtuzumab	• Standaard bloedonderzoek* • Aanvullend lab: ASAT, bilirubine, AF, ureum, TSH (indien afwijkend: fT3, fT4, TSHR, TPO). • Infectieziekten screening^ + op indicatie TBC screening	• ECG • Uitstrijkje (cytologie en HPV), indien afwijkend vervolgen/behandelen door gynaecoloog • Microscopische urineanalyse	• Listeria-vrij dieet 2 weken voorafgaand t/m 3 maanden na behandelkuur. Tevens advies om gedurende 28 dagen antibiotica profylaxe (cotrimoxazol 2dd 480mg per os 3x per week; valaciclovir 2dd 500mg 28 dgn) • Stel electieve operaties uit tot 1 jaar na behandeling • Bij spoed operatie screenen als een immuun-gecompromiteerde patiënt • Vermijd reizen naar landen met hoge infectiedruk (o.a. hepatitis, gele koorts, difterie, TBC) tot 1 jaar na behandeling	• Maandelijks: standaard bloedonderzoek* + microscopische urineanalyse • Elke 3 maanden: TSH (bij zwangerschap maandelijks) • Controles tot 4 jaar na laatste gift alemtuzumab, daarna op indicatie	• Jaarlijks uitstrijkje (cytologie en HPV) tot 4 jaar na laatste alemtuzumab kuur
Cladribine	• Standaard bloedonderzoek* • Infectieziekten screening^ + op indicatie TBC screening	N.v.t.	• Indien bloedtransfusie te ondergaan: consulteer hematoloog (cellulaire bloedcomponenten voor toediening bestralen) • Periode van 3 uur tussen cladribine en ander oraal medicijn houden • Als lymfocytenaantal < 200/ mm3 valaciclovir 2dd500 mg profylaxe overwegen ter preventie van Herpes zoster	• <u>Jaar 1</u>: Standaard bloedonderzoek* op 2 en 6 maanden; op 12 maanden voorafgaand aan start tweede behandeljaar standaard bloedonderzoek*, infectieziekten screening^, op indicatie: TBC screening en/of zwangerschapstest	• X-thorax op maand 12 (voorafgaand aan tweede behandeljaar)
Dimethylfumaraat, diroximelfumaraat	• Standaard bloedonderzoek*	N.v.t.	• Indien normale bevindingen bij standaard bloedonderzoek* kan na een jaar de frequentie van bloedonderzoek uitgebreid worden naar elke zes maanden	• Elke 3 maanden: standaard bloedonderzoek* gedurende het eerste jaar • Indien normale bevindingen, dan vanaf 1 jaar: elke 6 maanden	N.v.t.

S1P receptor modulatoren (fingolimod, ozanimod, siponimod en ponesimod)	• Standaard bloedonderzoek* • Aanvullend lab: bilirubine en ASAT. • Infectieziekten screening^ + op indicatie TBC screening • CYP2C9 metaboliseerderstatus (alleen bij siponimod)	• ECG, bloeddruk, pols continue ECG monitoring vanaf start tot minimaal eerste 6 uur (alleen bij fingolimod) • Uitstrijkje (cytologie en HPV), indien positief overweeg vaccineren. • Consulteer andere relevante disciplines bij: astma, cardiale voorgeschiedenis, huidafwijkingen (melanoom, BCC), oogafwijkingen (maculaeideem)	• Vermijd zonlicht: risico op huidafwijkingen • QT tijd verlengende medicatie: wees voorzichtig	• Standaard bloedonderzoek* + bilirubine en ASAT op maand 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15 en hierna iedere 6 maanden continueren	• Bloeddrukcontrole op maand 1, 3, 6, 9, 12, 15 en hierna iedere 6 maanden continueren. • ICC oogheelkunde eenmalig na 4 maanden; bij VG van diabetes mellitus of uveitis jaarlijks herhalen. • 'medische beoordeling van de huid, bijvoorbeeld door de huisarts'.
Glatirameeracetaat	• Standaard bloedonderzoek* • Aanvullend lab: Na	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Interferon-β (1a, 1b, peg-interferon-β 1a)	• Standaard bloedonderzoek* • Aanvullend lab: LDH, TSH	• Urinesediment • Bloeddruk meten	N.v.t.	• <u>Jaar 1:</u> Standaard bloedonderzoek* Op 1, 3, 6, 12 maanden aanvullend lab: LDH, TSH. Op 12 en 24 maanden neutraliserende antilichamen (ADA) bepalen. • <u>Jaar 2 en verder:</u> Standaard bloedonderzoek*	• Urinesediment op 1 en 12 maanden en hierna jaarlijks • Bloeddruk meten op 1, 3, 6, 12 maanden, hierna jaarlijks
Natalizumab	• Standaard bloedonderzoek* • JCV serostatus (JCV IgG index)	• Urine sediment	• Bepaal aan de hand van JCV serostatus en JCV IgG, voorgaande immuunsuppressieve behandeling en behandelduur regelmatig het risico op PML en bespreek dit met patiënt waarbij ook voor- en nadelen van alternatieven (switchen) besproken dienen te worden • Bij optreden van nieuwe laesies op MRI hersenen laagdrempelig diagnostiek gericht op PML inzetten. Zo nodig MRI (ter beoordeling van laesie evolutie) en JCV PCR in liquor na korte tijd herhalen gezien kans op fout-negatieve PCR	• Eerste jaar: 3 maandelijks standaard bloedonderzoek*; na 1 jaar: 6 maandelijks afhankelijk van de JCV IgG index (>0,9). • 6-maandelijks JCV serologie • Bij overgevoeligheid of uitblijven verwachte behandel-effect neutraliserende antistoffen (ADA) bepalen (zie kopje 'Antistofvorming tegen ziektemodulerende middelen')	• Indien JCV IgG positief: frequente monitoring op ontwikkelen van PML middels MRI hersenen (zonder contrast en met diffusie gewogen sequenties) zolang behandeling met natalizumab wordt voortgezet en te continueren t/m 6 maanden na staken. Frequentie MRI monitoring: bij JCV index > 1.5 in ieder geval 3 maandelijks; bij JCV index < 1.5 is dit 3 tot 6 maandelijks

Anti-CD20-therapie (ocrelizumab, ofatumumab)	• Standaard bloedonderzoek* • Aanvullend lab: CRP, BSE, ASAT, bilirubine, AF, ureum, IgG, Infectieziekten screening^	Bij cardiale VG: ICC cardiologie (alleen bij ocrelizumab)	• Voor start IV behandeling: Overweeg bètablokkers en andere antihypertensiva te staken voor start behandeling (alleen bij ocrelizumab) • Bij recidiverende infecties én laag IgG spiegel: overleg met hematoloog over immunoglobulinen toediening. • Bij recidiverende infecties, bepaal IgG.	• Voor 3^e en iedere volgende gift: standaard bloedonderzoek* + CRP, BSE, ASAT, bilirubine, AF, ureum (alleen bij ocrelizumab)	
Teriflunomide	• Standaard bloedonderzoek* + op indicatie TBC screening	• Bloeddruk	N.v.t.	• ALAT en GGT op maandelijks tot 6 maanden hierna iedere 6 maanden. • Standaard bloedonderzoek op 3, 6, 9, 12, 15, 18 maanden en hierna iedere 6 maanden	• Bloeddruk op 1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 15, 18 maanden en hierna iedere 6 maanden

Deze tabel is gebaseerd op: RIVM leidraad, SPMCs, lokale werkafspraken en expert opinie van de werkgroep.

Afkortingen: JCV = John Cunninghamvirus, HPV = Humaan Pappilomavirus, TBC = Tuberculose

Bij de start van behandeling: vraag standaard naar mogelijke zwangerschap en overweeg een zwangerschapstest. MRI scans dienen conform de standaard behandeling gemaakt te worden, zie hiervoor module 2.4 'Behandeling relapsing remitting MS' en module 2.5 'Behandeling secundair progressieve MS'

*Standaard bloedonderzoek = volledig bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten) inclusief leukocytendifferentie, creatinine, ALAT, Gamma-GT.

^Infectieziekten screening: HIV, hepatitis B virus (Hbs-Ag, anti-Hbs, anti-Hbc) en hepatitis C virus (anti-HCV). Op indicatie TBC screening (middels quantiferon/ IGRA /Mantoux), bijvoorbeeld bij endemische gebieden of IV drugsgebruikers

Disclaimer: De uiteindelijke behandeling is afhankelijk van de uitslagen van de onderzoeken. De werkgroep streeft ernaar om middels dit overzicht inzicht te geven in een aantal veelvoorkomende of ernstige bijwerkingen, die van belang zijn voor en tijdens ziektemodulerende behandeling. Dit overzicht is echter niet uitputtend. Voor een volledig overzicht wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas, de SmPC-teksten van de individuele middelen en lokale protocollen.

Tabel 1: Overzicht van ziektemodulerende middelen met contra-indicaties, risico's en adviezen voor monitoring (update: tabel 5.1)

Deze tabel is voornamelijk gebaseerd op:

- De tabel die oorspronkelijk in de richtlijn was opgenomen en SPC teksten,
- Lokale werkafspraken van Amsterdam UMC

Middel	Contra-indicaties	Voorzichtigheid bij	Te bespreken bijwerkingen
Alemtuzumab	- Cardiovasculaire voorgeschiedenis¹ of veranderde bloedstolling² - Ernstige (actieve) infectie³ - Immungecompromiteerde status⁴ - IC behoeftige patiënt met agressieve vorm van MS - Actieve maligniteit	- Dragerschap HPV bij vrouwen - Bestaande en/of actieve maligniteit - Schildklierandoeningen - Afwijkingen in bloedbeeld, lever- of nierfunctie - Andere auto-immuunziekten (naast MS) - Actieve maligniteit	- Auto-immuunziekten (30-40% schildklierziekten, 1-4% immuun trombocytopenische purpura, 0,5% auto-immuun nefropathieën, hemofagocytair lymfohistiocytose, auto-immuunhepatitis, EBV hepatitis, trombotische trombocytopenische purpura, hemofilie A) - Frequent (>90%): meestal geringe tot matig ernstige infusie gerelateerde reacties - Allergische reactie - Voornamelijk in de 1e maand na kuur: bovenste luchtweginfecties, HSV, VZV, oppervlakkige schimmels, een algemeen verhoogde vatbaarheid voor infecties (waaronder Listeria meningitis/encefalitis) - Cytopenie - (cardio)vasculaire risico's: herseninfarcten, myocardinfarcten, longbloedingen, dissectie cervicale arteriën

Cladribine	- Ernstige (actieve) infectie³ - Immuungecompromiteerde status⁴ - Actieve maligniteit	- Matig-ernstige leverfunctiestoornissen	- Lymfopenie - Infecties: orale herpes, herpes zoster, TBC, PML (bij oncologische patiënten waargenomen, nog niet bij MS patiënten) - Maligniteiten - Huiduitslag, alopecia
Fumaraatzuuresters (Dimethylfumaraat en diroxymelfumaraat)	- Ernstige (actieve) infectie³ - Immuungecompromiteerde status⁴ - Bekende maligniteiten (muv cutaan basaalcelcarcinoom na complete resectie) - Ernstige nier-/leverfunctiestoornissen		- Gastro-intestinale klachten - Flushing, opvliegers, jeuk, huiduitslag - Leverenzymstijging, proteïnurie, leukopenie/lymfopenie - PML (zeer zeldzaam)
S1P1-modulatoren (Fingolimod, ozanimod en ponesimod)	- Ernstige (actieve) infectie³ - Immuungecompromiteerde status⁴ - Bekende maligniteiten - Ernstige leverfunctiestoornissen - Cardiovasculaire voorgeschiedenis⁵ of geleidingsstoornissen⁶ - Specifieke contra-indicaties siponimod⁷	- Specifieke waarschuwingen tav fingolimod⁸ - Interacties met andere medicatie (vooraf checken)	- Hoofdpijn - Bradycardie bij eerste inname - Leverfunctiestoornissen, waaronder zeldzaam acuut leverfalen waarvoor levertransplantatie (fingolimod) - Macula oedeem - Respiratoire effecten (oa afname FEV1 en DLCO) - Lymfopenie - Infecties: luchtweginfecties, urineweginfecties, HSV en VZV reactivatie, zeldzaam andere opportunistische infecties (waaronder cryptococcon meningitis of PML bij fingolimod) - Huidtumoren waaronder basaalcelcarcinoom en melanoom - Rebound MS ziekteactiviteit na staken
Glatirameer acetaat		- Hartafwijkingen - Nierfunctiestoornissen	- Vasodilatatie/irritatie tpv injectieplaats - IPIR: Pijn op de borst, dyspnoe, palpaties, tachycardie

Interferon beta (1a, 1b en peg-interferon beta 1a)	- Ernstige depressie of suïcidaliteit - Gedecompenseerde leverziekte - Overgevoeligheid voor interferon of hulpstoffen (humaan albumine, mannitol)	- (ernstige) nierschade / nefrotisch syndroom - Hartziekten - Ernstige myelosuppressie	- Griepachtige verschijnselen - Lokale huidreactie tpv injectie - Leukopenie en stijging leverenzymen - Schildklierafwijkingen, trombotische micro-angiopathie; kan ook bij langer gebruik optreden
Natalizumab	- Ernstige (actieve) infectie³ - PML in de voorgeschiedenis - Immuungecompromitteerde status⁴ - Actieve maligniteit (muv cutaan basaalcarcinoom) - Ernstige leverfunctiestoornissen	- JC virus positiviteit - Actieve herpesinfectie (koortslip); indien ten tijde van eerste infuus niet geven (latere infusen geen bezwaar)	- Frequent: urineweginfecties, nasofaryngitis, hoofdpijn, misselijkheid/braken - Allergische reactie (grootste risico na 4 giften maar ook na enkele jaren beschreven) - Optreden van PML - HSV en/of VZV reactivatie zoals cutane herpesinfectie en gordelroos, echter ook encefalitis/meningitis op basis van HSV of VZV en acute retinale necrose op basis van VZV - Trombocytopenie, incl. immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura - Levertoxiciteit - Rebound MS ziekteactiviteit na staken
Anti-CD20 monoclonalen (Ocrelizumab en ofatumumab)	- Ernstige (actieve) infectie³ - Immuungecompromitteerde status⁴ - Bekende maligniteit	- Chronische/recidiverende infecties	- Infusie gerelateerde reacties (variërend van hoofdpijn, koorts, hypertensie, misselijkheid, etc. tot anafylaxie of ARDS) - Zeer vaak (>10%): griep achtige verschijnselen, bovenste luchtweginfecties of urineweginfecties - Vaak (1-10%): HZV en VZV reactivatie, infecties elders, PML zeer zeldzaam
Teriflunomide	- Ernstige (actieve) infectie³ - Immuungecompromitteerde status⁴ - Ernstige leverfunctiestoornis of nierfunctiestoornis met nierdialyse	- Gelijktijdig gebruik van inductoren CYP en transportereiwitten	- Verminderde haardichtheid - Gastro-intestinale klachten - ALAT stijging - Leukopenie, neutropenie - Milde infecties - Hypertensie

Legenda:

1. O.a. ongecontroleerde hypertensie, cervicocefale dissectie, beroerte, angina pectoris of myocardinfarct
2. Stollingsstoornissen, gebruik van trombocytenaggregatiemmers of anticoagulantia;

3. O.a. hepatitis B/C, tuberculose, HIV
4. Immuungecompromitteerde status door immunosuppressieve-, immunomodulerende- of antineoplastische behandeling (m.u.v. corticosteroiden), HIV infectie, bekend immunodeficientiesyndroom, lymfopenie
5. Myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, TIA, gedecompenseerd hartfalen, NYHA klasse III/IV in afgelopen 6 maanden.
6. 2^e graads AV-blok type II, 3^e graads AV-blok, sick-sinussyndroom (tenzij functionerende pacemaker).
Specifiek voor fingolimod: aritmieën behandeld met klasse Ia of III anti-aritmica, QTc-interval ≥ 500 msec.
7. Ernstige OSAS, overgevoeligheid voor pinda of soja, homozygoot voor CYP2C9*3
8. Bradyaritmie of negatief-chronotrope medicatie, ernstige astma, ontregelde diabetes mellitus

NB1: Voor alle middelen geldt dat overgevoeligheid voor de werkzame stof of een hulpstof een contra-indicatie is.

NB2: Voor adviezen omtrent zwangerschap: zie de desbetreffende module.

Afkortingen:

PML= progressive multifocale leukoencefalopathie, HSV = herpes simplex virus, VZV = varicella zoster virus, EBV = epstein-barr virus, ARDS = acute respiratory distress syndrome, HPV = human papillomavirus

8.3.2 FR URINARY

Note from the bibliography group: *This guideline concerns treatment for MS and risk of a urinary tract infection*

Treatment with interferon beta is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with glatiramer acetate is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with teriflunomide is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with dimethylfumarate is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with fingolimod is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with cladribine is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with mitoxantrone is associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with natalizumab is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with alemtuzumab is associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with ocrelizumab is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B). Due to the effect of anti-CD20 the risk of infection was increased in cases of hypogammaglobulinemia (expert recommendation). (Rating: Appropriate, strong agreement)

Treatment with cyclophosphamide is associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with mycophenolate mofetil is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with azathioprine is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with rituximab is associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Treatment with plasma exchange is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level C, Appropriate, strong agreement)

Treatment with high doses of methyl- prednisolone is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level C, Appropriate, strong agreement)

Treatment with fampridine is not associated with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

8.4 Vaccination Considerations with MS Treatment

8.4.1 Dutch FMS

2.1.2. Welke vaccinaties zijn geïndiceerd voor de start en tijdens de behandeling?

Achtergrond

In module 'Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting multiple sclerosis (MS) en behandelindicatie' wordt aanbevolen dat de zorgverlener en patiënt gezamenlijk de keuzeopties van de ziektemodulerende middelen bespreken. Hierbij dienen factoren zoals patiëntvoorkeuren, prognostische factoren, comorbiditeit, zwangerschapswens en veiligheid van behandeling te worden afgewogen.

Naast de afweging van verschillende factoren is er ook steeds meer aandacht voor de screening op vaccinaties, infectieziekten en andere comorbiditeiten. Fabrikanten doen veelal een eigen aanbeveling per middel voor screening op vaccinaties, infectieziekten en comorbiditeit. Zo kan het zijn dat middelen met hetzelfde biologisch werkingsmechanisme toch andere aanbevelingen kennen waarop en hoe vaak te screenen voor start en tijdens behandeling van het ziektemodulerende middelen. Daarnaast is er variatie in de standaardscreening tussen ziekenhuizen.

In deze module worden aanbevelingen gedaan over de standaard screening voordat gestart wordt met een ziektemodulerend middel en welke aspecten ten aanzien van veiligheid en (potentiële) bijwerkingen gemonitord dienen te worden tijdens de behandeling. Het doel van deze module is om een praktisch en overzichtelijk handvat te bieden voor algemene screeningsvoorwaarden en adviezen, naast patiëntkarakteristieken en -voorkeuren die essentieel zijn om samen tot een weloverwogen behandelbesluit te komen. Extra aandacht wordt besteed aan vaccinatieadviezen voor en tijdens behandeling met de verschillende ziektemodulerende middelen. Om de uitgangsvraag goed te kunnen beantwoorden, is deze opgedeeld in twee deelvragen waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen monitoringsstrategie en de geïndiceerde vaccinaties bij start en tijdens de behandeling.

Aanbeveling

Voltooi het volledige Rijksvaccinatie programma voor de start van ziektemodulerende behandeling bij onvolledige deelname. Let hierbij op de aanvullende vaccinaties voor kwetsbaren (pneumokokken vaccinatie, influenza, COVID-19) en de HPV vaccinatie bij S1P receptor modulatoren

Bepaal VZV IgG indien onbekend is of iemand waterpokken heeft doorgemaakt. Indien VZV IgG negatief is, wordt aanbevolen te vaccineren tegen waterpokken, behalve als iemand vanwege ziektemodulerende therapie geen levend verzwakte virusvaccins mag ontvangen.

Overweeg vaccinatie tegen gordelroos, bij patiënten die dit eerder hebben doorgemaakt of boven de 50 jaar zijn en overweeg dit voor start met ziektemodulerende therapie die het risico op herpesvirus (re-)activatie vergroot.

Consulteer een vaccinatiepoli die gespecialiseerd is in vaccineren van patiënten met immuunmodulerende therapie, indien de patiënt specifieke reizigers vaccinaties nodig heeft.

Tabel 2. Vaccinaties voor en tijdens de start van ziektemodulerende behandeling bij MS

Middel (klasse)	Voor behandeling	Opmerkingen	Tijdens behandeling	Opmerkingen
Ziektemodulerende middelen onafhankelijke adviezen	Rijksvaccinatie programma (RVP)	Inventariseer deelname RVP, indien onvolledig, RVP voltooiën. Adviseer deel te nemen aan alle actueel aangeboden RVP vaccins, inclusief deelname leeftijdsafhankelijke pneumokokkenvaccinatie en jaarlijks deelname aan griepvaccinatie en SARS-CoV-2 vaccinaties.	Adviseer deel te nemen aan alle actueel aangeboden RVP vaccins, inclusief deelname leeftijdsafhankelijke pneumokokkenvaccinatie en jaarlijks deelname aan griepvaccinatie en SARS-CoV-2 vaccinaties	Bij onbekende deelname overweeg serologie bof, mazelen en tetanus. Indien onvolledig DKT opnieuw drie vaccinaties, elke 10 jaar booster
	Reizigersvaccinaties	Inventarisatie reizenwensen, desgewenst reizigersvaccinaties voltooiën (verwijzing reizigersvaccinatie kliniek)	Overweeg verwijzing naar reizigersvaccinatie kliniek	Vermijd levend verzwakte vaccins bij immuunsuppressieve medicatie
	HBV vaccinatie	Indien seksueel risicogedrag, reizenwensen of plannen in de zorg te werken advies HBV vaccinatie te voltooiën	N.v.t.	Kan ook tijdens behandeling gegeven worden.
	Pneumokokkenvaccinatie	Aanbevolen voor iedere patiënt die met immuunsuppressivum zal worden behandeld of rolstoelgebonden is: eerst PCV13 of PCV15, na 2 mnd PPV23. Alternatief: PCV20 éénmalig (op eigen kosten).	Zorg dat tenminste eenmaal geconjugeerd pneumokokkenvaccin is toegediend. Herhaal elke 5 jaar PPV23	Zie paragraaf in deze module. Aanbevolen voor iedere patiënt die met immuunsuppressivum wordt behandeld of rolstoelgebonden is. Vanaf 60 jaar is de vaccinatie ook onderdeel van het RVP.
	Varicella zoster vaccinatie (ter preventie van waterpokken bij VZV IgG negatief)	Provarivax bevat levend verzwakt virus, vaccinatie afronden bij voorkeur 6 weken voor aanvang behandeling met een immuunsuppressief middel		Vermijd levend verzwakte vaccins tijdens behandeling met immuunsuppressieve medicatie. Provarivax moet 2x gegeven worden met een interval van 4-8 weken.
	Varicella zoster vaccinatie (ter preventie van gordelroos)	Recombinant zoster vaccin is aanbevolen bij leeftijd > 50 jaar of eerder doorgemaakte gordelroos. Overweeg Shingrix voor start immuunsuppressieve medicatie	Recombinant zoster vaccin kan gegeven worden tijdens behandeling.	Zie paragraaf in deze module. Verhoogd risico op gordelroos boven 50 jaar en bij gebruik immuunsuppressieve medicatie
Fingolimod, ozanimod en siponimod *	HPV vaccinatie (vrouwen tot 26 jaar)	N.v.t.	N.v.t.	Kan ook overwogen worden bij mannen.

* let op timing vaccinatie: Vaccinatie levend verzakte virussen afronden 4 tot 6 weken voor start immuunsuppressieve MS behandeling, niet meer geven tijdens behandeling. Geïnactiveerde vaccins uiterlijk 2 weken voor start MS behandeling en onder MS behandeling bij voorkeur 4 weken voor nieuwe dosis.

Blauw = richtlijn RIVM voor andere autoimmuunziekten; Geel = expert opinion, Geen kleur = SmPC. Zie ook www.immunostart.nl

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Ziektemodulerende behandeling en invaliditeit door MS kunnen het risico op infecties verhogen. Een deel van deze risico's is te verkleinen en zelfs te voorkomen middels vaccinatie. Het vaccineren zelf is veilig gebleken en verhoogt het risico op een relapse niet. Om die reden is het belangrijk bij iedere MS patiënt stil te staan bij de vaccinatiestatus, risicofactoren voor infecties en toekomstige reizenwensen om vaccins optimaal te kunnen inzetten. Hoewel ziektemodulerende therapie gepaard kan gaan met een verminderde respons op vaccinatie, valt zelfs dan vaak nog winst te behalen met vaccineren. Waar mogelijk verdient het aanbeveling om te vaccineren voordat de ziektemodulerende behandeling wordt ingesteld.

De vaccinatieadviezen uit deze module zijn in eerste instantie gebaseerd op het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma (RVP). In dit programma zijn de vaccins verwerkt die zinvol worden geacht voor de hele bevolking en daarbij wordt ook al rekening gehouden met risicogroepen en leeftijdsafhankelijke risico's. Daarnaast zijn de adviezen uit de RIVM Handreiking Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen overgenomen ([RIVM, 2023a](#)). Deze handreiking is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep en bevat vaccinatieadviezen voor mensen met diverse auto-immuunziekten. De adviezen uit deze handreiking worden door de werkgroep ook zinvol geacht voor MS patiënten. Tot slot zijn de vaccinatieadviezen uit de SmPCs van ziektemodulerende middelen overgenomen. Er is geen systematische search verricht om de individuele vaccinatieadviezen te onderbouwen omdat de opbrengst daarvan als laag werd ingeschat. De adviezen zijn vergeleken met de adviezen van de American Academy of Neurology en recente reviews over dit onderwerp. In tabel 2 is een overzicht weergegeven van mogelijke vaccinaties voor en tijdens de start van ziektemodulerende behandeling bij MS.

Recent is de website www.immunostart.nl gelanceerd. Deze tool is ontwikkeld met financiering van SKMS gelden en heeft als doel screenings- en vaccinatieadviezen voor behandelaren inzichtelijk te maken. De adviezen op deze site komen overeen met de RIVM leidraad en sluiten ook aan bij deze module.

Bij de vaccinatie van MS patiënten is het zinvol om onderscheid te maken tussen a) ziektemodulerende-onafhankelijke en ziektemodulerende-afhankelijke adviezen, b) vaccinatie vóór start van ziektemodulerende behandeling en tijdens gebruik van ziektemodulerende behandeling en c) de zogenaamde levende en geïnactiveerde vaccins.

- a. De ziektemodulerende behandeling onafhankelijke adviezen bevatten de algemene vaccinatieadviezen die voortkomen uit het RVP en adviezen die gebaseerd zijn op specifieke risicofactoren of reismensen van de patiënt. De ziektemodulerende behandeling afhankelijke adviezen komen erbij wanneer het specifieke middel een aanvullend advies wenselijk maakt.
- b. Het onderscheid tussen vaccinatie vóór start en tijdens ziektemodulerende behandeling is gebaseerd op de kans dat het specifieke middel de werking van het vaccin ondermijnt en op het risico op bijwerkingen door het vaccin zelf veroorzaakt.
- c. Het onderscheid tussen levende en geïnactiveerde vaccins is van belang voor het risico dat een vaccin kan veroorzaken bij toediening tijdens een immuungecompromitteerde status.

Overwegingen bij het aanbieden van pneumokokkenvaccinatie

De pneumokokkenvaccinatie is onderdeel van het rijksvaccinatieprogramma en is volgens het advies van de gezondheidsraad aanbevolen voor 60+ en risicogroepen (Gezondheidsraad, 2020). Studies laten een verhoogd risico zien op een pneumonie bij MS patiënten (Vinogradova, 2009; Wotton, 2012; Wijnands, 2018), mate van invaliditeit (rolstoel gebonden zijn) en/of immuunsuppressieve medicatiegebruik zijn hier de meest verklarende factoren voor. Pneumokokken veroorzaken circa 20% van de pneumoniën. Daarnaast kunnen pneumokokken andere ziektebeelden veroorzaken, zoals otitis-media, sepsis en meningitis. Er is vrijwel geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van pneumokokken vaccins bij MS patiënten, maar op basis van de ervaring met andere auto-inflammatoire aandoeningen kan worden aangenomen dat vaccinatie (gedeeltelijk) bescherming biedt tegen invasieve pneumokokken ziekte (Moberley, 2013). Vanuit verschillende instanties, zoals de American Academy of Neurology en National MS society (National MS Society, 2023b) wordt in lijn met andere autoimmuunaandoeningen geadviseerd om ook MS patiënten tegen pneumokokken te vaccineren. De werkgroep adviseert om pneumokokken vaccinatie aan te bieden aan iedere MS patiënt die rolstoelgebonden is of met immuunsuppressieve medicatie behandeld wordt of zal worden. Om optimale effectiviteit te bereiken worden de vaccins bij voorkeur voor start van immuunsuppressieve medicatie gegeven, hoewel er geen contra-indicaties zijn voor toediening tijdens de behandeling.

Als eerste vaccin tegen pneumokokken infectie wordt éénmalig het 13-valente conjugaat vaccin (PCV13) of het 15-valente conjugaat vaccin (PCV15) aanbevolen en tenminste twee maanden later het 23-valente polysaccharide vaccin (PPV23). Het conjugaatvaccin is nodig om affiniteitsmaturing van antistoffen en B-cel memory op te wekken. PCV13 en PCV15 worden als gelijkwaardig beschouwd. Het polysaccharide vaccin biedt bredere bescherming en moet iedere 5 jaar worden herhaald. Een uitgebreide toelichting op de pneumokokkenvaccinatie bij mensen met een chronisch inflammatoire aandoening is te vinden op de leidraad van het RIVM (RIVM, 2023a). Een alternatief vaccinatieschema bestaat uit enkel vaccinatie met het 20-valente conjugaatvaccin (PCV20) (RIVM, 2023c). Dit heeft als voordeel dat geen vervolgvaccinatie nodig is met het polysaccharide vaccin, een nadeel is dat deze vaccinatie nog niet standaard vergoed wordt.

Overwegingen bij het aanbieden van SARS-CoV-2 vaccinatie

Voor de meest recente adviezen voor SARS-CoV-2 vaccinaties bij mensen met chronisch inflammatoire aandoeningen en/of immuunsuppressieve medicatie verwijst de werkgroep naar de

pagina van het RIVM (RIVM, 2023b). Hierin staan ook specifieke adviezen voor neurologische patiënten.

Overwegingen bij het aanbieden van recombinant zoster vaccin ter preventie van gordelroos

Gordelroos ontstaat door een reactivatie van varicella zostervirus en komt alleen voor bij mensen die ooit waterpokken hebben doorgemaakt (>97% van de Nederlanders; de Melker, 2006). Naast het veroorzaken van directe morbiditeit kan gordelroos ook bacteriële wondinfecties, postherpetische neuralgie en cerebrovasculaire incidenten veroorzaken (Liu, 2016). Bij vrouwen is het risico op gordelroos verhoogd. Het risico en de kans op complicaties nemen verder toe met de leeftijd (met name >50 jaar; Levin, 2012). Ook immuunsuppressieve medicatie verhoogt het risico met gemiddeld twee keer (Schröder, 2017). Van een groot aantal tweede- en derdelijns MS middelen is bekend dat ze de kans op herpesvirus reactivaties verhogen; het is echter onbekend hoe vaak gordelroos voorkomt in specifieke populaties MS patiënten.

Vaccinatie tegen gordelroos is effectief om gordelroos en post-herpetische neuralgie te voorkomen (Anderson, 2022; Izurieta 2021; Oostvogels, 2019). Er is een gordelroosvaccin dat gebruik maakt van een levend-verzwakte virus (zostavax), maar dat is minder effectief dan het recombinant zoster vaccin (Shingrix). Aangezien dit geen replicerend virus bevat, kan het ook gegeven worden tijdens behandeling met immuunsuppressieve medicatie. Het is betrekkelijk kort op de markt (in Nederland sinds 2019). In 2019 heeft de gezondheidsraad een positief advies gegeven voor RZV vaccinatie van personen van 60 jaar en ouder, met als aandachtspunt de beperkte kosteneffectiviteit (<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos>). Het advies voor de leeftijd van 60-jaar was gebaseerd op de doelmatigheid. De landelijke leidraad van het RIVM over Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen is terughoudend in het advies over vaccinatie (RIVM, 2023a), omdat nog te weinig informatie over de effectiviteit beschikbaar was op het moment van schrijven. Inmiddels is bekend dat de bescherming van het recombinant zoster vaccin zeker 10 jaar aanhoudt (Strezova Open Forum ID 2022). Het Nederlandse 'Immunostart' SKMS-project, dat als doel heeft om de vaccinatie-zorg bij patiënten met afweerstoornissen te verbeteren, adviseert het RZV voor alle patiënten met autoimmuunziekten >50 jaar en vaccinatie onafhankelijk van de leeftijd wanneer iemand eerder gordelroos heeft doorgemaakt (<https://immunostart.nl/vaccinatie/>).

De CDC bracht in 2022 het advies uit om het RZV aan te bieden aan alle immuungecompromitteerde patiënten >19 jaar (Anderson, 2022; CDC, 2022). Dit wordt ondersteund door de National MS Society van de Verenigde Staten (National MS Society, 2023a). Er zijn op het moment van schrijven geen directe studies naar het voorkomen van gordelroos bij MS patiënten en het effect van DMTs op het risico daarop. Op basis van theoretische overwegingen en in aansluiting op het advies van Immunostart en diverse internationale richtlijnen beveelt de werkgroep aan om de recombinant zoster vaccinatie aan te bieden aan alle MS patiënten >50 jaar en aan mensen onder de 50 wanneer die eerder gordelroos hebben doorgemaakt. In aansluiting op het advies van de CDC kan ook overwogen worden MS patiënten onder de 50 zonder geschiedenis van gordelroos te vaccineren, in het kader van start met een DMT waarvan het risico op herpesvirus reactivatie verhoogd is of lijkt te zijn (alemtuzumab, cladribine, S1P modulatoren, natalizumab, anti-CD20 monoclonalen, teriflunomide en fumaraten). De wens van de patiënt om gevaccineerd te worden kan hierbij doorslaggevend zijn.

Overwegingen bij het aanbieden van Provarivax vaccinatie ter preventie van waterpokken

Voor mensen die nooit waterpokken hebben doorgemaakt is een levend-verzwakt virus vaccin beschikbaar (Provarivax). Provarivax kan zowel worden ingezet als post-expositie profylaxe, na een recent waterpokken contact, of om primaire immuniteit tegen VZV op te wekken. Provarivax is niet geschikt voor preventie van gordelroos. recombinant zoster vaccin is niet geschikt om te beschermen tegen waterpokken.

De werkgroep adviseert om Provarivax te geven in bij die ziektemodulerende middelen waarbij het doormaken van waterpokken een ernstiger verloop kan kennen (S1P modulators, alemtuzumab, anti-CD20 therapie en cladribine). Daarnaast kan overwogen worden Provarivax te geven voorafgaand aan die ziektemodulerende middelen waarbij gebruik van vaccins met levend-verzwakte virussen gecontraïndiceerd is (natalizumab, fumaraten en teriflunomide), waardoor post-expositie profylaxe met Provarivax niet gegeven kan worden. In het algemeen valt te overwegen om MS patiënten die nog nooit waterpokken hebben doorgemaakt danwel VZV IgG negatief zijn, hiervoor te vaccineren middels Provarivax aangezien er gerede kans is dat zij in de toekomst met een ziektemodulerende behandeling zullen starten waarvoor dit geadviseerd wordt (en er dan tijd bespaard kan worden voor starten van behandeling).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is voor de meeste patiënten van belang zo goed mogelijk tegen infecties beschermd te worden met een zo laag mogelijk risico op bijwerkingen van de vaccinatie. Er zijn echter patiënten die prefereren zich niet te laten vaccineren om uiteenlopende redenen. Of patiënten tot de eerste of de tweede groep behoren zal vaak afhangen van hun risicoprofiel en dus ook van de betreffende ziektemodulerende behandeling, maar soms is het puur het gevolg van een persoonlijke overtuiging en staat het los van de ziekte specifieke situatie.

Kosten (middelenbeslag)

Vaccinaties zijn een veilige en effectieve methode om infecties die een kans hebben op een ernstig beloop te voorkomen. Bij de werkgroepleden zijn geen kosteneffectiviteitsstudies bekend die specifiek MS patiënten onderzocht hebben. In geval van infectieziekten met een risico op ernstig beloop of veel voorkomende infectieziekten is vaccinatie naar verwachting kosteneffectief, gezien de beperkte kosten in relatie tot de ziektelast en kosten die ziekte met zich meebrengt. De vaccinatie tegen gordelroos biedt bijvoorbeeld belangrijke bescherming tegen het optreden van gordelroos. Of dit daadwerkelijk kosteneffectief is, is onzeker.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Sommige vaccins (bijvoorbeeld recombinant zoster vaccin of PCV-20) worden nog niet vergoed, wanneer ze aangeboden worden buiten het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Vanaf januari 2024 is de vergoeding van recombinant zoster vaccin wel geregeld, mogelijk ook van PCV-20. De arts zal een motivatiebrief moeten schrijven om vergoeding te regelen. Het vaccineren kan leiden tot uitstel van de behandeling, omdat in sommige gevallen eerst gewacht moet worden totdat de vaccinatie serie compleet gegeven is. Dat kan soms onwenselijk zijn vanwege de MS activiteit. Het is aan de behandelaar om samen met de patiënt af te wegen wat prioriteit heeft.

8.4.2 ECTRIM/EAN 2023

Safety and efficacy of vaccines

Are vaccines associated with an increased risk of triggering exacerbations and/or disability worsening in pwMS?

Recommendation 1. Live-attenuated vaccines can be safely used in MS patients without DMTs or in those receiving immunomodulatory treatments (interferons [IFNs] or glatiramer acetate [GA]) but should be avoided in patients receiving the following therapies: dimethyl fumarate [DMF]; teriflunomide; sphingosine-1-phosphate [S1P] modulators; natalizumab; cladribine; alemtuzumab; or anti-CD20 monoclonal antibodies.

Conclusions. Overall, the data indicate that commonly administered vaccines such as influenza, tetanus or hepatitis B vaccines do not increase the risk of exacerbations and/or disability progression in MS. Similar results have been observed following BCG vaccination

Statement 1. In MS patients with or without DMT, vaccines are not associated with an increased risk of relapses.

Statement 2. In MS patients with or without DMT, vaccines are not associated with an increased risk of disability.

Statement 3. In MS patients with or without DMT, the benefit of immunization greatly outweighs any potential risks.

Statement 4. Inactivated vaccines can be safely used in MS patients receiving DMTs.

*Are vaccines as effective in treatment-naïve pwMS as in the general population?
What is the effectiveness of vaccines in pwMS treated with DMTs?*

Recommendation 1. People with MS receiving some immunosuppressive therapies (S1P modulators, or anti-CD20 monoclonal antibodies or alemtuzumab and cladribine before immune reconstitution) should receive counseling about the risk of diminished protection after vaccination and the need to follow other protective strategies against infections.

Statement 1. In MS patients without DMT or those receiving IFNs and GA, the achieved protection after vaccination is similar to that in the general population.

Statement 2. In people with MS receiving DMF, teriflunomide, and natalizumab, the production of antibodies can be lower compared to non-treated patients or patients receiving IFNs, but patients achieve sufficient seroprotection.

Statement 3. In people with MS receiving S1P modulators and anti-CD20, the antibody production is lower than in non-treated patients or patients receiving IFNs, and the achieved seroprotection after vaccination can be reduced.

Statement 4. There are limited data about the protection after vaccination in patients treated with alemtuzumab and cladribine. However, due to the drug's mechanism of action, a reduced seroprotection could be expected until a complete immune reconstitution is achieved.

Immunization strategy

What is the recommended immunization strategy in pwMS before, during, and after immunosuppressive therapies?

Recommendation 1. An evaluation of the immunization status is recommended for all MS patients, regardless of initial therapeutic plans, as part of the disease management strategy to minimize risks.

Recommendation 2. Care providers should inform patients about the importance of immunization and the risks of not vaccinating. Patients' opinions, values, and preferences should be considered, including the possibility of declining vaccination, to define a personalized immunization plan for each patient.

Recommendation 3. Vaccination should be performed at the time of diagnosis or in the early stages of the disease to prevent future delays in the initiation of therapies.

Recommendation 4. In order to define the vaccination plan, it is essential to:

- (i) document the patient's past, current, and, if planned, future therapies and
- (ii) establish vaccination needs based on the patient's natural immunity, vaccine history, as well as the results of the pre-vaccine serological tests: varicella, measles, mumps, rubella (MMR), tetanus, hepatitis B, and other infections according to the local epidemiological context.

Recommendation 5. The specific vaccination guidance according to the prescribing instructions for each of the DMTs should be followed, considering the treatment-specific infectious risks, the epidemiological context and the local immunization requirements.

Recommendation 6. In MS patients who are experiencing a relapse, vaccination should ideally be delayed until clinical resolution or stabilization.

Recommendation 7. Physicians should reassess the vaccination status of pwMS before prescribing *any* immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies).

Recommendation 8. For non-treated MS patients or those receiving immunomodulatory treatment (IFNs or GA) who are planning to start *any* immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies) timing of vaccination should be adjusted:

- (i) Inactivated vaccines can be administered any time, but ideally at least 2 weeks before treatment onset to ensure a complete immune response;
- (ii) Live-attenuated vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment onset, and 6 weeks before for ocrelizumab and alemtuzumab.

Recommendation 9. For MS patients planning to start *any* immunosuppressive therapy, accelerated vaccination schedules can be proposed when available and if needed.

Recommendation 10. Live-attenuated vaccines:

- (i) can be safely used in MS patients without DMT or those receiving immunomodulatory treatments (IFNs or GA);
- (ii) should ideally be avoided in MS patients receiving DMF and natalizumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections. In very exceptional cases, such as a high risk of infection, vaccination with live-attenuated Vaccines could be considered if the potential risk of acquiring the infection is superior to the risk of developing vaccine-related infections;
- (iii) should be avoided in MS patients receiving DMF* (**If absolute lymphocyte counts < 800/mm³ (Grades 2 and 3 lymphopenia)*), teriflunomide, S1P modulators, anti-CD20 monoclonal antibodies, and before immune restoration for cladribine and alemtuzumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections.

Recommendation 11. MS patients receiving immunosuppressive therapies that are non-immune against measles and/or VZV should be informed that, in case of a risk exposure to measles and/or chickenpox, they should seek medical advice immediately, and a post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 12. For MS patients who are treated with anti-CD20 immunosuppressive therapies every 6 months, inactivated vaccines should ideally be administered, if the clinical situation allows it, at least 3 months after the last anti-CD20 treatment and 4–6 weeks before the next infusion to optimize vaccine responses.

Recommendation 13. For MS patients who receive vaccines before initiation or during treatment with immunosuppressive therapies:

- (i) Measurement of vaccine-induced antibody titers in an optimal interval of 1–2 months after the last dose of the vaccine is suggested for hepatitis B, tetanus, measles, mumps, and varicella to check whether they have mounted a protective immune response, according to accepted cut-off levels;
- (ii) In the case of attenuated live vaccines, the serological response should be confirmed before starting the immunosuppressive therapy;
- (iii) In case of insufficient response, consider administering a booster dose of the vaccine. For hepatitis B, a complete revaccination with an adjuvanted or high antigenic load vaccine is recommended.

Recommendation 14. MS patients who do not mount a protective immune response to hepatitis B after two complete courses of vaccination should be informed that, in the situation of a risk exposure to the virus, they should seek medical advice immediately, and post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 15. In MS patients who receive a short-term pulse of high-dose steroid treatment, live-attenuated vaccines should be postponed for 1 month. Ideally, inactivated vaccines should also be delayed for 1 month but can be administered any time.

Recommendation 16. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, inactivated vaccines can be administered any time, but preferably after immune restoration to maximize vaccine responses.

Recommendation 17. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, live-attenuated vaccines should only be administered after a safety interval that ensures immune restoration is met ([Table 2](#)).

Recommendation 18. Adult patients with MS should receive those vaccines included in the routine vaccination schedule for the general population unless there is a specific contraindication.

Recommendation 19. MS patients, especially those who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability, should receive yearly influenza vaccination, following general recommendations.

Recommendation 20. MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability should receive pneumococcal vaccination, following general recommendations for immunosuppression (following guidelines applicable in each country; age and/or comorbidities should also be considered in the indication of pneumococcal vaccination).

Recommendation 21. In MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies, other vaccines with more restrictive indications should be considered:

- (i) Human papillomavirus (HPV) vaccine in women and men with MS who are scheduled to receive treatment with alemtuzumab, S1P modulators, cladribine, or anti-CD20 monoclonal antibodies, and have not already received the vaccine previously, independently of their age (in some countries, there can be limitations regarding age);

- (ii) Herpes zoster recombinant vaccine in patients over 18 years of age * (**With a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization)*) who are scheduled to receive any treatment with a high risk of herpes infections such as cladribine, alemtuzumab, S1P modulators, natalizumab, and anti-CD20 monoclonal antibodies (in some countries, there can be limitations regarding age);
- (iii) Hepatitis B in non-immune high-risk patients, especially those who are scheduled to receive treatment with anti-CD20

Recommendation 22. In people with MS receiving immunosuppressive therapies vaccination for household and healthcare professional contacts should be recommended:

- (i) with influenza vaccines for all and
- (ii) with MMR and/or varicella vaccines for those non-immune to measles and/or varicella (through vaccination or natural immunity) and if the patient is not adequately protected against these infections.

In the absence of solid evidence on the use of vaccines in pwMS, expert recommendations could help in the decision-making process. In this regard, expert groups from Italy, Spain, and France have published consensus statements on this topic. The authors of this European consensus statement have referred to all previously published guidelines/consensus and all data reviewed in Questions 1, 2a, and 2b to generate recommendations for this review question.

According to evidence reviewed in Question 1, both inactivated and attenuated vaccines are safe biological products that can be administered in pwMS, taking into account the specific contraindications for live-attenuated vaccines in patients receiving immunosuppressive therapies. Patients should be appropriately immunized with routine vaccines (included in the adult vaccination schedule), plus other specific vaccines, including those largely used in case of immunosuppression, such as influenza and pneumococcal vaccines, and those with restricted indications depending on the treatment and clinical situation. It is also important to ensure correct immunization of the household contacts against common infectious agents for which the patients cannot be immunized (i.e., live-attenuated infections if immunosuppressive therapy) or to which they might have a partial immune response (i.e., influenza).

Decisions on the optimal timing for vaccination should consider the patient's clinical situation, the type of vaccine and DMT, the relative need for rapid protection, the risk for suboptimal response to vaccination, and the potential risk of vaccine-induced side effects. The recommended vaccines for pwMS, schemes, and indications are detailed in [Table 1](#).

TABLE 1 Recommended vaccines in people with multiple sclerosis receiving disease-modifying drugs.

Vaccine	Type	Schedule	Indications	
			General MS population	Special MS subpopulations
Seasonal influenza	Inactivated Fractioned or subunits	Single IM/SC dose every year	Annually, especially in case of present/future IS and/or significant disability	 During any trimester Annually for all From 6 months of age, in case of present/future IS
Pneumococcal: PCV-13 PPV-23 PCV-20	Inactivated	PCV-13 and PPV-23 (at least 2 months apart) Or single-dose PCV-20	In case of present/future immunosuppression and/or significant disability ^a	 PCV-13 as age-appropriate and PPV-23 2 months apart, in case of present/future IS
Tetanus-diphtheria (dT) Tetanus-diphtheria-pertussis (dTap)	Inactivated; tetanus and diphtheria toxoids	3 IM doses (0, 1, 6 months) in naïve patients Single IM booster dose in first vaccinated	Same indications as in the general population ^b	 dTap during the end of the second or the third-trimester. Repeat during each pregnancy ^c
MMR	Live-attenuated	2 IM/SC doses given 4 weeks apart	Recommended in VZV seronegative patients Complete 4 weeks before immunosuppression ^d	 In seronegative, vaccinate in the post-partum period before initiating DMT.
Varicella	Live-attenuated	2 IM/SC doses given 4 weeks apart	Recommended in VZV seronegative patients. Complete 4 weeks before immunosuppression ^d	 In seronegative, vaccinate in the post-partum period before initiating DMT.
Human papillomavirus	Inactivated (recombinant)	3 IM doses at months 0, 2, and 6	Consider in women and men with MS who will receive treatment with ALZ, S1P modulators, CLAD or anti-CD20 drugs, independently of their age ^e	 Ensure complete immunization in all girls and boys ^b
Herpes zoster	Inactivated (recombinant) ^f	2 IM doses separated by 2–6 months	Consider in patients aged over 18 years ^g if treatment with CLAD, ALZ, S1P modulator, NTZ, and anti-CD20 drugs	 Especially indicated in those receiving immunosuppressive therapies From 18 years of age
Hepatitis B virus	Inactivated (recombinant)	Regular vaccines 3 IM doses at months 0, 1, 6 Enhanced immunity vaccines ^h 4 IM doses (0, 1, 2, 6–12 months) for high load (40 mcg) or adjuvanted (AS03) 2 IM doses (0, 1 month) for adjuvanted (CpG 1018)	Consider in high-risk ⁱ seronegative patients, especially if treatment with anti-CD20 therapies	 Ensure complete immunization in all girls and boys ^b

Note:  Patients under 18 years of age  Patients of 60 years and older.

Abbreviations: PCV-13, 13-valent conjugate vaccine; PCV-20, 20-valent conjugate vaccine; PPV-23, 23-valent polysaccharide vaccine; ALZ, alemtuzumab; CLAD, cladribine; DMF, dimethyl fumarate; DMT, disease-modifying therapy; IS, immunosuppression; IM, intramuscular; MMR, measles, mumps, rubella; mRNA, messenger ribonucleic acid; MS, multiple sclerosis; PPV, pneumococcal polysaccharides vaccine; NTZ, natalizumab; SC, subcutaneous; S1P, selective sphingosin-1-phosphate-receptor-1; TER, teriflunomide; VZV, varicella-zoster virus.

^a13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13, Prevenar 13®); 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-20, Appexnar®), pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23, Pnuemo vac®). Use following general recommendations for immunosuppression. Age and/or comorbidities should also be considered in the indication of pneumococcal vaccination following guidelines applicable in each country. For children: routine vaccination with PCV-13 as age-appropriate and in children of at least 2 years of age administer PPSV23 2 months apart.

^bFollowing national immunization schedules.

^cUnless national recommendations state otherwise.

^dAlways avoid in MS patients who are already receiving the following immunosuppressive therapies: S1P modulators, anti-CD20 monoclonal antibodies and before immune restoration for cladribine and alemtuzumab. Ideally avoid in MS patients who are already receiving the following immunosuppressive therapies: natalizumab, DMF and teriflunomide without lymphopenia. In these patients and in very exceptional cases, such as where there is high risk of infection, vaccination with live-attenuated vaccines could be considered if the potential risk of acquiring the infection is superior to the risk of developing vaccine-related infections.

^eThere can be limitations and variations regarding upper age limit depending on the country and the summary of product characteristics.

^fA live-attenuated herpes zoster vaccine (Zostavax®) is also available, but not recommended for patients who are receiving immunosuppressants.

^gWith a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization).

^hEnhanced immunity vaccines include high-load (HBVaxpro® 40 mcg) or adjuvant (AS03-Fendrix®, CpG 1018-HepBisav®). Consider if onset of immunosuppressants in the following 6 months or in patients already immunosuppressed.

ⁱRisk of sexual exposure, patients on dialysis, parenteral drug users, healthcare workers with occupational risk, and patients with specific comorbidities (HIV or HCV infection, chronic liver or kidney disease, solid organ transplant/hemopoietic stem cell transplantation recipients and/or people receiving blood products).

^jEuropean Medicines Agency authorized COVID-19 vaccines: Comirnaty (0, 28 days), Spikevax (0, 28 days) Valneva (0, 28 days), Nuvaxoid (0, 21 days), Vaxzevria (0, 28 days), Jcovden (single-dose).

VidPrevtyn Beta (single booster after mRNA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised-for-initially-authorised-covid-19-vaccines-section>.

^kFollow most up-to-date local/country guidance on COVID-19 vaccination for high-risk patients.

Specific caution is needed when considering live-attenuated vaccines in patients with planned initiation of immunosuppressive therapies. Details about the timing of live-attenuated vaccines for the different DMTs are available in [Figure 1a](#) and [Table 2](#).

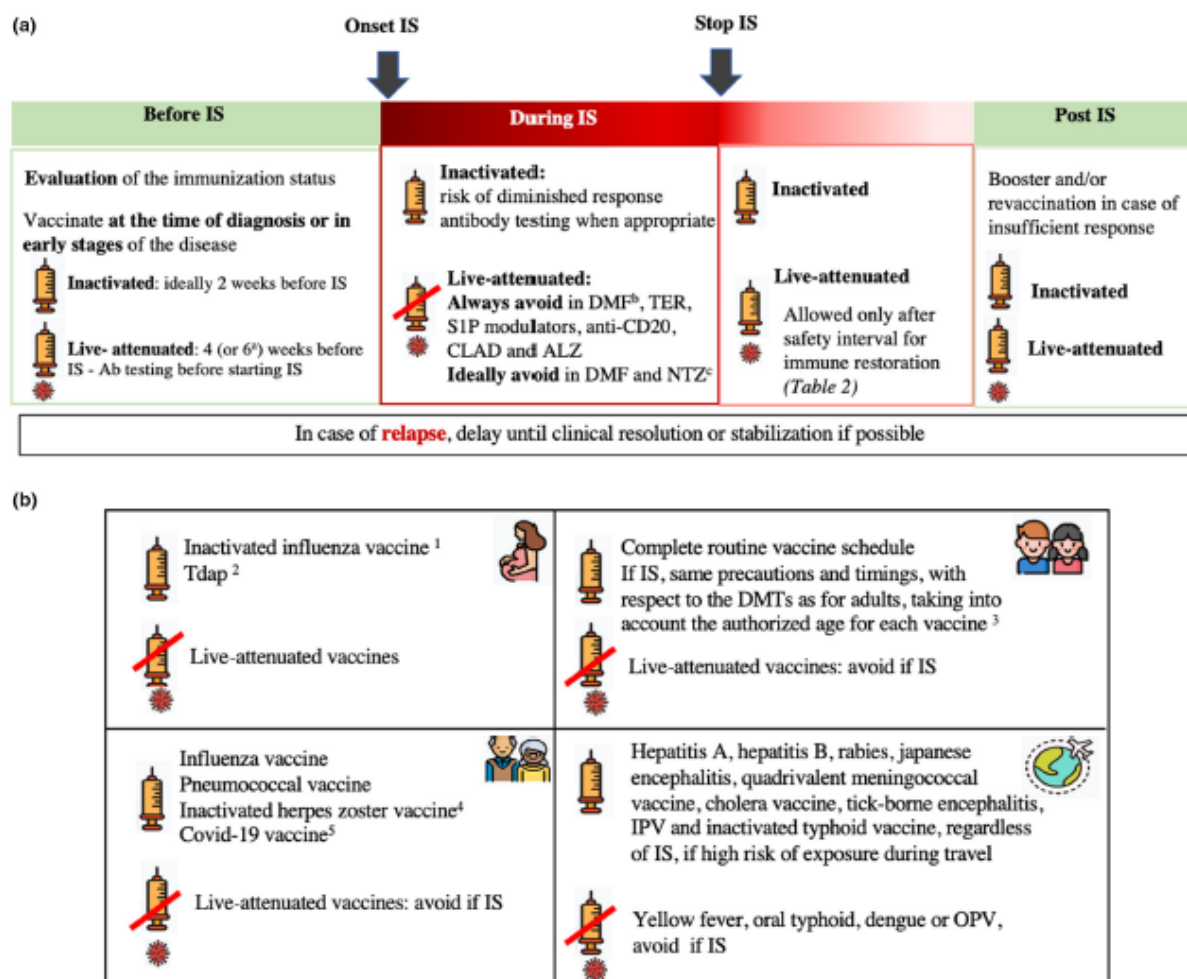


FIGURE 1 Immunization strategy in people with multiple sclerosis (pwMS). (a) Immunization strategy and immunosuppression: timings and precautions. ^aFor ocrelizumab and alemtuzumab according to the summary of product characteristics. ^bIf absolute lymphocyte counts <800/mm³ (Grades 2 and 3 lymphopenia). ^cIn very exceptional cases, such as a high risk of infection, vaccination with live-attenuated vaccines in patients treated with natalizumab (NTZ) and dimethyl fumarate (DMF) could be considered if the potential risk of acquiring the infection is superior to the risk of developing vaccine-related infections. (b) Recommended vaccines in special subpopulations (pregnancy, children, elderly and international travel). ¹During any trimester at the beginning of the influenza season. ²During the third trimester of pregnancy (between week 20 and 36), unless national recommendations state otherwise. ³See [Table 1](#). ⁴With a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization). ⁵Follow most updated local/country guidance on COVID-19 vaccination for high risk patients. Ab, antibody; ALZ, alemtuzumab; CLAD, cladribine; dTap, diphtheria, tetanus and acellular pertussis; IPV, inactivated polio vaccine; OPV, oral polio vaccine; IS, immunosuppression; S1P, selective sphingosin-1-phosphate receptor-1; TER, teriflunomide.

Disease-modifying drug	Interval to live-attenuated vaccine
Interferon/glatiramer acetate	None
Dimethyl fumarate	Until normal lymphocyte count
Teriflunomide	3.5 months–2 years (accelerated elimination: wait 1.5 months after the first result of plasma concentrations of the drug is below 0.02 mg/L).
Fingolimod	>2 months
Siponimod	4 weeks
Ozanimod	3 months
Ponesimod	2 weeks
Natalizumab	>3 months
Alemtuzumab	Until normal lymphocyte count (approx. 12 months)
Cladribine	Until normal lymphocyte count (30–90 weeks after the last dose)
Rituximab	Until B-cell repletion (>12 months)
Ocrelizumab	Until B-cell repletion (>18 months)
Ofatumumab	Until B-cell repletion (approx. 40 weeks)
Corticosteroids ^a	1 month
Plasma exchange	None
Intravenous immunoglobulin (IVIg)	3 months ^b

Note: Based on: European Public Assessment Reports (EPAR)/Rubin et al. [73]/Furer et al. [76]/Ciotti et al. [104].

^a≥20 mg/day or ≥2 mg/kg/day (if weight less than 10 kg) of prednisone or equivalent for at least two consecutive weeks.

^bRisk of diminished response to measles up to 1 year.

TABLE 2 Recommended safety interval between drug suspension and live-attenuated vaccine administration.

What is the recommended vaccination strategy in pediatric patients with MS?

Recommendation 1. Care providers must remain vigilant in maintaining children's vaccination status following local vaccination guidelines and complete vaccinations ideally before the start of any immunosuppressive therapy. In case of non-vaccinated children or missed doses, a catch-up vaccination program following local guidelines should be conducted.

Recommendation 2. The same general precautions and timings with respect to the DMTs for immunization in adults should be applied to pediatric patients, taking into account the authorized age for the administration of each vaccine, specified in [Table 1](#).

Recommendation 3. The safety and timing of vaccination should be discussed with the infant's physician/family doctor.

There are no published data on the safety and efficacy of vaccines in pediatric patients with MS. Therefore, it is not surprising that no vaccination guidelines for children with MS are available in Europe or elsewhere. The lack of data on pediatric patients with MS is noteworthy as children may be more susceptible to vaccine-preventable infections. Confronted with this lack of information and/or authoritative guidance, the authors of this European consensus statement have referred to indirect data reviewed in Questions 1, 2a, and 2b and to vaccination guidelines for immunocompromised children to generate recommendations for this review question. These recommendations are in line with the immunization programs in the European Union.

Statement 1. In children with MS with or without DMTs, the benefit of immunization greatly outweighs any potential risks.

What is the recommended vaccination strategy in pregnant women with MS?

Recommendation 1. In women with MS with childbearing potential, a complete review of vaccination status should be performed. If needed, immunization with live-attenuated vaccines should be completed at least 1 month before pregnancy, unless there is a specific contraindication.

Recommendation 2. In pregnant women with MS, vaccination is recommended, as in the general population, to prevent potential infections with a high impact on maternal and infant morbidity and mortality.

Recommendation 3. Pregnant women with MS should be vaccinated with an inactivated influenza vaccine in any trimester at the beginning of the influenza season.

Recommendation 4. Pregnant women with MS should be advised to receive vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis (Tdap) during the end of second or third trimester of pregnancy, preferably between weeks 20 and 36*(*Unless national recommendations state otherwise.) to allow the greatest materno-fetal transfer of anti-pertussis antibodies. This vaccination should be performed during each pregnancy, regardless of whether the Tdap vaccine has been previously administered.

Recommendation 5. Pregnant women with MS should be evaluated for evidence of immunity to rubella and varicella and be tested for the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg). Women without evidence of immunity to rubella or varicella should be vaccinated in the post-partum period before initiating DMT.

Recommendation 6. In women with MS, the timing of vaccines post-partum should be adjusted to treatment plans to obtain fast protection and adequate vaccine responses:

- Immunizations with live-attenuated vaccine should be completed after delivery, regardless of breastfeeding (except for yellow fever vaccine), and 4–6 weeks before initiation of immunosuppressive DMT.
- Inactivated vaccines can be administered at any time after delivery and during immunosuppressive treatment but, ideally, should be completed at least 2 weeks before the start of immunosuppressive DMT.

Recommendation 7. In newborns who have been exposed to anti-CD20 therapies during pregnancy or for some time before pregnancy, CD19-positive B-cell levels should be measured, and live-attenuated vaccines (i.e., rotavirus) should be delayed until B-cell levels have recovered.

Recommendation 8. In women with MS who are breastfeeding, vaccines are considered safe except for the yellow fever vaccine.

Pregnant women are at increased risk of morbidity and mortality from vaccine-preventable infections and are recognized as a priority group for vaccination. Vaccination during pregnancy is specifically recommended to prevent both influenza and pertussis, while other vaccines may be considered in cases of high risk or specific exposure .

Inactivated vaccines are generally considered safe during pregnancy. In contrast, live-attenuated

vaccines are contraindicated during pregnancy due to the theoretical risk of perinatal infection.

Statement 1. In pregnant women with MS, inactivated vaccines are safe and can be administered during the second and third trimester of pregnancy* (**Influenza vaccine can be administered at any time during pregnancy.*).

Statement 2. In pregnant women with MS, live-attenuated vaccines are contraindicated because of the theoretical risk of vaccine-related infections in the fetus.

What is the recommended vaccination strategy for elderly pwMS?

Recommendation 1. Elderly people with MS, similarly to the general elderly population, should be informed about the higher risk of severe infections and the altered immune response to vaccines (i.e., antibody titer, antibody diversity, protective immunity).

Recommendation 2. In elderly people with MS, the same general vaccination strategy as in the adult MS population should be applied in terms of timings, recommended vaccines, and precautions according to DMTs.

Recommendation 3. Elderly people with MS should receive the influenza vaccine annually as well as pneumococcal and inactivated herpes zoster vaccines.

The development of new DMTs and advances in treating comorbidities have contributed to an increasing prevalence of aging pwMS worldwide. It is, therefore, essential that elderly pwMS undergo an appropriate vaccination program. However, to date, no data are available on the safety and efficacy of vaccines in elderly pwMS and, therefore, no guidelines have been established on vaccinating this group of patients. In this consensus statement, the authors have referred to indirect data reviewed in Questions 1, 2a, and 2b and to vaccination guidelines for otherwise healthy older adults to generate recommendations for this review question. These recommendations are in line with the immunization programs in the European Union. Similar to recommendations for younger pwMS, an individualized risk assessment is needed when making DMT decisions in elderly pwMS.

What is the recommended vaccination strategy for patients with MS planning to undertake international travel?

Recommendation 1. Care providers should discuss potential travel plans with MS patients as early as possible, especially with those patients who will start immunosuppressive therapies.

Recommendation 2. MS patients planning to travel to a tropical or subtropical destination should be advised to consult a specialist travel clinic or a vaccination expert in coordination with the MS specialist for a specific evaluation and individualized indication of pretravel immunizations, considering the risk–benefit balance.

Recommendation 3. Care providers should consider travel details about timing and destination to advise on the best immunization strategy before travel.

Recommendation 4. Immunizations needed to travel should ideally be started 2–3 months before departure. Accelerated vaccination schedules can be applied whenever available.

Recommendation 5. For pwMS receiving immunosuppressive therapies, post-vaccination

serology for those vaccines with accepted antibody cut-off levels, such as hepatitis A, hepatitis B, rabies, tetanus and/or polio should be verified, and additional booster doses may be required if negative responses.

Recommendation 6. Care providers should discuss the risks/benefits of stopping treatment for receiving a live-attenuated vaccine for traveling.

Conclusion. No increased risk of MS exacerbation and/or progression has been observed following rabies vaccination and there is no compelling evidence that YFV or TBE vaccination increases the risk of relapse in MS.

Statement 1. MS patients with or without immunosuppressive therapies can receive specific travel inactivated vaccines such as hepatitis A, hepatitis B, rabies, Japanese encephalitis, quadrivalent meningococcal vaccine, cholera vaccine, TBE, polio (IPV), and inactivated typhoid vaccine regardless of DMTs, if high risk of exposure during travel.

Statement 2. In MS patients receiving immunosuppressive therapies, live-attenuated vaccines such as yellow fever, oral typhoid, dengue, varicella and/or MMR are contraindicated.

Key points

Some key points of the recommendations have been highlighted in [Table 3](#).

TABLE 3 Key aspects of immunization of people with multiple sclerosis.

1. In pwMS with or without DMT, vaccines are not associated with an increased risk of relapses or disability.
2. In pwMS receiving S1P modulators and anti-CD20, the production of antibodies is lower as compared to non-treated patients or patients receiving IFNs, and the achieved seroprotection after vaccination can be reduced.
3. There are limited data about the protection after vaccination in patients treated with alemtuzumab and cladribine. However, due to the drug's mechanism of action, a reduced seroprotection could be expected until a complete immune reconstitution is achieved.
4. An evaluation of the immunization status is recommended for all pwMS, regardless of initial therapeutic plans to minimize risks. Ideally, vaccination should be performed at the time of diagnosis or in the early stages of the disease.
5. In pwMS experiencing a relapse, vaccination should ideally be delayed until clinical resolution or stabilization.
6. For non-treated pwMS or those receiving immunomodulatory treatment who are planning to start any immunosuppressive therapy:
 - a. Inactivated vaccines can be administered any time, but ideally at least 2 weeks before treatment onset to ensure a complete immune response.
 - b. Live-attenuated vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment onset, 6 weeks for ocrelizumab and alemtuzumab.
7. Live-attenuated vaccines:
 - a. Can be safely used in pwMS without DMT or in those receiving immunomodulatory treatments.
 - b. Should ideally be avoided in pwMS who are receiving the following immunosuppressive therapies (DMF and natalizumab).
8. In pwMS who receive a short-term pulse of high-dose steroid treatment, live-attenuated vaccines should be postponed for 1 month. Ideally, inactivated vaccines should also be delayed for 1 month, but can be administered anytime.
9. Adult and pediatric patients with MS should receive those vaccines included in the corresponding routine vaccination schedule for the general population.
10. In pregnant women with MS, vaccination is recommended, as in the general population, to prevent potential infections with a high impact on maternal and infant morbidity and mortality.
11. PwMS, especially those who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability should receive yearly influenza vaccination and pneumococcal vaccination (following guidelines applicable in each country).
12. In pwMS who are candidates for/or on immunosuppressive therapies, other vaccines with more restrictive indications should be considered:
 - a. Human papillomavirus vaccine in women and men with MS^b who are scheduled to receive treatment with alemtuzumab, fingolimod, cladribine, or anti-CD20, independently of their age.
 - b. Herpes zoster inactivated vaccine in patients over 18 years of age^c who are scheduled to receive any treatment with a high risk of herpes infections.
 - c. Hepatitis B in non-immune high-risk patients, especially those who are scheduled to receive treatment with anti-CD20.

Abbreviations: DMF, dimethyl fumarate; DMT, disease-modifying therapy; IFN, interferon; MS, multiple sclerosis; pwMS, people with multiple sclerosis; S1P, sphingosine-1-phosphate.

^aIf absolute lymphocyte counts <800/mm³ (Grades 2 and 3 lymphopenia).

^bThere can be limitations and variations regarding upper age limit depending on the country and the summary of product characteristics.

^cWith a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization).

8.4.3 NICE

Offer vaccinations in line with advice from the Joint Committee on Vaccinations and Immunisation and the Green Book: Immunisation against infectious disease for people with MS and their carers. [2014, amended 2022]

8.5 Managing bladder, bowel, pain, and fatigue symptoms of MS in primary care

8.5.1 General information

8.5.1.1 German AWMF 2024

Symptom-based treatment is an important component of the care of people with MS. This includes not only medication-based but also non-pharmacological interventions such as physiotherapy, occupational therapy, speech therapy, orthoptics and optometry, psychotherapy, neuropsychological therapy, and psychosocial support, including self-help, as well as neuromodulation and assistive device provision, outpatient and inpatient multimodal rehabilitation, and palliative care. Recently, the first digital health applications (“DiGAs”) have also become available (see Chapters E.5 Fatigue, E.15 Depression).

Statement E1 (strong consensus): Symptom-based treatment represents an important and indispensable pillar of therapy in the care of people with MS and includes medication-based and non-pharmacological interventions.

Die symptombezogene Therapie stellt eine wichtige und unverzichtbare Therapiesäule bei der Betreuung von MSBetroffenen dar und umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren.

Since patients do not always spontaneously report disabling symptoms for various reasons, it is essential to specifically inquire about them, preferably using a standardized checklist (see Figure E1) and the use of patient-centered outcome measures (PROMs). This is important for patient care, as the reports of the German MS Registry have demonstrated, almost consistently for years, that relevant symptoms are often overlooked and therefore remain untreated, especially many of the so-called invisible symptoms such as neurogenic bladder and bowel dysfunction, sexual dysfunction, depression, fatigue, and/or cognitive impairment (DMSG Multiple Sclerosis Registry). The reasons for this are manifold. In addition to a lack of knowledge on the part of those affected or their physicians, these include a lack of time resources to develop action plans, a lack of therapist resources and/or inadequate remuneration for therapeutic procedures, as well as the lack of evidence-based, effective therapies. The highly individual life situations of those affected are accompanied by the simultaneous occurrence of various symptoms, which will be discussed in the following chapters. When treating individual symptoms, it is important to ensure that adequate and individualized symptom management is implemented, which can contribute to improving quality of life.

Diagnosis of the respective symptoms can be performed at the functional and/or activity and participation levels and is described in the following chapters. In addition, symptom-independent assessment tools can be used, both examiner-based and patient-oriented (PROMs) (Flachenecker 2010; Flachenecker et al. 2021). It is advisable to agree on realistic and concrete treatment goals, the achievement of which should be measurable and verifiable (SMART rule: specific, measurable, attractive, realistic, and time-bound). These goals consist of restoring and improving the abilities of those affected that are limited by one or more symptoms, slowing down deterioration, and preventing potential complications.

Additionally, further opportunities for improving social and occupational participation can be created through adaptations to the environment and/or activities. Ultimately, all measures serve to ideally eliminate, or at least reduce, impairments in activities of daily living (household, family, leisure), thus maintaining social and professional participation for as long as possible and improving the quality of life of those affected, in accordance with the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) (Holper et al. 2010; Coenen et al. 2011), as well as with the human rights model of disability introduced by the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities (Degener 2015). In addition, secondary complications should be avoided. Against this background, the presentation of symptom-related therapy is based on the evidence for improving function, activity, and participation.

Recommendation E2 (strong consensus): MS symptoms should be regularly assessed, preferably using a standardized checklist. In cases of limited functioning, appropriate treatment should be offered, taking into account the side effect profile.

MS-Symptome sollen regelmäßig erfragt werden, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste. Bei eingeschränkter Funktionsfähigkeit soll eine entsprechende Behandlung unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.

Recommendation E3 (Consensus): Therapy goals should be jointly agreed upon before treatment begins in the spirit of shared decision-making, formulated in a patient-centered manner, and regularly reviewed during the course of treatment, if necessary according to the SMART principle. The goals should follow a biopsychosocial approach according to the *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF).

Die Therapieziele sollen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung vor Behandlungsbeginn gemeinsam vereinbart, patientenorientiert formuliert und im Verlauf der Behandlung regelmäßig überprüft werden, ggf. nach der SMART-Regel. Die Ziele sollen einem bio-psychozialen Ansatz entsprechend der *Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit* (ICF) folgen.

For various reasons, however, the quality of available studies is often still significantly lower than that of immunotherapies, due to a lack of financial and human resources for patient recruitment, data collection, monitoring, and statistical analysis, the diversity of treatment options, the lack of standardized interventions and heterogeneous outcome parameters, and the difficulty of blinding, particularly for non-pharmacological measures such as hippotherapy.

Despite these hurdles, there is a steadily growing number of randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses. In conjunction with expert opinions, this now provides a comprehensive database. Based on this data, the following sections provide recommendations for treatment of common and particularly functionally limiting symptoms. Symptom-related treatment is primarily provided on an outpatient basis (specialists, therapists, including rehabilitation sports and functional training). In complex situations, however, acute inpatient treatment or (possibly repeated) inpatient rehabilitation may also be necessary.

Self-help organizations, especially the DMSG (German Multiple Sclerosis Society²⁹), offer extensive information on their websites, as well as individual counseling sessions on social and legal issues and

other MS-related issues. Guided first-time MS sufferers' groups and peer counseling are regularly offered.

Recommendation E4 (strong consensus): MS sufferers should be informed early on about the support available through self-help services.

MS-Betroffene sollen frühzeitig auf die Unterstützung durch die Selbsthilfe hingewiesen werden.

8.5.1.2 NICE

Be aware that people with multiple sclerosis (MS) may present with a wide range of symptoms affecting different parts of the body.

The most common are:

- loss or reduction of vision in 1 eye with painful eye movements
- double vision
- ascending sensory disturbance and/or weakness
- altered sensation or pain travelling down the back and sometimes into the limbs when bending the neck forwards (Lhermitte's sign)
- progressive difficulties with balance and gait.

Do not routinely suspect MS if a person's main symptoms are fatigue, depression, dizziness or vague sensory phenomena, unless they have a history or evidence of focal neurological symptoms or signs.

8.5.2 Bladder dysfunction

8.5.2.1 German AWMF 2024

Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction

8.5.2.1.1 Definition and Significance

Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (NLUTD) occurs in MS with a prevalence of between 65% and 88% (Nazari et al. 2020) and is about as common in HIS (di Filippo et al. 2014), neuromyelitis optica spectrum disorders (Gupta et al. 2020), and MOG-IgG-associated disorders (Jarius et al. 2016). The symptoms are often suppressed or not reported due to shame and are associated with a significant reduction in quality of life (Abakay et al. 2022). In urologically asymptomatic MS patients, a high prevalence of NLUTD (51.9%–79.2%) was also demonstrated in all urodynamically based studies (Domurath et al. 2020; Beck et al. 2022), so that recent guidelines recommend that even urologically asymptomatic patients be examined for the presence of NLUTD (e.g., Domurath et al. 2020; Medina-Polo et al. 2020).

The following are distinguished in particular in NLUTD:

- Neurogenic detrusor overactivity: involuntary detrusor contraction during the filling phase of the bladder with increased urination frequency and/or urge incontinence
- Neurogenic detrusor underactivity: low urination pressure during the emptying phase of the

- bladder with prolonged urination time and/or incomplete bladder emptying
- Neurogenic acontractile detrusor – absence and impossibility of a detrusor contraction for urination
- Detrusor-sphincter dyssynergia (DSD): an involuntary contraction of the periurethral striated muscle of the external bladder sphincter accompanied by a detrusor contraction
- Altered perception of bladder filling (increased, decreased, absent, or abnormal Bladder sensitivity)

Detrusor overactivity is the most common type of NLUTD in MS (64%), while underactivity is much less common (12-20%) (e.g., Stoffel 2017). The type of dysfunction cannot be determined from urological symptoms (Haggiag et al. 2017).

NLUTD in MS can lead to sleep disturbances due to nocturia (thereby increasing fatigue), urinary incontinence, and bladder and lower abdominal pain, often with increased associated spasticity. Over 12% of MS patients have recurrent urinary tract infections (UTIs; defined as ≥ 2 UTIs per 6 months or ≥ 3 UTIs per 12 months (Kapica-Topczewska et al. 2020)). Urinary tract infections are responsible for 30-50% of acute hospitalizations in MS patients and frequently lead to urosepsis (e.g., Marrie et al. 2014).

Morphological changes of the urinary tract, kidney damage, urolithiasis, and bladder carcinoma (Marrie et al. 2021) can also occur. The psychosocial consequences of the disease are severe: shame, social withdrawal, restricted sex life, and a significant reduction in quality of life.

8.5.2.1.2 Necessary diagnostics

Targeted questions about micturition problems (e.g., urgent urgency, pollakiuria, nocturia, incontinence, urinary stream), creation of a micturition diary for three days, (repeated) residual urine determinations, laboratory tests (retention parameters, urinary status, microbiology/antibiogram if necessary). Filling out a three-day urination diary can be useful even in the absence of subjective symptoms.

Depending on the findings and response to treatment, further diagnostics may be performed by a urologist: uroflowmetry, urodynamics.

To diagnose NLUTD, the following are recommended: (1) residual urine (≥ 70 ml), (2) micturition frequency (> 13 per day), (3) occurrence of UTIs in the last six months, and (4) the presence of incontinence. Additionally, a voided volume less than 250 ml is an indication of NLUTD in MS (Beck et al. 2022; Jaekel et al. 2022).

Urodynamics is not mandatory for every patient to initiate treatment; this decision can only be made if the residual urine is known and a voiding diary is available (Domurath et al. 2020).

Recommendation E29 (strong consensus): All people with MS should be actively asked about bladder dysfunction (NLUTD), especially frequency/nocturia, urgency symptoms, incontinence episodes, slowed urination/urinary retention, and the frequency of urinary tract infections in the last six months.

Bei allen Menschen mit MS soll aktiv nach Störungen der Blasenfunktion (NLUTD), vor allem nach Pollakisurie / Nykturie, Drangsymptomen, Inkontinenzepisoden, verlangsamter Harnentleerung / Harnverhalt und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in den letzten sechs Monaten gefragt werden.

8.5.2.1.3 Treatment

The treatment of NLUTD in MS is carried out by a urologist experienced in the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction or a neurourologist. This should be done in close cooperation with the treating neurologist (especially with regard to medication coordination). The neurologist should also be informed about current treatment options.

Basic measures include:

- informing those affected about the symptoms of NLUTD and possible complications, adequate and evenly distributed fluid intake, individually planned urination intervals, and no delay in urination (Haensch et al. 2020; Blok et al. 2024)
- urination calendar, toilet training (Haensch et al. 2020)
- if indicated, intensive training and implementation of aseptic single-use catheterization (Böthig et al. 2023)
- advice on any necessary aids: pads, liners, drip guards, diapers, and external urinary diversion devices such as self-adhesive condom urinals and urinals with adhesive strips or glue

In addition, non-pharmacological, pharmacological, invasive, and, in exceptional cases, surgical therapies are available.

Non-pharmacological therapies include pelvic floor muscle training (BBT) with or without electrical stimulation. Several recent reviews have examined the effectiveness of BBT alone (predominantly for overactive bladder) (Kajbafvala et al. 2022; Yavas et al. 2022), as well as a review of BBT delivered via telerehabilitation (Yavas et al. 2023).

Structured urological rehabilitation with detailed urological diagnostics (type of neurogenic dysfunction, residual urine measurement, urosonography and urodynamics, urine and blood analysis, micturition diary, fluid balance), bladder training, pelvic floor exercises, bladder emptying training, and, if necessary, intermittent self-catheterization (ISC) training, as well as infection prophylaxis options, also lead to a significant improvement in bladder function and quality of life (Khan et al. 2010).

8.5.2.1.4 Drug Therapy

To accurately differentiate NLUTD, video urodynamics is usually required before initiating drug therapy (Kutzenberger et al. 2023).

Neurogenic detrusor overactivity (NDO): Anticholinergics/antimuscarinergics have proven effective in this, the most common form of NLUTD (first choice; Seddone et al. 2021). Regular residual urine monitoring is required. If residual urine is normal, this therapy can be initiated by neurologists. Direct comparisons have not demonstrated superiority for individual drugs (Kurze and Jaekel 2024). Side effects of various kinds are common. In cases of intolerance or insufficient efficacy, intravesical

therapy with oxybutynin solution is available, ideally as part of an already established intermittent self-catheterization program, or alternatively, botulinum toxin.

In cases of insufficient efficacy, side effects from, or contraindications to antimuscarinic drugs, the use of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron is a possible second-line treatment (dose 1x50 mg/day; side effects: particularly hypertensive blood pressure, tachycardia) (Akkoc et al. 2022). The combination of an antimuscarinergic with mirabegron is also feasible.

In cases of detrusor overactivity and intolerance to oral anticholinergics, the injection of botulinum toxin A into the detrusor (Delaval et al. 2023; Kutzenberger et al. 2023) in various doses has proven very effective (Botox®, Dysport®).

Botulinum toxin A can be used as first-line therapy for detrusor overactivity (on-label)

Improvements in NDO can be achieved using posterior tibial nerve stimulation (PTNS). In addition to several small studies, two reviews have now been published (Tahmasbi et al. 2023; Sapouna et al. 2024). Another treatment option for NDO is sacral neuromodulation (SNM). Initial studies (including Sacco et al. 2024) and a review have confirmed its effectiveness in previously treatment-resistant NDO (Schwarztuch Gildor et al. 2024).

Neurogenic detrusor underactivity (NDU): α -receptor blockers such as tamsulosin can be used (off-label) for women and men; concomitant administration of antimuscarinics or mirabegron is also possible (Kurze and Jaekel 2024).

Intermittent catheterization (IC/ISC) has proven to be a key treatment option for NDU. It is the primary treatment option for repeatedly or consistently elevated residual urine values of > 100 to 150 ml (Kutzenberger et al. 2023). Prerequisites for ISC are the absence of relevant visual impairment, limited fine motor skills of the arms and hands, or cognitive impairment.

Another essential prerequisite is intensive training and support for the affected patients to improve adherence and reduce infection rates (De Palma et al. 2023). Catheterization is performed 4-6 times a day, and the stored urine volume should not exceed 400-500 ml.

Detrusor-sphincter dyssynergia (DSD): Medicinal measures are often ineffective in this case; botulinum toxin injections into the external sphincter may be necessary. Other options include IC and sphincterotomy (Kutzenberger et al. 2023).

Nocturia/Pollakisuria: Desmopressin can reduce bothersome nocturia; two recent reviews are available on this topic (Phè et al. 2019; Hajebrabimi et al. 2024). The dosage is 20–40 μ g/day intranasally (predominantly 20 μ g/day), with a duration of action usually 6–8 hours. Positive experience has also been reported for targeted applications before activities outside the home (shopping, going to the cinema, theater, long journeys, etc. (Bosma et al. 2005)). Contraindications include, in particular, cardiac and renal insufficiency.

Treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTIs): UTIs in MS are, by definition, always classified as complicated due to neurogenic bladder dysfunction, recurrent infections, multiple pathogens, and concomitant immunotherapies. Clinical symptoms are not always definitive in diagnosing acute UTIs, as abdominal or bladder pain, for example, may be absent. The gold standard for suspected UTIs is urine culture with pathogen testing; subsequent targeted antibiotic therapy should be administered for a sufficient length of time (Campetella et al. 2024).

There is currently no gold standard for UTI prophylaxis—apart from avoiding residual urine and permanent urinary diversions; methionine, D-mannose, or cranberry preparations are commonly used (Campetella et al. 2024). The value of long-term antibiotic therapy is controversial.

8.5.2.1.5 Catheter Management

The aforementioned IK/ISK should be the first choice whenever possible if a catheter cannot be avoided. A condom urinal may be helpful in NDO, but not in NDU. The placement of a transurethral or suprapubic permanent urinary diversion can lead to significant complications, especially infections and even urosepsis. If a permanent diversion is unavoidable, a suprapubic urinary catheter is preferred to protect the urethra from pressure necrosis, inflammation, and strictures.

8.5.2.1.6 Surgical Procedures

Sphincterotomy, stent implantation for detrusor-sphincter dyssynergia, auto-augmentation of the bladder, and other procedures represent the limit of therapeutic options and should always be integrated into an overall neuro-urological concept (see especially Kurze and Jaekel 2024).

Recommendation E30 (Consensus): In cases of symptoms of an **overactive bladder**, high levels of suffering, and a lack of residual urine, a **neurologist** can also initiate a trial of drug treatment with an antimuscarinic agent. If there is insufficient improvement or side effects, a **urological consultation should** be made.

Bei Symptomen einer überaktiven Blase, hohem Leidensdruck und fehlendem Restharn kann ein medikamentöser Behandlungsversuch mit einem Antimuskarinergikum auch vom Neurologen / von der Neurologin begonnen werden. Bei unzureichender Besserung oder Nebenwirkungen sollte eine urologische Vorstellung erfolgen.

Recommendation E31 (Consensus): In cases of treatment-resistant urge symptoms, intermittent treatment with nasal desmopressin can be initiated, strictly observing contraindications (cardiac and/or renal insufficiency). Reviewed 2024

Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und / oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

Recommendation E32 (Consensus): Due to potential complications, the indication for **continuous urinary diversion** should be strictly determined and always in interdisciplinary consultation. Suprapubic diversion is definitely preferable to transurethral diversion.

Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potenzieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen unbedingt vorzuziehen.

8.5.2.1.7 Aids

These are available primarily after exhausting the above treatment options and persistent urological symptoms, especially incontinence. They can be used after detailed consultation (preferably with a urotherapist or a provider of aids), e.g., drip guards, pads, protective pants, condom urinals (available for men).

8.5.2.2 NICE URINARY

! neurological disease in general , not specific for MS

8.5.2.2.1 Assessment of lower urinary tract dysfunction

Assessment applies to new people, those with changing symptoms and those needing periodic reassessment of their urinary tract management. The interval between routine assessments will be guided by the person's particular circumstances (for example, their age, diagnosis and type of management) but should not exceed 3 years.

When assessing lower urinary tract dysfunction in a person with neurological disease, take a clinical history, including information about:

- urinary tract symptoms
- neurological symptoms and diagnosis (if known)
- clinical course of the neurological disease
- bowel symptoms
- sexual function
- comorbidities
- use of prescription and other medication and therapies.

Assess the impact of the underlying neurological disease on factors that will affect how lower urinary tract dysfunction can be managed, such as:

- mobility
- hand function
- cognitive function
- social support
- lifestyle.

Undertake a general physical examination that includes:

- measuring blood pressure
- an abdominal examination
- an external genitalia examination
- a vaginal or rectal examination if clinically indicated (for example, to look for evidence of pelvic floor prolapse, faecal loading or alterations in anal tone).

Carry out a focused neurological examination, which may need to include assessment of:

- cognitive function
- ambulation and mobility
- hand function
- lumbar and sacral spinal segment function.

Undertake a urine dipstick test using an appropriately collected sample to test for the presence of blood, glucose, protein, leukocytes and nitrites. Appropriate urine samples include clean-catch midstream samples, samples taken from a freshly inserted intermittent sterile catheter and samples taken from a catheter port. Do not take samples from leg bags.

If the dipstick test result and person's symptoms suggest an infection, arrange a urine bacterial culture and antibiotic sensitivity test before starting antibiotic treatment. Treatment need not be delayed but may be adapted when results are available.

Be aware that bacterial colonisation will be present in people using a catheter and so urine dipstick testing and bacterial culture may be unreliable for diagnosing active infection.

Ask people and/or their family members and carers to complete a 'fluid input/urine output chart' to record fluid intake, frequency of urination and volume of urine passed for a minimum of 3 days.

Consider measuring the urinary flow rate in people who are able to void voluntarily.

Measure the post-void residual urine volume by ultrasound, preferably using a portable scanner, and consider taking further measurements on different occasions to establish how bladder emptying varies at different times and in different circumstances.

Consider making a referral for a renal ultrasound scan in people who are at high risk of renal complications such as those with spina bifida or spinal cord injury.

Refer people for urgent investigation if they have any of the following 'red flag' signs and symptoms:

- haematuria
- recurrent urinary tract infections (for example, three or more infections in the last 6 months)
- loin pain
- recurrent catheter blockages (for example, catheters blocking within 6 weeks of being changed)
- hydronephrosis or kidney stones on imaging
- biochemical evidence of renal deterioration.

Be aware that unexplained changes in neurological symptoms (for example, confusion or worsening spasticity) can be caused by urinary tract disease, and consider further urinary tract investigation and treatment if this is suspected.

Refer people with changes in urinary function that may be due to new or progressing neurological disease needing specialist investigation (for example, syringomyelia, hydrocephalus, multiple system atrophy or cauda equina syndrome).

Assess the impact of lower urinary tract symptoms on the person's family members and carers and consider ways of reducing any adverse impact. If it is suspected that severe stress is leading to abuse, follow local safeguarding procedures.

Do not offer **urodynamic investigations** (such as filling cystometry and pressure-flow studies) routinely to people who are known to have a low risk of renal complications (for example, most people with multiple sclerosis).

Offer **video-urodynamic investigations** to people who are known to have a high risk of renal complications (for example, people with spina bifida, spinal cord injury or anorectal abnormalities).

Offer **urodynamic investigations** before performing surgical treatments for neurogenic lower urinary tract dysfunction.

8.5.2.2.2 Information and support

Offer people with neurogenic urinary tract dysfunction, their family members and carers specific information and training. Ensure that people who are starting to use, or are using, a bladder management system that involves the use of catheters, appliances or pads:

- receive training, support and review from healthcare professionals who are trained to provide support in the relevant bladder management systems and are knowledgeable about the range of products available
- have access to a range of products that meet their needs
- have their products reviewed, at a maximum of 2 yearly intervals.

Tailor information and training to the person's physical condition and cognitive function to promote their active participation in care and self-management.

Inform people how to access further support and information from a healthcare professional about their urinary tract management.

NICE has produced guidance on the components of good patient experience in adult NHS services. All healthcare professionals should follow the recommendations in 'Patient experience in adult NHS services' (NICE clinical guideline 138). Recommendations on shared decision making and information enabling people to actively participate in their care can be found in section 1.5 of NICE clinical guideline 138.

8.5.2.2.3 Treatment to improve bladder storage

BEHAVIOURAL TREATMENTS

Consider a behavioural management programme (for example, timed voiding, bladder retraining or habit retraining) for people with neurogenic lower urinary tract dysfunction:

- only after assessment by a healthcare professional trained in the assessment of people with neurogenic lower urinary tract dysfunction and
- in conjunction with education about lower urinary tract function for the person and/or their family members and carers.

When choosing a behavioural management programme, take into account that prompted voiding and habit retraining are particularly suitable for people with cognitive impairment.

ANTIMUSCARINICS

Offer antimuscarinic drugs to people with:
spinal cord disease (for example, spinal cord injury or multiple sclerosis) and
symptoms of an overactive bladder such as increased frequency, urgency and incontinence.

Consider antimuscarinic drug treatment in people with:
conditions affecting the brain (for example, cerebral palsy, head injury or stroke) and
symptoms of an overactive bladder.

Consider antimuscarinic drug treatment in people with urodynamic investigations showing impaired
bladder storage.

Monitor residual urine volume in people who are not using intermittent or indwelling catheterisation
after starting antimuscarinic treatment.

When prescribing antimuscarinics, take into account that:

- antimuscarinics known to cross the blood-brain barrier (for example, oxybutynin) have the potential to cause central nervous system-related side effects (such as confusion)
- antimuscarinic treatment can reduce bladder emptying, which may increase the risk of urinary tract infections
- antimuscarinic treatment may precipitate or exacerbate constipation. .

This was felt to be an important issue since the potential renal protective effect of treatment with antimuscarinic drugs may be of importance in some patients. However, it is also recognised that long-term therapy with these drugs can be associated with side effects. Side effects can include problems such as dry mouth and constipation, but, perhaps of most concern, is the possibility that drug treatment can impact on cognitive function.

The GDG noted that the frequency of urinary tract infections was seen to increase with the use of antimuscarinic drugs but the group questioned whether this was due to patients being started on intermittent catheterisation at the same time as drug therapy was started. The infections might therefore relate to increased residual urine volumes occurring as a direct result of drug treatment, or could be unrelated to antimuscarinic therapy and be arising because catheterisation was being introduced as an independent aspect of neurogenic LUT dysfunction management.

The GDG noted that treatment with antimuscarinics as a first line treatment is the established practice for both adults and children.

BOTULINUM TOXIN TYPE A

Offer bladder wall injection with botulinum toxin type A to adults:

- with spinal cord disease (for example, spinal cord injury or multiple sclerosis) **and**
- with symptoms of an overactive bladder **and**
- in whom antimuscarinic drugs have proved to be ineffective or poorly tolerated.

Consider bladder wall injection with botulinum toxin type A for children and young people:

- with spinal cord disease **and**
- with symptoms of an overactive bladder **and**
- in whom antimuscarinic drugs have proved to be ineffective or poorly tolerated.

Offer bladder wall injection with botulinum toxin type A to adults:

- with spinal cord disease **and**
- with urodynamic investigations showing impaired bladder storage **and**
- in whom antimuscarinic drugs have proved to be ineffective or poorly tolerated.

Consider bladder wall injection with botulinum toxin type A for children and young people:

- with spinal cord disease **and**
- with urodynamic investigations showing impaired bladder storage **and**
- in whom antimuscarinic drugs have proved to be ineffective or poorly tolerated.

Before offering bladder wall injection with botulinum toxin type A:

explain to the person and/or their family members and carers that a catheterisation regimen is needed in most people with neurogenic lower urinary tract dysfunction after treatment, and ensure that they are able and willing to manage such a regimen should urinary retention develop after the treatment.

Monitor residual urine volume in people who are not using a catheterisation regimen during treatment with botulinum toxin type A.

Monitor the upper urinary tract in people who are judged to be at risk of renal complications (for example, those with high intravesical pressures on filling cystometry) during treatment with botulinum toxin type A.

Ensure that people who have been offered continuing treatment with repeated botulinum toxin type A injections have prompt access to repeat injections when symptoms return.

In general clinical benefit was achieved with minor adverse events. Transient muscle weakness was noted to occur in a small number of patients. However, most recent RCTs showed an excess of urinary tract infections in patients treated with botulinum toxin type A. The GDG considered that this was likely to occur in patients who started intermittent catheterisation as a result of increased residual urine volumes after treatment.

AUGMENTATION CYSTOPLASTY

Consider augmentation cystoplasty using an intestinal segment for people:

- with non-progressive neurological disorders **and**
- complications of impaired bladder storage (for example, hydronephrosis or incontinence) **and**
- only after a thorough clinical and urodynamic assessment and discussion with the patient and/or their family members and carers about complications, risks and alternative treatments.

Offer patients life-long follow-up after augmentation cystoplasty because of the risk of long-term complications. Potential complications include metabolic effects, such as the development of vitamin B12 deficiency and the development of bladder cancer.

The GDG regarded continence and renal protection as being of high health value and noted that there was objective urodynamic data that supported the contention that the intervention could markedly improve the ability of the bladder to store urine. However, it was also noted that serious adverse events can arise in association with augmentation cystoplasty.

There is continuing concern regarding the possible increased long-term risk of bladder cancer in patients who have undergone augmentation cystoplasty, therefore the GDG agreed it was important that patients and carers were informed of possible complications and should be offered lifelong follow-up following this intervention.

8.5.2.2.4 Treatment of stress incontinence

PELVIC FLOOR MUSCLE TRAINING

Consider pelvic floor muscle training for people with:

- lower urinary tract dysfunction due to multiple sclerosis or stroke or
- other neurological conditions where the potential to voluntarily contract the pelvic floor is preserved.

Select patients for this training after specialist pelvic floor assessment and consider combining treatment with biofeedback and/or electrical stimulation of the pelvic floor.

The GDG agreed that the interventions had the potential to deliver clinical benefit, improve patient/carers quality of life with very limited risk of harm.

URETHRAL TAPE AND SLING SURGERY

Consider autologous fascial sling surgery for people with neurogenic stress incontinence.

Do not routinely use synthetic tapes and slings in people with neurogenic stress incontinence because of the risk of urethral erosion.

Urethral sling procedures are capable of rendering a proportion of patients with neurogenic stress incontinence continent.

There are associated risks which include the possibility of damage to the urethra or bladder during or after surgery. The GDG considered that tapes or slings that are made from synthetic materials are likely to carry an excess risk of tissue erosion and local infection. Furthermore there is extremely limited data available for synthetic tape procedures.

Stress incontinence frequently coexists with abnormal bladder storage due to detrusor overactivity or impaired compliance in patients with NLUTD. Therefore it is common for a patient to undergo a combined operation that is designed to treat the abnormality of sphincter and bladder function.

Bladder storage requires thorough pre-operative assessment. Post-operative upper urinary tract surveillance should be maintained. A subsequent augmentation cystoplasty may be required if bladder storage is unsafe.

ARTIFICIAL URINARY SPHINCTER

Consider surgery to insert an artificial urinary sphincter for people with neurogenic stress incontinence only if an alternative procedure, such as insertion of an autologous fascial sling, is less likely to control incontinence.

When considering inserting an artificial urinary sphincter:

- discuss with the person and/or their family members and carers the risks associated with the device, the possible need for repeat operations and alternative procedures
- ensure that the bladder has adequate low-pressure storage capacity.

Monitor the upper urinary tract after artificial urinary sphincter surgery (for example, using annual ultrasound scans) as bladder storage function can deteriorate in some people after treatment of their neurogenic stress incontinence.

The most prominent risks found in the studies were device failure (26%), bladder neck erosion or device infection (11%), the need for revision (34%), the need for complete removal (22%), UTIs (9%) and upper tract complications (8%).

It is accepted that sphincter devices have a finite lifespan of around 10 years and therefore will require replacement at some point as a matter of routine. However, the device is capable of curing or markedly improving incontinence in the majority of patients who receive implants for neurogenic stress urinary incontinence.

Significant harm can arise if device infection or erosion occurs as revision surgery will then be essential.

8.5.2.2.5 Treatment to improve bladder emptying

ALPHA-BLOCKERS

Do not offer alpha-blockers to people as a treatment for bladder emptying problems caused by neurological disease.

The GDG recognised that improvements in bladder emptying have the potential to improve quality of life by reducing problems such as increased urinary frequency; this would represent an important potential benefit. On the other hand, a patient is unlikely to consider an improved flow rate, in itself, as being of huge significance in terms of improvement in quality of life

There was no significant evidence of benefit associated with the drug interventions. Similarly the limited data available did not raise any safety concerns when alpha-blockers were used in patients with NLUTD.

The potential to cause postural hypotension in frailer patients should be considered.

8.5.2.2.6 Management with catheter valves

In people for whom it is appropriate a catheter valve may be used as an alternative to a drainage bag.

[This recommendation is from 'Infection: prevention and control of healthcare-associated infections in primary and community care' (NICE clinical guideline 139).]

To ensure that a catheter valve is appropriate, take into consideration the person's preference, family member and carer support, manual dexterity, cognitive ability, and lower urinary tract function when offering a catheter valve as an alternative to continuous drainage into a bag.

Consider the need for continuing upper urinary tract surveillance in people who have impaired bladder storage (for example, due to reduced bladder compliance).

Recommendations on the use of catheter valves were made on the basis of the clinical experience of the GDG members.

8.5.2.2.7 Management with ileal conduit diversion

For people with neurogenic lower urinary tract dysfunction who have intractable, major problems with urinary tract management, such as incontinence or renal deterioration:

- consider ileal conduit diversion (urostomy) and
- discuss with the person the option of simultaneous cystectomy as prophylaxis against pyocystis.

The study populations were largely restricted to spina bifida and spinal injury.

The GDG recognised that the risk of serious morbidity and mortality associated with ileal conduit diversion, particularly in patients with advanced neurological disease, is offset by potential gains in general well being, continence and overall quality of life. The intervention would normally be considered when alternative less invasive options had failed or were felt to be likely to be unsuccessful.

8.5.2.2.8 Treatment to prevent urinary tract infection

For many patients with NLUTD, a UTI will be associated with a few days of ill health and urinary symptoms that might include pain, increased frequency and worsening incontinence. However, recurrent UTIs are frequently seen in this population of patients and can impact greatly on quality of life and in MS may lead to neurological deterioration.

Do not routinely use antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction.

Consider antibiotic prophylaxis for people who have a recent history of frequent or severe urinary tract infections.

Before prescribing antibiotic prophylaxis for urinary tract infection:

- investigate the urinary tract for an underlying treatable cause (such as urinary tract stones or incomplete bladder emptying)
- take into account and discuss with the person the risks and benefits of prophylaxis
- refer to local protocols approved by a microbiologist or discuss suitable regimens with a microbiologist.

Ensure that the need for ongoing prophylaxis in all people who are receiving antibiotic prophylaxis is regularly reviewed.

When changing catheters in patients with a long-term indwelling urinary catheter:

- do not offer antibiotic prophylaxis routinely
- consider antibiotic prophylaxis for patients who:
 - have a history of symptomatic urinary tract infection after catheter change or
 - experience trauma during catheterisation.

[This recommendation is from 'Infection: prevention and control of healthcare-associated infections in primary and community care' (NICE clinical guideline 139).

The GDG recognised the world-wide concerns that exist in relation to the increasing problem of bacterial antibiotic resistance. This issue necessitates the need for balancing the potential for benefit from antibiotic use in the individual patient with the requirement for adherence with the public health strategy to control the spread of antibiotic-resistant organisms.

For individual patients the reduction in the frequency of symptomatic urinary tract infections can be a major benefit. In some cases urinary tract infection can be life threatening and any reduction in such episodes will be of major importance.

For the large majority of patients the use of antibiotic prophylaxis is a benign intervention that is not associated with troublesome complications. However, the widespread use of antibiotics is known to be associated with the development of antibiotic resistance which is a risk both to individual patients and to the wider population.

It is also recognised that the use of prophylactic antibiotics can be associated with serious complications. For example Nitrofurantoin use can be associated with the development of pulmonary, neurological and hepatic disease.

The GDG agreed from the limited evidence presented, and their own clinical experience, prophylactic antibiotics should not be routinely prescribed. They also agreed that frequent urinary tract infections could have a significant impact on the quality of life for a patient, and acknowledged the associated risks of serious complications, such as renal damage, that may warrant the use of this treatment in some circumstances.

The difficulty in diagnosing UTI is compounded by the problems that are associated with the laboratory interpretation of urine samples in some patients with NLUTD. For example, the use of intermittent or indwelling catheters can lead to the presence of bacteruria and pyuria which might be of no clinical significance.

The GDG recognised the importance of avoiding inappropriately prolonged antibiotic prophylaxis. There was low quality evidence in children to suggest that discontinuing treatment may be beneficial rather than harmful.

8.5.2.2.9 Monitoring and surveillance protocols

Do not rely on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in isolation for monitoring renal function in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction.

Consider using isotopic glomerular filtration rate when an accurate measurement of glomerular filtration rate is required (for example, if imaging of the kidneys suggests that renal function might be compromised).

Offer lifelong ultrasound surveillance of the kidneys to people who are judged to be at high risk of renal complications (for example, consider surveillance ultrasound scanning at annual or 2 yearly intervals). Those at high risk include people with spinal cord injury or spina bifida and those with adverse features on urodynamic investigations such as impaired bladder compliance, detrusor-sphincter dyssynergia or vesico-ureteric reflux.

Do not use plain abdominal radiography for routine surveillance in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction.

Consider urodynamic investigations as part of a surveillance regimen for people at high risk of urinary tract complications (for example, people with spina bifida, spinal cord injury or anorectal abnormalities).

Do not use cystoscopy for routine surveillance in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction.

Do not use renal scintigraphy for routine surveillance in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction.

The GDG made recommendations on the basis of a very limited evidence base and no studies demonstrated outcomes from routine surveillance/monitoring that matched requirements for the adoption of screening programmes. The recommendations were made by consensus based on existing practice and deductions from the studies that have been examined.

Therefore the morbidity of routine cystoscopy and resource implications suggests that it is unlikely that cystoscopy would meet the requirements for use as a screening test. The GDG emphasized the importance of early referral of patients with red flag symptoms.

8.5.2.2.10 Risks related to urinary tract dysfunctions

RENAL IMPAIRMENT

Discuss with the person and/or their family members and carers the increased risk of renal complications (such as kidney stones, hydronephrosis and scarring) in people with neurogenic urinary tract dysfunction (in particular those with spina bifida or spinal cord injury). Tell them the symptoms to look out for (such as loin pain, urinary tract infection and haematuria) and when to see a healthcare professional.

When discussing treatment options, tell the person that indwelling urethral catheters may be associated with higher risks of renal complications (such as kidney stones and scarring) than other forms of bladder management (such as intermittent self catheterisation).

Use renal imaging to investigate symptoms that suggest upper urinary tract disease.

BLADDER STONES

Discuss with the person and/or their family members and carers the increased risk of bladder stones in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction. Tell them the symptoms to look out for that mean they should see a healthcare professional (for example, recurrent infection, recurrent catheter blockages or haematuria).

Discuss with the person and/or their family members and carers that indwelling catheters (urethral and suprapubic) are associated with a higher incidence of bladder stones compared with other forms of bladder management. Tell them the symptoms to look out for that mean they should see a healthcare professional (for example, recurrent infection, recurrent catheter blockages or haematuria).

Refer people with symptoms that suggest the presence of bladder stones (for example, recurrent catheter blockages, recurrent urinary tract infection or haematuria) for cystoscopy.

BLADDER CANCER

Discuss with the person and/or family members and carers that there may be an increased risk of bladder cancer in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction, in particular those with a long history of neurogenic lower urinary tract dysfunction and complicating factors, such as recurrent urinary tract infections. Tell them the symptoms to look out for (especially haematuria) that mean they should see a healthcare professional.

Arrange urgent (within 2 weeks) investigation with urinary tract imaging and cystoscopy for people with:

- visible haematuria **or**
- increased frequency of urinary tract infections **or**
- other unexplained lower urinary tract symptoms.

Studies were mainly restricted to patients with spinal cord injury.

Although the evidence was confined largely to spinal cord injury patients the GDG view was that the risks were applicable to a wider population.

The information presented in the evidence review is of relevance to clinicians, patients and carers when choices between management systems are under consideration. However, an analysis of the balance between benefit and harm is necessary. This should include an assessment of the possible benefits of the different management systems in the individual patient's circumstances.

The GDG agreed complications associated with long term use of catheterisation needs to be discussed with patients prior to making decisions on bladder management. Patient GDG members acknowledged that potential kidney complications was a worry to patients and that it was important clinicians provided clear information and ensured patients knew where to go to obtain help when needed.

The GDG were aware that the incidence of cancer of the bladder in patients with NLUTD remains uncertain and might not differ greatly from that in the general population but when cancer does occur in a neurological population it is more invasive and aggressive.

8.5.2.2.11 Interaction with services

Given the diversity of neurological conditions that are associated with NLUTD and the variable way in which patients' urinary tracts can be affected, it is not possible to design rigid referral pathways for NLUTD. However, the concept of "red flag" symptoms, signs and investigation results can be adapted to this clinical field although red flags can only represent an aid to appropriate referral as there will inevitably be other valid indications to seek specialist input.

Provide contact details for the provision of specialist advice if a person has received care for neurogenic lower urinary tract dysfunction in a specialised setting (for example, in a spinal injury unit or a paediatric urology unit). The contact details should be given to the person and/or their family members and carers and to the non-specialist medical and nursing staff involved in their care.

Provide people with neurogenic lower urinary tract dysfunction, and/or their family members and carers with written information that includes:

- a list of key healthcare professionals involved in their care, a description of their role and their contact details
- copies of all clinical correspondence
- a list of prescribed medications and equipment.

This information should also be sent to the person's GP.

NICE has produced guidance on the components of good patient experience in adult NHS services. All healthcare professionals should follow the recommendations in 'Patient experience in adult NHS services' (NICE clinical guideline 138). Recommendations on tailoring healthcare services for each patient can be found in section 1.3 and recommendations on continuity of care and relationships can be found in section 1.4 of NICE clinical guideline 138.

The recommendations made were based on the experience of the GDG members which was broadly in agreement with the conclusions from the qualitative studies and surveys included in the review.

The GDG noted that GPs are often not given information about service access and contact details for the care provided to patients by other health professionals. The GDG agreed that individual care plans are now more widely used and are recognised as a means of improving information-sharing. They can also empower the patient and their carer by indicating the level of care and access to services they can expect to receive.

When managing the transition of a person from paediatric services to adult services for ongoing care of neurogenic lower urinary tract dysfunction:

- formulate a clear structured care pathway at an early stage and involve the person and/or their parents and carers
- involve the young person's parents and carers when preparing transfer documentation with the young person's consent
- provide a full summary of the person's clinical history, investigation results and details of treatments for the person and receiving clinician
- integrate information from the multidisciplinary health team into the transfer documentation
- identify and plan the urological services that will need to be continued after the transition of care
- formally transfer care to a named individual(s).

When receiving a person from paediatric services to adult services for ongoing care of neurogenic lower urinary tract dysfunction:

- review the transfer documentation and liaise with the other adult services involved in ongoing care (for example, adult neuro-rehabilitation services)
- provide the person with details of the service to which care is being transferred, including contact details of key personnel, such as the urologist and specialist nurses
- ensure that urological services are being provided after transition to adult services.

Consider establishing regular multidisciplinary team meetings for paediatric and adult specialists to discuss the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in children and young people during the years leading up to transition and after entering adult services.

Although many of the studies included a non-neurological population the GDG considered the studies to contain relevant information that is applicable to a neurological population.

8.5.2.3 FR URINARY

8.5.2.3.1 Urinary tract infection and relapse

Question 1: are urinary tract infections associated with an increased risk of relapse? Of transient worsening disability? Of prolonged worsening disability in patients with MS?

Urinary tract infections are not associated with an increased risk of relapse in patients with multiple sclerosis (Level C, Appropriate; Relative agreement)

Non-febrile urinary tract infections are not associated with an increased risk of transient worsening disability in patients with multiple sclerosis (expert recommendation, Rating: Appropriate; Relative agreement)

Febrile-urinary tract infections are associated with an increased risk of transient worsening disability of patients with multiple sclerosis (expert recommendation, Appropriate strong agreement)

Urinary tract infections are not associated with an increased risk of prolonged disability aggravation in patients with multiple sclerosis (Level C, Appropriate, strong agreement)

8.5.2.3.2 Bacteriuria treatment in MS patient

Question 3: Should multiple sclerosis patients be treated for bacteriuria?

It is recommended to treat symptomatic bacteriuria (urinary tract infection) in MS patients in the case of a neurologic bladder or not and whatever the voiding mode (voluntary/catheterization) (Level A). Treatment of symptomatic bacteriuria follows the recommendations for the general population (Level A, Appropriate, strong agreement)

Prevention of recurrent urinary tract infections with alternative complementary medicine has not been established (Level B, Appropriate, strong agreement)

The interest of treating urinary tract infection in spinal cord injury with weekly oral cycling antibiotics has been established (Level C). By analogy, this approach can be considered for patients with multiple sclerosis in the case of recurrent urinary tract infections after obtaining specialist advice (expert recommendation) (Appropriate, strong agreement)

Screening and systematic treatment of asymptomatic bacteriuria (colonization) in patients with multiple sclerosis are not recommended, with the exception of situations recommended for the general population (pregnancy, invasive urological procedure) (Level C, Appropriate, strong agreement)

Screening or systematic treatment of asymptomatic bacteriuria (colonization) before treatment with immunosuppressors of patients with multiple sclerosis is not recommended except in the case of hypogammaglobulinemia (expert recommendation, Appropriate, strong agreement)

Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria (colonization) before urodynamic evaluation in absence of known urinary tract infection risk factors are not recommended in patients with multiple sclerosis (Level C, Appropriate, strong agreement)

Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria (colonization) before urodynamic evaluation in the presence of known urinary tract infection risk factors (recurrent urinary tract infection, vesico-ureteral reflux, high detrusor pressure > 40 cmH₂O) are recommended in patients with multiple sclerosis (Level C, Appropriate, strong agreement)

Screening and systematic treatment of asymptomatic bacteriuria (colonization) of patients with multiple sclerosis with intermittent or indwelling catheters are not recommended with the exception of situations recommended in the general population (pregnancy, invasive urological surgery) (Level C, expert recommendation) (Appropriate; strong agreement)

8.5.3 Bowel dysfunction

8.5.3.1 German AWMF 2024

Neurogenic bowel dysfunction (NBD)

8.5.3.1.1 Definition and Significance

Neurogenic bowel dysfunction (NBD) occurs in 39%-73% of people with MS (Preziosi et al. 2018) and is thus significantly more common than in the general population. Between 24% and 71% of MS patients suffer from chronic constipation, and 25-51% from fecal incontinence (e.g., Tavazzi et al. 2023). In approximately 30% of cases, NBD symptoms occur in combination (Nusrat et al. 2012), almost always together with neurogenic dysfunction of the lower urinary tract (Preziosi et al. 2018). In patients with NBD symptoms, these are present in 31.6% before, but on average 3.7 years after the diagnosis of MS (Almeida et al. 2019). NBD often leads to sometimes significant functional impairment (Aguilar-Zafra et al. 2020).

Chronic constipation is characterized by difficulty defecating for at least three months plus two of the following symptoms: fewer than three bowel movements per week; predominantly hard stools, need to strain to defecate, feeling of incomplete bowel movement, and need for manual assistance. There is a risk of secondary damage (hemorrhoid bleeding, diverticulitis, rectocele). In addition to dysfunction of the autonomic nervous system, dehydration, lack of exercise, and certain medications (including anticholinergics and opioids) can cause or exacerbate symptoms. In cases of severe constipation with large amounts of stool in the distal colon and rectum, a reflexive, permanent relaxation of the internal rectal sphincter with overflow incontinence is possible. Fecal incontinence itself is defined by the WHO as repeated uncontrolled bowel movements.

NBD are inadequately treated in people with MS. According to the German MS Registry, 10.4% of those recorded there suffered from NBD in 2023; however, 45.2% received no treatment (Multiple Sclerosis Registry of the German Medical Association (DMSG), Report Volume 2023).

Possible consequences include pain, shame and frustration, depression and social withdrawal, reduced quality of life, impaired sexual life, and, in the case of incontinence, increased care requirements and an increased risk of pressure ulcers (e.g., Dibley et al. 2017).

8.5.3.1.2 Necessary Diagnostics

Bowel dysfunction must be actively investigated, as more than 40% of affected patients do not discuss it with their doctor and attempt to manage the problem themselves (Bourré et al. 2023). NBD is therefore one of the most frequently concealed MS symptoms. There are currently no validated German-language questionnaires on bowel dysfunction in MS.

During the medical history, the frequency of bowel movements, stool consistency (hard stools), the need for straining, and pain and bloating must be assessed (Johanson et al. 2007), as well as previously treated bowel diseases (e.g., Crohn's disease, ulcerative colitis), previous therapies, and pelvic surgeries.

Keeping a stool diary (<https://www.kontinenzgesellschaft.de>) for at least 1-2 weeks, with an assessment of stool quality using the Bristol Stool Form Scale (Blake et al. 2016), has proven effective.

Clinically, sphincter tone, the anal reflex, and the cough reflex (Andresen et al. 2013) should be assessed in particular. Neurophysiological examinations (sphincter EMG, bulbocavernosus reflex, pudendal SSEP, and pudendal NCG) as well as other specialist examinations (gastroenterology, proctology) may be helpful in individual cases.

Recommendation E33 (consensus): Neurogenic bowel dysfunction should be actively inquired about as part of the symptom checklist. If the answer is yes, a stool log with recording of stool consistency should be created (which supports both diagnosis and monitoring of treatment effectiveness).

Nach neurogenen Darmfunktionsstörungen soll im Rahmen der Symptom-Checkliste aktiv gefragt werden. Bei Bejahung sollte ein Stuhlprotokoll mit Registrierung der Stuhlkonsistenz erstellt werden (welches sowohl die Diagnosestellung als auch die Kontrolle der Therapiewirkung unterstützt).

8.5.3.1.3 Therapy

There is still only limited evidence from studies for many treatments for MS-related NBD (Coggrave et al. 2014). This applies particularly to dietary changes, medications, physical therapy including pelvic floor exercises, electrical stimulation, and aids (including anal tampons).

However, based on studies in idiopathic chronic constipation, it can be considered certain that medication is superior to placebo therapy (Luthra et al. 2019).

Colon massage (McClurg et al. 2018; RCT, n=189), foot reflexology, percutaneous stimulation of the posterior tibial nerve (PTNS), and sacral neuromodulation (for bowel incontinence) have been investigated in various studies and found to be effective, mostly based on weak evidence. In contrast, the effectiveness of transanal irrigation (TAI) on symptoms of NBD has recently been demonstrated several times in controlled studies (Passananti et al. 2016; Ascanelli et al. 2022; Teng et al. 2022).

Recommendation E34 (strong consensus): If constipation persists despite laxative measures, those affected should be informed about the possibility of transanal irrigation.

Bei trotz abführender Maßnahmen weiterhin hartnäckiger Obstipation sollten Betroffene über die Möglichkeit der transanal Irrigation informiert werden.

With drug therapy, there is a risk that it – e.g., with other drugs – may cause side effects. For example, if the dosage is too high during the treatment of constipation, simultaneous incontinence may worsen. The following treatment options are based on many years of practical experience in dealing with neurogenic bowel dysfunction, as recommended by experts (e.g., Feneberg 2005):

Recommendation E35 (consensus): In cases of neurogenic bowel dysfunction, the following measures should be considered (strengths of recommendation in the table: A = must; B = should; O = can)

For constipation

Non-drug therapies Drug therapies

- Adequate fluid intake (1.5–2 liters daily) (A), if necessary additionally fruit juice (B).
- High-fiber mixed diet (B).
- Exercise, physiotherapy, standing frame, power-assisted leg trainers (A).
- Pelvic floor exercises, colonic massage, biofeedback, foot reflexology (O).
- If ineffective, transanal irrigation (B); manual evacuation (B), return-flow enema (O).

Drug therapies

- For hard stools: Lactulose or Macrogol (caution: stools too soft) (A). For rectal emptying: Glycerin suppositories, if necessary enemas (B), if necessary stimulant laxatives every 3–4 days (O).
- For painful sphincter spasticity: botulinum toxin (B). No antispasmodics (B).
- For severe meteorism: dimethicone (B).

For Incontinence

Non-drug therapies

Individual dietary changes, no irritants such as coffee, alcohol, and carbonated drinks, gas- or bowel-stimulating foods (B).

Avoiding excessively soft stools (caution: laxatives in cases of constipation) (A).

Targeted, regular bowel movements, e.g., transanal irrigation (B).

If necessary, pelvic floor exercises and/or neurostimulation (Percutaneous Tibial Nerve Stimulation - PTNS) (B).

If necessary, adequate provision of aids: for patients who are able to walk, e.g., intraanal tampons (A).

Drug therapies

If necessary, loperamide after each bout of diarrhea (caution: subsequent constipation) or anticholinergics (e.g., butylscopolamine, amitriptyline) (0).

Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; 0 = kann)

Bei Obstipation

Nicht-medikamentöse Therapien

- Ausreichende Flüssigkeit (1,5–2 l täglich) (A), ggf. zusätzlich Fruchtsaft (B).
- Ballaststoffreiche Mischkost (B).
- Bewegung, Physiotherapie, Stehständer, fremdkraftbetriebene Beintrainer (A).
- Beckenbodentraining, Kolonmassage, Biofeedback, Fußreflexzonenmassage (0).
- Bei fehlendem Effekt transanale Irrigation (B); manuelle Ausräumung (B), Hebe-/Senkeinläufe (0)

Medikamentöse Therapien

- Bei hartem Stuhl: Lactulose oder Macrogol (cave: zu weicher Stuhl) (A). Zur Rektumentleerung Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere (B), ggf. stimulierende Laxantien alle 3–4 T (0).
- Bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin (B). Keine Antispastika (B).
- Bei starkem Meteorismus: Dimeticon (B).

Bei Inkontinenz

Nicht-medikamentöse Therapien

- Individuelle Ernährungsumstellung, keine Reizstoffe wie Kaffee, Alkohol und Kohlensäure, blähende oder darmanregende Nahrungsmittel (B).
- Vermeidung von zu weichem Stuhl (cave: Laxantien bei gleichzeitiger Obstipation) (A).
- gezieltes regelmäßiges Abführen, z. B. transanale Irrigation (B).
- Ggf. Beckenbodentraining und/oder Elektrostimulation (PTNS) (B).
- Ggf. adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln: bei gehfähigen Betroffenen z. B. intraanale Tampons (A).

Medikamentöse Therapien

Ggf. Loperamid nach jeder Diarrhoe (cave: spätere Obstipation) oder Anticholinergika (z. B. Butylscopolamin, Amitriptylin) (0).

8.5.4 Pain

8.5.4.1 German AWMF 2024

8.5.4.1.1 Definition and Significance

Pain and sensory disturbances are a common symptom in MS, with a prevalence reported at up to 80% (Foley et al. 2013; Rodrigues et al. 2023). However, the epidemiological data vary considerably,

as published studies often show very significant differences in the definitions of "pain" (e.g., musculoskeletal pain / neuropathic pain / any pain) and "prevalence" (duration and timing of pain, e.g., current / ever / always) and in the selection of affected patients (e.g., monocentric versus multicentric; course, severity, and duration of MS).

Etiologically, a distinction must be made between nociceptive and neuropathic pain in MS (Truini et al. 2013). From a clinical-phenomenological perspective, pain and sensory disturbances in MS can be divided into (O'Connor et al. 2008; Pöhlmann and Feneberg 2008):

- Central neuropathic pain or abnormal sensations, continuous or intermittent, the cause of which is primarily to be found in the underlying disease itself (lesions in the somatosensory system), e.g. B. Extremity pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, eye movement pain in optic neuritis
- Musculoskeletal pain, where either a primary (e.g., spasticity, painful tonic spasms) or a predominantly secondary or reactive origin (e.g., back pain) is assumed
- Pain with an unclear etiology (e.g., headache disorders)
- Pain as a side effect of disease-modifying therapies for MS

Compared to the non-MS population, pain is more common and severe in MS patients (Jones et al. 2008) and more severe (Svendsen et al. 2003). At the time of initial MS diagnosis, the point prevalence of pain (of any kind) is already approximately 20% (O'Connor et al. 2008). The duration, severity, and course of MS (higher EDSS and chronic progressive forms) are likely risk factors for the onset of pain (Solaro et al. 2004). The prevalence of neuropathic pain is relatively low at the onset of the disease and is associated not only with the EDSS, but also with the severity of fatigue and depressive symptoms (Heitmann et al. 2016; Heitmann et al. 2020).

Pain in MS has a significant negative impact on quality of life (Svendsen et al. 2005). Furthermore, there is a need for therapeutic catching up – pain or sensory disturbances in MS are often ignored or inadequately treated by physicians (Svendsen et al. 2005; Flachenecker et al. 2008).

Neuropathic pain is very common in NMOSD (Ayzenberg et al. 2021; Fujihara et al. 2021) and is sometimes a leading symptom that helps differentiate NMOSD from MS.

8.5.4.1.2 Necessary diagnostics

History, screening, and rating tools for chronic pain assessment, e.g., Brief Pain Inventory (BPI), Visual Analog Scale (VAS), PainDETECT®.

8.5.4.1.3 Therapy Goals

Relief of pain or unpleasant sensory disturbances, improvement of quality of life, participation, and treatment adherence.

8.5.4.1.4 Therapy

Studies that explicitly examine the treatment of pain in MS and meet current requirements for controlled, randomized trials are scarce.

However, the available evidence suggests that the treatment of pain in MS can be based on the recommendations for the treatment of pain in general .

Recommendation E39 (strong consensus): The treatment of pain in MS should be based on the WHO Stepwise Pain Management Scheme, the *National Care Guideline for Non-Specific Low Back Pain*, and the *DGN Guideline for Diagnosis and Non-Interventional Treatment of Chronic Neuropathic Pain*.

Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der Nationalen Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz und an der Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen der DGN orientieren.

However, the tolerability of medications commonly used to treat neuropathic pain is often poorer in MS patients. Sodium channel blockers (especially carbamazepine) have a very narrow therapeutic range in MS. Therefore, even low doses can lead to a deterioration in neurological function, which can even be mistaken for a relapse (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005).

Trigeminal neuralgia, which is common in MS (Houshi et al. 2022), is distinguished from classic trigeminal neuralgia according to the current IHS classification as secondary trigeminal neuralgia; however, the therapeutic options are essentially the same (see also Chapter E.17 Paroxysmal Symptoms of this guideline).

The treatment of spasticity-related pain represents a special case, as in large and methodologically high-quality studies on the treatment of spasticity, pain was often considered a secondary endpoint and efficacy was demonstrated. For cannabinoids, efficacy can only be assumed for spasticity, and the data for a primary effect on neuropathic pain are unclear (Filippini et al. 2022). A recent Danish study also failed to demonstrate the effectiveness of cannabinoids on spasticity or neuropathic pain in people with MS (Hansen et al. 2023).

Recommendation E40 (strong consensus): The treatment of spasticity-related pain in MS should be based on the guideline recommendations for the treatment of spasticity in this guideline.

Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik in dieser Leitlinie orientieren.

Headache disorders, especially migraine, are likely to occur more frequently in MS (Gebhardt et al. 2022), sometimes also as a result of immunotherapy (Pereira et al. 2022). However, the treatment of headaches in MS patients is essentially no different from general headache therapy (Husain et al. 2018).

Recommendation E41 (strong consensus): The treatment of headaches in MS (acute therapy and prophylaxis) should be based on the DGN guidelines on the treatment of migraine attacks and prophylaxis of migraine and the diagnosis and treatment of tension-type headache.

Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den DGN-Leitlinien Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne und Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp orientieren.

Non-pharmacological treatment options also have a variety of effects on the symptom of pain in MS (Hadoush et al. 2022) and should therefore be part of the therapeutic concept.

8.5.4.2 NICE

Assess and investigate the cause of pain to establish a diagnosis and offer treatment specific to the cause of the pain. [2022]

The causes of pain in people with MS are varied. It may be neuropathic, caused by MS nerve damage; or secondary to immobility, spasticity or posture issues; or it may be unrelated to MS and caused by other comorbid conditions.

Pain is sometimes assumed to be neuropathic in people with MS when it may have a different cause

Based on their experience, the committee agreed that the first step in managing pain is to investigate and establish the cause. If the underlying cause is correctly identified, it will prevent unnecessary treatment and possible side effects, and ensure pain is managed correctly.

Be mindful of the impact of pain on the mental wellbeing of people with MS, and provide advice and support. See NICE's guideline on depression in adults with a chronic physical health problem. [2022]

Pain can severely impair mobility and active lifestyle choices, which may lead to low mood and mental health problems. Low mood may also affect the way the person deals with pain. Therefore, it is important that healthcare professionals are mindful of this complex interaction and that people are offered support and advice if pain is affecting their mental wellbeing.

Treat neuropathic pain in people with MS and refer people to pain services according to NICE's guideline on neuropathic pain in adults. [2022]

The evidence on non-pharmacological management of pain was limited. The interventions and outcomes were varied, and the study sizes were small. There was some evidence of benefit from interventions such as yoga, relaxation massage, mindfulness, CBT and transcutaneous direct current stimulation and hypnosis with neurofeedback. However, the committee agreed that the evidence was insufficient to make any recommendations for or against particular non-pharmacological interventions.

The committee noted that although the evidence for clinical benefit of interventions that increased physical activity or involved stretching such as yoga wasn't strong, it was in line with their clinical experience. These exercises can be therapeutic and help people with MS cope better with their pain. They highlighted this by amending a previous recommendation [1.5.30] to include immobility as a potential cause of musculoskeletal pain. In addition, clinicians should be aware that spasticity may also be a primary contributor to pain in MS. A recommendation for these types of exercise in MS for pain was not made given there was limited evidence and there could be a resource impact.

Be aware that musculoskeletal pain is common in people with MS and is usually secondary to problems with immobility, spasticity and posture. Assess musculoskeletal pain and offer treatment appropriate to the cause, for example see the sections on managing mobility problems and spasticity, and NICE's guideline on low back pain and sciatica in over 16s. [2022]

8.5.5 Fatigue

8.5.5.1 Dutch FMS

8.5.5.1.1 Diagnostiek van vermoeidheid

Achtergrond

Vermoeidheid is waarschijnlijk de meest voorkomende klacht bij mensen met MS (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997, Bakshi 2000, Krupp 2001). Tussen de 76% en 92% van de MS-patiënten geeft vermoeidheid aan (Freal 1984, Murray 1985, Fisk 1994, Bergamaschi 1997). De vermoeidheid beperkt hen bij dagelijkse activiteiten (Krupp 1988, Bakshi 1999, Brañas 2000, Rosenberg 2005) en wordt daarom als één van de meest hinderlijke symptomen ervaren (Krupp 1988, Bakshi 1999, Brañas 2000, Rosenberg 2005).

Vermoeidheid kan gedurende het hele ziekteproces voorkomen en kan niet worden verklaard vanuit de ernst van de neurologische beperkingen.

De etiologie van vermoeidheid bij MS is onbekend en consensus over een definitie ontbreekt. Krupp et al (2001) refereren aan een bruikbare definitie voor vermoeidheid: “a subjective lack of physical and mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual or desired activity” (Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines 1998). Deze en andere voor-gestelde definities ondersteunen het idee dat vermoeidheid subjectief en multi-dimensioneel van karakter is (Multiple Sclerosis Council 1998, Chaudhuri 2004). De mate van vermoeidheid wordt bepaald door: het onderliggende ziekteproces (Chaudhuri 2004, Bakshi 2003, Kos 2007), psychologische (Vercoulen 1996, Bol 2009) en fysieke karakteristieken (Kos 2007) en omgevingsfactoren (Baker 2002, Johansson 2008).

Omdat vermoeidheid subjectief is, kan deze alleen via zelfrapportage-vragenlijsten worden vastgesteld.

Hiervoor is gekeken naar de psychometrische kenmerken van vragenlijsten die uit de literatuursearch naar voren kwamen. Een goede vragenlijst is sensitief, betrouwbaar, intern consistent, valide en heeft een goed discriminerend vermogen.

Aanbeveling

Aanbevolen wordt om de keuze van de vragenlijst/subschaal, die gebruikt gaat worden, afhankelijk te maken van het vermoeidheidsaspect en de tijd waarover je wilt meten.

Aanbevolen wordt om de FSS te gebruiken voor bepaling van de ernst en frequentie van vermoeidheid, de MFIS voor fysiek, cognitief en psychosociaal functioneren en de CIS20R voor subjectief ervaren vermoeidheid, afname van motivatie, activiteit en concentratie.

Overwogen kan worden om bij mensen met MS vermoeidheid in kaart te brengen door afname van meerdere vragenlijsten tegelijk.

Aanbevolen wordt om bij vastgestelde vermoeidheid een brede biopsychosociale analyse naar oorzaken en onderhoudende factoren te verrichten. Factoren die aandacht behoeven tijdens de anamnese zijn tenminste: depressie, pijn, spasticiteit, medicatie, slaapstoornissen, cognitieve problematiek, angst en cognities over de vermoeidheid, over- en onderbelasting, conditieverlies en oriënterend laboratoriumonderzoek naar infecties, anemie en de schildklierfunctie.

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de Fatigue Impact Scale (FIS) intern consistent is en discrimineert ($p < 0,001$) voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Fisk 1994
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de (Nederlandse) MFIS voldoende discrimineert ($p < 0,0001$) en betrouwbaar is ($p < 0,0001$) voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Kos 2003, Rietberg 2010
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de FSS, intern consistent, valide en betrouwbaar is voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Krupp 1989, Flachenecker 2002
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de CIS20R een betrouwbare vragenlijst is voor het meten van vermoeidheid bij MS. B Rietberg 2010
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de FSS, de MFIS en de CIS20R voor een deel verschillende aspecten van vermoeidheid meten bij MS. B Rietberg 2010

Overwegingen

De vraag: “Welk meetinstrument gebruikt moet worden om mensen met MS te screenen op vermoeidheid en in welke fase van de aandoening”, is niet eenduidig te beantwoorden. Het ontbreken van de etiologie en consensus over een definitie van vermoeidheid is hier mede debet aan. De verschillende vragenlijsten bestaan uit meerdere subschalen die dimensies van vermoeidheid representeren. De verschillende domeinen zijn onvoldoende gedefinieerd en geoperationaliseerd, hetgeen vertaling naar de dagelijkse praktijk moeilijk maakt.

Het idee dat vermoeidheid multidimensioneel is, wordt ondersteund door de bevinding dat de verschillende vragenlijsten deels verschillende aspecten van vermoeidheid lijken te meten (lage concurrente validiteit). Dit kan erop wijzen dat er meerdere vragenlijsten tegelijk nodig zijn om het spectrum van vermoeidheid in kaart te brengen.

Vermoeidheid is vaak het eerste symptoom van MS en gaat vaak vooraf aan een relaps (Comi 2001). Het is een chronische klacht en kan verergeren met een relaps. Andere factoren die kunnen bijdragen aan vermoeidheid zijn, een infectie, pijn, spasme, inactiviteit, conditieverlies en het gebruik van medicatie (onder andere psychofarmaca).

Ook kan vermoeidheid een gevolg zijn van slaapstoornissen (Strober 2005), die driemaal zo vaak voorkomen bij MS (Stanton 2006). Vermoeidheid, met name de mentale aspecten, kunnen ook samenhangen met cognitieve problematiek, zoals concentratieverlies of mentale traagheid.

Vermoeidheid is niet alleen een symptoom van MS, maar ook van een depressieve stoornis, waarvan de prevalentie bij MS hoog is (27-54%) (Arnett 2008).

Er zijn twee interventiestudies die suggereren dat vermoeidheid mede veroorzaakt wordt door depressiviteit (Crawford 1987, Mohr 2003). Ook een longitudinale studie waarin 2768 mensen met MS zijn geïnccludeerd (Patrick 2009) laat zien dat depressie bij baselinemeting een voorspeller is van vermoeidheid. Zie voor meer informatie over depressie paragraaf 4.4.

Naast de bovengenoemde factoren, verdient het omgaan met en de gedachtevorming over vermoeidheid, aandacht tijdens de anamnese. De invloed van cognitief-gedragsmatige factoren is bewezen bij andere patiëntengroepen met chronische vermoeidheidsklachten, zoals bij kanker. Uit diverse studies bij mensen met MS zijn er aanwijzingen dat zowel gedachten over de vermoeidheid (het resulteert in een relaps of toenemende lichamelijke beperkingen) als gedragsmatige factoren in stand houdende factoren zijn en voorspellers zijn van fysieke beperkingen (Bol 2010, Skerrett 2006, Van Kessel 2008). Angst kan leiden tot vermindering van lichamelijke inspanning en inactiviteit.

Anderzijds is er een groep die overactief is en geneigd

is tot overbelasting met mogelijk uitputting en inactiviteit als gevolg.

Bij het beoordelen van de vermoeidheid loont het dus de moeite om naar verschillende aspecten te kijken en de klacht in zijn biopsychosociale context te bezien. Praktisch kan dit betekenen dat bij het afnemen van genoemde vermoeidheidsvragenlijsten, er bijvoorbeeld tijdens de anamnese gescreend wordt op bovengenoemde factoren die kunnen bijdragen aan de vermoeidheid bij MS en/of de klachten kunnen verergeren c.q. in stand houden.

Doordat de werkgroep zich heeft beperkt bij het zoeken naar literatuur zijn er vragenlijsten uitgesloten die betrekking hebben op vermoeidheid bij MS. Er is gezocht naar literatuur tussen 1990 en 2009 die betrekking had op een Nederlandstalige vragenlijst. Dit heeft tot gevolg dat de Fatigue Assessment Instrument FAI (Schwartz 1993), de Swedish Occupational Fatigue Inventory SOFI (Johansson 2008), de Adapted French version, de Wurzbürger Erschöpfungsinventars bei Multiple Sclerosis WEIMUS (Flachenecker 2006, Flachenecker 2008) en de Fatigue Impact Scale EMIF-SEP (Debouverie 2007) hier niet worden besproken.

Ook modificaties van bestaande vragenlijsten zoals de Fatigue Severity Scale 5 item version FSS-5 (Mills 2009), de Multiple sclerosis specific Fatigue Severity Scale MFSS (Flachenecker 2008), de Fatigue Impact Scale for Daily use D-FIS (Benito-Leon 2007), kwamen niet uit de search. De studies laten zien dat huidig onderzoek zich meer en meer richt op unidimensionaliteit van vragenlijsten, of van de subschalen van die vragenlijsten om vervolgens vanuit strikt gescheiden concepten de multidimensionaliteit van vermoeidheid te beschrijven. Een voorbeeld van een geheel nieuwe lijst vanuit dit concept is de Unidimensional Fatigue Impact Scale U-FIS (Meads 2009). Een aanvulling op het in de richtlijn beschrevene is een recent artikel van Elbers "Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties.

Tot slot volgen een aantal praktische overwegingen voor afname van vermoeidheidsvragenlijsten.

Het voordeel van vragenlijsten, zoals de FSS en de MFIS, is dat ze snel kunnen worden afgenomen en niet erg belastend zijn voor patiënten. Het nadeel van vragenlijsten is dat deze worden beïnvloed door stemming en het geheugen voor hoe vaak en wanneer men last had van vermoeidheid ("recall-bias"). De keuze van een vragenlijst kan mede bepaald worden door de periode waarover men informatie wil verkrijgen. De verschillende vermoeidheidsvragenlijsten informeren naar de vermoeidheid in een wisselend tijdsbestek

(momenteel, 2 weken, 4 weken) voorafgaande aan de betreffende vermoeidheidsmeting.

Een beperking van de FIS- en MFIS-vragenlijst is dat deze zich niet richten op de ernst en frequentie van de vermoeidheid. Dit in tegenstelling tot de Fatigue Severity Scale (FSS).

Een nadeel van de FSS is dat er bij mensen met MS sprake is van een plafondeffect; de meeste patiënten zullen hoog scoren.

8.5.5.1.2 Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid

Achtergrond

Vermoeidheid is een van de meest gerapporteerde en meest belemmerende klachten en de meest belemmerende factor bij MS. Bij de behandeling van vermoeidheid is lange tijd gedacht dat patiënten met MS veel moeten rusten om energie te sparen en toename van vermoeidheid te voorkomen. De laatste jaren wordt er genuanceerder gedacht over de relatie tussen activiteiten en rust, en wordt er actief behandeling ingezet om de vermoeidheid te verminderen of om er beter mee

om te (leren) gaan. Er is echter veel praktijkvariatie in de behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid, en onduidelijkheid over de effectiviteit van de geboden behandelingen. Behandeling kan medicamenteus dan wel niet-medicamenteus van aard zijn. In deze analyse richten we ons op niet-medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van niet-medicamenteuze behandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de waarde van een dieetinterventie bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
2. Wat is de waarde van fysieke training bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
3. Wat is de waarde van cognitieve gedragstherapie bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
4. Wat is de waarde van energimanagement bij MS-gerelateerde vermoeidheid?
5. Wat is de waarde van multidisciplinaire revalidatiebehandeling van MS-gerelateerde vermoeidheid?

Aanbeveling

Zoek uit of er sprake is van primaire of secundaire vermoeidheid bij MS (zie module Diagnostiek van vermoeidheid).

Bespreek samen met de patiënt het inzetten van cognitieve gedragstherapie of fysieke training als behandeling voor MS-gerelateerde vermoeidheidsklachten. Informeer de patiënt hierbij over de inhoud en de belasting van de betreffende interventies. Evalueer het effect van de ingezette behandeling na 3 tot 4 maanden.

Besteed tijdens en na afronding van de gekozen interventie aandacht aan het bestendigen van het effect op de langere termijn.

Zet geen dieetinterventie, energimanagement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling in om MS-gerelateerde vermoeidheid te behandelen. Overweeg de principes van energimanagement alleen in te zetten als er vragen zijn vanuit de patiënt over het verdelen van de activiteiten over de dag.

Zoekvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een dieetinterventie op MS-gerelateerde vermoeidheid?
Er is geen conclusie mogelijk; er zijn geen studies gevonden die deze zoekvraag beantwoorden.

Zoekvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van fysieke training op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Fysieke training lijkt een klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie bij vermoeide patiënten met MS. <i>Bronnen: (Heine, 2017; Hebert, 2011; Escudero-Urbe, 2017; Turner, 2016, Mäurer, 2018)</i>
-----------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of fysieke training effect heeft op het aantal adverse events bij vermoeide patiënten met MS. Gezien het absolute aantal gemelde AE's lijkt training wel relatief veilig te zijn. <i>Bronnen: (Heine, 2017; Hebert, 2011; Escudero-Urbe, 2017, Turner, 2016, Mäurer, 2018)</i>
----------------------------	---

Zoekvraag 3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van CGT op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheidsklachten (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Cognitieve gedragstherapie lijkt een gunstig klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Moss-Morris, 2012; Pöttgen, 2018; Thomas, 2013; Van den Akker (2017); Van Kessel, 2008; en Van Kessel, 2016)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events en de heterogene wijze waarop deze uitkomstmaat is gerapporteerd, is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van cognitieve gedragstherapie ten opzichte van een controleconditie (standaard zorg, wachtlijst controlegroep, actieve controlegroep) op het aantal adverse events. Het absolute risico op een adverse event is waarschijnlijk beperkt.
--------------------	---

Zoekvraag 4: Wat zijn de (on)gunstige effecten van energiemangement op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Energiemangement lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bepaald na afloop van de interventie van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Blikman, 2017; Finlayson, 2011; Kos, 2007 en Mathiowetz, 2005)</i>
-----------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van energiemangement ten opzichte van een controleconditie op het aantal adverse events. Het absolute risico op een adverse event is waarschijnlijk beperkt.
--------------------	---

Zoekvraag 5: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling op MS-gerelateerde vermoeidheid?

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Een multidisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling lijkt na afloop van de interventie, ten opzichte van begeleiding door een MS-verpleegkundige, geen klinisch relevant effect te hebben op de vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Rietberg, 2014)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een multidisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling ten opzichte van begeleiding door een MS-verpleegkundige op het aantal adverse events.
--------------------	--

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de literatuursamenvatting blijkt dat zowel fysieke training als cognitieve gedragstherapie (CGT) klinisch relevante effecten zouden kunnen hebben op vermoeidheidsklachten direct na afloop van de interventie. Energiemangement en multidisciplinaire interventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten. De bewijskracht is echter laag.

Er zijn een aantal belangrijke kanttekeningen te maken bij de gevonden studies en resultaten zoals beschreven in de literatuursamenvatting.

Heterogeniteit steekproeven

Een eerste kanttekening betreft de heterogeniteit binnen en tussen de bestudeerde steekproeven.

We zijn voornamelijk geïnteresseerd in de effecten van de behandelingen bij patiënten met primaire vermoeidheid, waarbij primaire vermoeidheid gedefinieerd wordt als vermoeidheid als directe

consequentie van de pathofysiologische mechanismen van MS (Chaudhuri, 2004; MacAllister, 2005). Het onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid wordt in de literatuur echter vaak niet zo scherp gemaakt en de afwezigheid van secundaire oorzaken van vermoeidheid is in deze literatuurreview dan ook niet als inclusie criterium gebruikt. Dit betekent dat in de totale bestudeerde steekproef mogelijk zowel patiënten met primaire vermoeidheid als patiënten met secundaire vermoeidheid zijn opgenomen. Het is onbekend of de gevonden resultaten van toepassing zijn voor een patiëntenpopulatie waarbij uitsluitend sprake is van primaire vermoeidheid. In de dagelijkse praktijk is het belangrijk om wel onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid te maken, omdat behandeling zich in het geval van secundaire vermoeidheid in eerste instantie zal moeten richten op het identificeren en behandelen van de (beïnvloedbare) oorzaken daarvan.

In deze literatuurreview is wel de aanwezigheid van vermoeidheid als inclusie criterium gebruikt: bij de patiënten moest de aanwezigheid van vermoeidheid zijn vastgesteld aan de hand van een gevalideerde vermoeidheidsvragenlijst. De gebruikte vragenlijsten en de daarbij gehanteerde cut-off scores verschilden echter aanzienlijk tussen studies, hetgeen de totale bestudeerde steekproef zeer heterogeen maakt. Het blijft daarmee onduidelijk in hoeverre de hier gevonden resultaten van toepassing zijn voor specifieke subgroepen van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met matige versus ernstige vermoeidheidsklachten).

Een derde factor die bijdraagt aan de heterogeniteit van de totale bestudeerde steekproef is het feit dat patiënten met sterk uiteenlopende maten van fysieke beperking zijn geïnccludeerd: van zeer mild aangedane patiënten tot patiënten die lopen met een loop hulpmiddel. Ook hier blijft het dus onduidelijk in hoeverre de gevonden resultaten van toepassing zijn voor specifieke groepen van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met matige versus ernstige fysieke beperkingen). Tegelijkertijd worden niet-ambulante patiënten veelal uitgesloten van deelname aan studies, hetgeen de representativiteit van gebruikte steekproeven beperkt en daarmee de mogelijkheden tot generalisatie van deze onderzoeksresultaten.

Heterogeniteit interventies

Een tweede kanttekening betreft de heterogeniteit van de aangeboden interventies. Er was sprake van grote variabiliteit tussen interventies, onder andere in inhoud, vorm, duur, setting en geboden begeleiding. Dit geldt voor alle typen onderzochte interventies: fysieke training, CGT en energiemangement. In deze literatuurreview is er desondanks voor gekozen om de diverse studies binnen een type interventie te poolen ten behoeve van meta-analyses; de resultaten van deze meta-analyses moeten vanwege de grote variabiliteit echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Duurzaamheid effecten

Hoewel direct na afloop van de interventies klinisch relevante positieve effecten worden gezien, lijkt het effect op lange termijn hiervan voor zowel fysieke training als CGT niet aanwezig. Wat nodig is om het positieve effect te bestendigen verdient nadere studie.

Individuele verschillen in geschiktheid

Bij fysieke training moet de patiënt de mogelijkheid hebben om de belasting en het uitvoeren van de training consequent en langdurig aan te kunnen gaan. Daarnaast is doorzettingsvermogen, eventueel ondersteund door coaching, nodig om het trainingsprogramma te kunnen volhouden.

CGT bij MS-gerelateerde vermoeidheid is gericht op het aanpakken van de factoren in het denken en het handelen die de vermoeidheid onderhouden dan wel versterken. Het is van belang dat de patiënt deze uitgangspunten kan herkennen en onderschrijven. Daarnaast is een goed ontwikkeld vermogen om te reflecteren op het eigen denken en handelen van belang. Wanneer aan een van deze twee voorwaarden niet voldaan is, zal de effectiviteit van de behandeling waarschijnlijk beperkt zijn.

Voorstel werkgroep

De behandeling van vermoeidheid begint bij diagnostiek van factoren die een (ondersteunende) rol kunnen spelen in de vermoeidheid en beïnvloedbaar zijn. Te denken valt aan pijn, nycturie, spasticiteit, slaapstoornis, depressie en bijwerking van medicatie. Zie ook de module [Diagnostiek van vermoeidheid](#). Behandelbare factoren moeten behandeld worden conform geldende standaard. Bij niet-behandelbare factoren kan, mede afhankelijk van de voorkeur van patiënt, een keuze gemaakt worden voor de interventie, waarbij CGT en fysieke training het meest aangewezen zijn.

Om een langdurig effect te bewerkstelligen kan het nuttig zijn om aanvullende sessies of gedeeltelijke herhaling aan te bieden. Naast deze interventies kan het, om de participatie te optimaliseren, nuttig zijn om patiënten door een ergotherapeut te laten begeleiden in het oppakken van activiteiten. Hierbij richt de ergotherapeut zich op het uitvoeren van betekenisvolle activiteiten ondanks vermoeidheid. De principes uit de energiemangement kunnen hierbij van belang zijn. Gezien de gevonden resultaten in de literatuuranalyse, raadt de werkgroep af om een dieetinterventie, energiemangement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling in te zetten met het doel om MS-gerelateerde vermoeidheid te behandelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van deze interventies voor de patiënt is zich minder vermoeid te voelen, met het idee dat zij bijvoorbeeld meer activiteiten op een dag kunnen ondernemen en beter kunnen participeren. Fysieke training en CGT lijken te kunnen bijdragen aan vermindering van de vermoeidheid, maar dit betekent niet automatisch dat ze dan ook altijd een verbetering in activiteiten en participatie geven. Beide typen interventies vragen echter een grote investering van tijd en energie van de patiënt. Niet alle patiënten met MS zullen hiertoe bereid en/of in de gelegenheid zijn. Het is mogelijk dat een subgroep van patiënten met MS de voorkeur geeft aan medicamenteuze behandeling dan wel geen behandeling van vermoeidheid.

Kosten (middelenbeslag)

Er is voor deze module geen onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van de verschillende interventies. Echter, de werkgroep is van mening dat, indien de patiënt positief effect ervaart, het positieve effect zal opwegen tegen de kosten.

De kosten die de patiënt moet maken zijn afhankelijk van zorgverzekeringsvoorwaarden, noodzaak van gespecialiseerde zorgaanbieder en bereikbaarheid van zorgaanbod (denk aan reiskosten). Elke patiënt moet hierin in overleg met behandelaar individuele afwegingen maken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Qua haalbaarheid is er misschien lichte voorkeur voor fysieke training, omdat fysiotherapie meestal dichtbij patiënt bereikbaar is. Hierbij spelen beschikbaarheid, kosten en wachtlijsten een rol. Fysiotherapie is over het algemeen goed toegankelijk in Nederland, hoewel de kosten voor de patiënt afhankelijk zijn van de zorgverzekering. CGT wordt daarentegen gegeven door psycholoog met specifieke vaardigheden, en met mogelijke wachtlijsten, die de beschikbaarheid verlagen.

Zowel fysieke training als CGT vergen een grote investering van tijd en energie van de patiënt. In de geïnccludeerde studies was de adherence vaker suboptimaal. Een goede begeleiding van patiënt bij de afwegingen om voor fysieke training of CGT te kiezen, zal aanvaardbaarheid en haalbaarheid mogelijk kunnen verbeteren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Fysieke training en CGT lijken klinisch relevante positieve effecten op vermoeidheidsklachten te hebben. Echter, beide typen interventies vergen een grote investering van tijd en energie van de

patiënt. Het is aannemelijk dat fysieke training langdurig volgehouden moet worden om blijvend effect op vermoeidheid te sorteren. Vanwege de algemene gezondheidseffecten is het stimuleren van gezond beweeggedrag aan te bevelen. Daarnaast lijkt de duurzaamheid van CBT vooralsnog beperkt.

Vanwege bovengenoemde redenen is het goed om samen met de patiënt een keuze te maken, zodat de interventie passend bij (de situatie van) patient is.

Energiemanagement en multidisciplinaire revalidatiebehandelingen lijken geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten. Voor dieetinterventies is het effect op vermoeidheid niet onderzocht. Deze interventies worden derhalve op dit moment niet aangeraden.

8.5.5.1.3 Medicamenteuze behandeling van vermoeidheid

Aanbeveling

Zoek uit of er sprake is van primaire of secundaire vermoeidheid bij MS (zie module [Diagnostiek van vermoeidheid](#)).

Behandel primaire vermoeidheid door middel van conservatieve behandelmethoden (zie de module [Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid](#)).

Acetyl-L-carnitine versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of acetyl-L-carnitine een effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013)</i>
----------------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Ledinek (2013) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van Acetyl-L-carnitine ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
--------------------	---

Alfacalcidol versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Alfacalcidol lijkt een gunstig effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Achiron, 2015)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of alfacalcidol leidt tot hoofdpijn- en duizeligheidsklachten bij patiënten met MS gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Achiron, 2015)</i>
----------------------------	---

Amantadine versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of amantadine een (gunstig) effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ashtari, 2009; Ledinek, 2013)</i>
----------------------------	--

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Ahstari (2009) en Ledinek (2013) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van amantadine ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
--------------------	---

American ginseng versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	American ginseng lijkt geen klinische relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Kim, 2011)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien de beperkte rapportage van de adverse events in de studie van Kim (2011) is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van American ginseng ten opzichte van placebo op het voorkomen van adverse events bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid.
--------------------	---

Acetylsalicylzuur versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of acetylsalicylzuur een effect heeft op vermoeidheidsklachten bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Wingerchuk, 2005)</i>
-------------------------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of acetylsalicylzuur leidt tot misselijkheid en/of epigastrische pijn bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Wingerchuk, 2005)</i>
-------------------------------------	--

Modafinil versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Modafinil lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op vermoeidheidsklachten van patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013; Möller, 2011)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of modafinil leidt tot bijwerkingen zoals misselijkheid en rusteloosheid bij patiënten met MS-gerelateerde vermoeidheid. <i>Bronnen: (Ledinek, 2013; Möller, 2011)</i>
-------------------------------------	--

Retinyl palmitate versus placebo

1. Vermoeidheid (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Retinyl palmitate lijkt een gunstig effect te hebben op vermoeidheid bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Bitafaran, 2016)</i>
-----------------------	---

2. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Gezien het uitblijven van rapportage van de adverse events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van retinyl palmitate op adverse events.
--------------------	--

Rooney (2019) rapporteert dat 68,7% van de patiënten met MS aangeeft vermoeid te zijn (Fatigue Severity Scale > 5). Bij de behandeling van vermoeidheid bij MS is lange tijd gedacht dat deze mensen veel moeten rusten om energie te sparen en toename van vermoeidheid te voorkomen. De laatste jaren wordt er genuanceerder gedacht over de relatie tussen activiteiten en rust, en wordt er actief beleid ingezet om de vermoeidheid te verminderen of om er beter mee om te (leren) gaan. Naast conservatieve behandelmethoden (zie de module [Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid](#)) bestaat er ook de mogelijkheid om medicatie in te zetten.

We richten ons in deze module primair op medicamenteuze behandelopties voor primaire vermoeidheid. Bij primaire vermoeidheid is de vermoeidheid een directe consequentie van de pathofysiologische mechanismen van MS (Chaudhuri, 2004; MacAllister, 2005), terwijl bij secundaire vermoeidheid factoren als pijn, spierspasmen, infecties, zwangerschap, alcoholgebruik en depressie een rol spelen (Vucic, 2010). Helaas is het onderscheid tussen primaire en secundaire vermoeidheid in studies vaak niet zo duidelijk gemaakt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Effecten op vermoeidheid

De bewijskracht voor de conclusies uit de literatuursamenvatting is laag tot zeer laag. Dit wordt veroorzaakt door de matige methodologische kwaliteit van de betreffende studies en het kleine aantal patiënten op wie de middelen getest zijn. Er is dan ook behoefte aan grote, kwalitatief goed opgezette RCT's. Er lijkt een relevant gunstig effect te zijn op de cruciale uitkomstmaat vermoeidheid in bij patiënten met MS bij gebruik van alfacalcidol en retinyl palmitate. Ten aanzien van de studie met alfacalcidol moet opgemerkt worden dat in de placebo groep veel meer relapses (zelfs statistisch significant) voorkwamen dan in de behandelde groep. Relapses gaan vaak gepaard met moeheid. Mogelijk wordt hierdoor het positieve effect van alfacalcidol wel overschat. Ten aanzien van retinyl palmitate merkt de werkgroep op dat volgens de opgestelde definitie van 0,5 SD weliswaar een klinisch relevant effect werd gevonden, maar dat het absolute verschil (2,7 punten op de modified fatigue impact scale) in de praktijk niet klinisch relevant is. Van de middelen acetyl-L-carnitine (positieve effecten gemeten), amantadine (tegenstrijdige effecten gemeten), en acetylsalicylzuur (geen effecten gemeten) is de werking onzeker. American ginseng en modafinil lijken geen effect te hebben op vermoeidheid bij patiënten met MS.

Hoewel wel gekwantificeerd door middel van een vragenlijst, is ernstige vermoeidheid niet altijd duidelijk gedefinieerd en is het niet altijd duidelijk of deze primair door MS wordt veroorzaakt of door secundaire oorzaken. Het is niet duidelijk wat de consequenties hiervan zijn ten aanzien van de getrokken conclusies.

Vanwege de zeer lage bewijskracht maakt de werkgroep in de overwegingen ook gebruik van expert opinion en resultaten uit observationele studies. Het is de ervaring van de werkgroep dat patiënten met MS een afname van vermoeidheid kunnen ervaren van alfacalcidol, amantadine, methylfenidaat en 4-aminopyridine. Het is niet uitgesloten dat een placebo-effect hier een rol kan spelen, of dat patiënten zich vooral alerter voelen en een betere concentratie hebben.

- Alfacalcidol wordt in de dagelijkse praktijk weinig voorgeschreven. Wel hoort de werkgroep van patiënten die dit middel nemen op eigen initiatief terug dat zij een positief effect ervaren. Amantadine wordt wel regelmatig voorgeschreven. Van 25 tot 50% van de gebruikers hoort de werkgroep terug dat zij een positief effect ervaren op de afname van vermoeidheid bij gebruik van amantadine. Wel merkt de werkgroep op dat dit een placebo-effect zou kunnen zijn. Uit een recente na de searchdatum gepubliceerde analyse verricht

naar het gebruik van amantadine, modafinil en methylfenidaat onder patiënten bij MS met vermoeidheid, gepubliceerd in de *Lancet Neurology* (Nourbakhsh, 2021), blijkt dat er geen verschil is in effect op de ervaren vermoeidheid tussen amantadine en placebo. Methylfenidaat (Ritalin) lijkt bij een deel van de patiënten met MS een positief effect te hebben op vermoeidheid (ervaring van de werkgroep). Mensen geven aan zich alerter te voelen. Er is onderzoek gedaan bij mensen met de ziekte van Parkinson en bij mensen met licht traumatisch hersenletsel. Een cochrane review uit 2015 (Elbers, 2015) toonde geen bewijs voor de effectiviteit van dit middel bij mensen met Parkinson. Bij mensen met traumatisch hersenletsel werd in een niet vergelijkende studie (Johansson, 2017) en in een randomised controlled trial met herhaalde metingen (Johansson, 2014) gevonden dat methylfenidaat mogelijk een positief effect heeft op de ervaren vermoeidheid. Uit een recente, na de searchdatum gepubliceerde analyse verricht naar het gebruik van amantadine, modafinil en methylfenidaat onder patiënten bij MS met vermoeidheid, gepubliceerd in de *Lancet Neurology* (Nourbakhsh, 2021), blijkt dat er geen verschil is in effect op de ervaren vermoeidheid tussen methylfenidaat en placebo.

- Recent werd fampridine beschikbaar voor patiënten met MS en loopstoornissen. Dit medicijn lijkt wat betreft de werking erg op 4-aminopyridine, maar heeft een langere afgifte van de werkzame stof. In observationele studies worden wisselende resultaten ten aanzien van het effect op vermoeidheid gerapporteerd (Allart, 2015; Bakirtzis, 2018; Korsen, 2017; Morrow, 2017; Rodriguez-Leal, 2019).

Bijwerkingen

De aanwezigheid van bijwerkingen bij het gebruik van bovengenoemde medicijnen is matig onderzocht. Ten aanzien van serieuze adverse events werd alleen in een studie met betrekking tot modafinil beschreven dat een aantal deelnemers zijn gestopt met de studie vanwege een niet nader beschreven adverse event. Ten aanzien van gerapporteerde bijwerkingen is het voor de middelen acetylsalicylzuur en modafinil onzeker of het gebruik van deze medicatie effect heeft op bijwerkingen als misselijkheid. Voor alfacalcidol is het onzeker of deze hoofdpijn en duizeligheid veroorzaakt. In de studie die uit de search kwam werd zowel in de alfacalciferol groep als in de placebo een hoge incidentie van bijwerkingen beschreven (>10% hoofdpijn en duizeligheid). Dit in tegenstelling tot wat in het farmacotherapeutisch Kompas vermeld staat bij alfacalciferol (0.1-1% en 0.01-0.1% respectievelijk). Aangezien er weinig ervaring is met het voorschrijven van alfacalciferol bij patiënten met MS is het niet mogelijk om op basis van deze gegevens een oordeel te vormen over de incidentie van bijwerkingen bij Alfacalciferol. Voor de andere middelen konden geen conclusies getrokken worden over de aanwezigheid van bijwerkingen.

Ten aanzien van acetylsalicylzuur worden in het Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2020) bijwerkingen als maag-darm stoornissen en bloedingen en huidreacties benoemd. Dit is een reden om dit middel niet laagdrempelig voor te schrijven.

Ten aanzien van amantadine is de ervaring van de werkgroep dat patiënten lichte bijwerkingen als droge mond en oedeem bij het gebruik kunnen ervaren. Naar mening van de werkgroep vallen de bijwerkingen van amantadine in de praktijk erg mee. Dit geldt ook voor medicatie die niet uit de literatuursamenvatting naar voren is gekomen, zoals methylfenidaat en 4-aminopyridine.

In het geval van methylfenidaat worden volgens het farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland (2020) zeer vaak hartkloppingen, verminderde eetlust, misselijkheid en nervositeit ervaren en vaak gedragsveranderingen gezien of worden patiënten te actief. Vanwege de veelgehoorde bijwerking slapeloosheid is het advies van de werkgroep om dit middel niet te laat in te nemen (niet meer na het begin van de middag).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Naar idee van de werkgroep zijn de belangrijkste doelen van de patiënt ten aanzien van de interventie gericht op meer energie hebben en minder vermoeid voelen. Patiënten met MS willen meer activiteiten op een dag kunnen ondernemen zoals (langer) werken, sporten, sociale activiteiten of meer participeren in het gezinsleven. Ook willen patiënten met MS niet overvallen worden door extreme vermoeidheid. Er zijn relatief weinig nadelen voor de patiënt aan het eventueel uitproberen van medicatie. Dit gezien het feit dat er relatief weinig bijwerkingen worden ervaren. De bestaande middelen worden goed verdragen. Ook is de inname eenvoudig, in tabletvorm. De frequentie van inname wisselt per soort geneesmiddel van 1x tot 3x per dag. Niet alle mensen zijn genegen (symptomatische) medicatie te gebruiken. Gezien de matige bewijslast heeft dat ook de voorkeur van de werkgroep. Een (substantiële) groep zal de voorkeur geven aan niet-medicamenteuze interventies.

Kosten (middelenbeslag)

De wetenschappelijke onderbouwing voor het voorschrijven van de medicatie is laag. Wel is de werkgroep van mening dat een patiënt bij positief effect een betere kwaliteit van leven kan ervaren, en/of meer kan doen in het dagelijks leven. Denk aan arbeidsparticipatie, zelfverzorging, en verzorging van bijvoorbeeld huis en familie. De kosten voor de medicatie zijn zeer laag en kunnen naar mening van de werkgroep verantwoord worden wanneer de patiënt positieve effecten van de medicatie ervaart.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij de werkgroep zijn geen kwalitatieve of kwantitatieve trials naar de haalbaarheid van het gebruik van relevante medicaties bekend. Uit de in de literatuursamenvatting aangehaalde onderzoeken zijn echter geen grote problemen omtrent de haalbaarheid of aanvaardbaarheid van het gebruik van medicatie naar voren gekomen. De matig opgezette studies en het matige bewijs dat medicatie effectief zou kunnen zijn, zou aanleiding kunnen zijn voor collega's of patiënten met MS om geen medicatie voor te schrijven/te gebruiken.

Mogelijk zullen sommige verzekeraars deze (off-label) medicatie niet vergoeden. Sommige patiënten met MS zoeken dan de beste verzekeraar uit en zullen zich beraden over een switch naar een andere verzekeraar. Er zijn geen direct belemmerende factoren voor de implementatie van het gebruik van medicatie. Wel zal er een uitleg bij de aanvang van het medicatiegebruik moeten komen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen sterk bewijs voor de effectiviteit, of beter gezegd er is zelfs bewijs van ineffectiviteit, van medicatie tegen vermoeidheid. Uit de module Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid blijkt dat een niet-medicamenteuze behandeling effectief kan zijn. De werkgroep beveelt deze niet-medicamenteuze behandeling aan voor patiënten met vermoeidheid.

Op grond van de recent verschenen negatieve studie in de Lancet Neurology (Nourbakhsh, 2021) waarbij er een placebo gecontroleerde studie is gedaan naar de meest veelbelovende middelen (amantadine, modafanil en methyfenidaat) is de werkgroep van mening dat er onvoldoende grond is om medicatie voor te schrijven tegen vermoeidheid.

De ervaren positieve effecten die door patiënten genoemd worden, zouden deels kunnen berusten op een placebo effect. Anderzijds zou het positieve effect voort kunnen komen uit een verbeterde alertheid of verbeterde concentratie.

De combinatie van door meerdere patiënten met MS ervaren positief effect, weinig bijwerkingen, en een lage kostprijs zou een reden kunnen zijn om medicatie op proef voor te schrijven. De werkgroep is van mening dat medicatie maximaal zes tot acht weken geprobeerd kan worden. Bij een ervaren positief effect van medicatiegebruik na zes tot acht weken, kan het gebruik worden voortgezet. Maak

duidelijk aan de patiënt dat het een proefperiode betreft en dat er een evaluatie volgt en leg dat vast.

Indien een arts toch besluit tot het voorschrijven van alfacalcidol dient er rekening te worden gehouden met de bijwerkingen hoofdpijn en duizeligheid. Tevens dient bij het voorschrijven van alfacalcidol ook rekening te worden gehouden met de interacties. Let ook op de geadviseerde laboratoriumcontroles conform het Farmacotherapeutisch Kompas.

Ook bij acetyl-L-carnitine is het effect onzeker, maar hierbij is weinig bekend over de bijwerkingen. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Daarom zou ook bij dit extra aandacht moeten worden gegeven aan bijwerkingen.

Voor middelen die niet in de literatuursamenvatting beschreven zijn (methylfenidaat of 4-aminopyridine), wordt niet gekozen deze voor te schrijven. Voor 4-aminopyridine geldt dat er nog geen RCT's naar de effectiviteit beschikbaar is bij patiënten met MS. Voor methylfenidaat is er recent wel een RCT verricht die geen effectiviteit liet zien (deze studie is niet meegenomen in literatuuranalyse, omdat deze is gepubliceerd na de search datum (Nourbakhsh, 2021). Voor overige medicatie wordt niet gekozen, omdat uitgevoerde studies geen aanwijzingen geven dat deze medicatie zal zorgen voor een afname van vermoeidheid bij patiënten met MS.

8.5.5.2 *German AWMF 2024*

8.5.5.2.1 Definition and Meaning

Fatigue is defined as increased exhaustion, experienced by those affected as abnormal tiredness and lack of energy, and is either persistent ("fatigue") or develops or worsens over the course of the day ("fatigability") (Kluger et al. 2013). Fatigue is a multidimensional syndrome with physical, cognitive, and psychosocial aspects, leads to significant impairments in daily life and work, and is a major cause of premature disability (Oliva Ramirez et al. 2021).

Fatigue is often exacerbated by exposure to heat ("Uhthoff phenomenon"). Fatigue can occur as a prodromal syndrome of MS (Yusuf et al. 2021), early in the course of the disease, or as an isolated symptom (Flachenecker et al. 2008) and is independent of physical disability (Flachenecker et al. 2002). The prevalence is reported to be up to 90% (depending on the study population and the instrument used) (Oliva Ramirez et al. 2021); in the German MS Registry, fatigue was the most common symptom at 58% and was already present in 31% of patients within the first two years (Rommer et al. 2018). Affected individuals themselves cite fatigue as the most limiting symptom of MS for their participation and quality of life, but 70% of patients remain untreated (Flachenecker et al. 2020).

8.5.5.2.2 Necessary Diagnostics

A precise description of the symptoms serves to rule out other causes ("secondary fatigue") such as sleep disorders (e.g., due to depression, bladder dysfunction, periodic leg movements, or restless legs syndrome), side effects of medication (antispasmodics, antidepressants, immunotherapy, e.g., with interferons), and concomitant diseases (hypothyroidism, anemia, vitamin B12 deficiency)

and to differentiate between depressive and/or cognitive disorders (Flachenecker 2017). A sleep laboratory examination may be necessary to rule out sleep apnea as a cause of daytime fatigue. Standardized questionnaires such as the Fatigue Scale for Motor Skills and Cognition (FSMC) (Penner et al. 2009) or the Würzburg Fatigue Inventory for MS (WEIMuS) (Flachenecker et al. 2006) allow for the quantification of subjective self-assessment. Objectification of mental fatigue is possible using a neuropsychological examination that measures attention intensity (the Alertness subtest of the Test Battery for Attention (TAP)) (Flachenecker et al. 2008; Weinges-Evers et al. 2010; Claros-Salinas et al. 2013). Physical fatigue can be assessed using a standardized treadmill exercise test (Sehle et al. 2014). Such objectification is particularly helpful for assessing occupational performance.

Recommendation E18 (Consensus): Symptoms and impairments of fatigue should be assessed. Standardized questionnaires should be used. For objectification, a neuropsychological examination with attention intensity testing should be attempted.

Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden. Dabei sollten standardisierte Fragebögen eingesetzt werden. Zur Objektivierung sollte eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität angestrebt werden.

8.5.5.2.3 Therapy

In addition to identifying and, if necessary, specifically treating secondary causes (see above), non-pharmacological measures are paramount. Psychoeducational methods such as energy management training, cognitive behavioral therapy, and mindfulness training are effective (Veauthier et al. 2016; Simpson et al. 2020; Askari et al. 2021; Hersche et al. 2022); the effects can last up to 12 months (Gay et al. 2024).

While cognitive behavioral therapy and mindfulness training are usually offered by psychologists, occupational therapy-led energy management training is available both in inpatient settings and on an outpatient basis through a prescription for occupational therapy. A digital health application (DiGA: elevida©) is available for self-management (Pöttgen et al. 2018). Lowering body temperature through cooling clothing, cold baths, or air conditioning leads to a temporary improvement in fatigue and is particularly helpful in high ambient temperatures or during physical activity (Stevens et al. 2023). The positive effects of physical exercise are well documented, especially for strength and endurance training (Torres-Costoso et al. 2022; Du et al. 2024), which aims to strengthen the affected muscles, particularly in cases of physical fatigue ("fatigue"), but also for high-intensity interval training (HIIT) (Englund et al. 2022; Langeskov-Christensen et al. 2022) and yoga (Shohani et al. 2020).

A placebo-controlled, double-blind study with 30 patients suggests that neuropsychologically guided attention intensity training can improve both fatigue and subjectively experienced fatigue (Flachenecker et al. 2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) is increasingly proving to be a promising method for improving fatigue; however, stimulation protocols and outcome parameters are not yet clearly defined (Jagadish et al. 2024). While some studies indicate that certain diets (Paleolithic, Mediterranean, low-fat) could reduce fatigue, these studies are of insufficient quality, so no specific diet can currently be recommended (Snetselaar et al. 2023).

Recommendation E19 (strong consensus): To treat disabling fatigue, non-pharmacological measures such as energy management training, cognitive behavioral therapy, mindfulness training, and—where possible—attention training should be offered, possibly with the help of a DiGA (digital health application (DiGA: elevida®)). Those affected should be counseled on the positive effects of physical exercise (strength and endurance training) and cooling measures.

Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Schulungen zum Energiemanagement, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und -sofern möglich - ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden, ggf. mit Hilfe einer DiGA. Betroffene sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Kraft- und Ausdauertraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.

There is insufficient evidence for the effectiveness of drug therapies:

a systematic review of five studies with 272 people on amantadine found inconsistent effects (Pucci et al. 2007), and a recent placebo-controlled, double-blind, randomized crossover study with 141 patients in a 1:1:1:1 design showed an improvement in fatigue scores in all groups according to the Modified Fatigue Impact Scale, but no difference compared to placebo for amantadine, modafinil, or methylphenidate (Nourbakhsh et al. 2021). In contrast, vitamin D in therapeutic doses has been shown to be effective in several studies (LópezMunoz et al. 2023). Antidepressants (especially serotonin or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) are effective in treating depressive mood (either simultaneously or alone) (Veauthier et al. 2016), but in our experience, they have no effect on fatigue.

No medication is approved in Germany for the treatment of MS-related fatigue, and even amantadine is not reimbursable according to a G-BA decision of May 19, 2011. Nevertheless, in individual cases, amantadine or modafinil may be effective, and a treatment attempt may be advisable, possibly on a self-pay basis.

The extent to which immunotherapy has positive effects on fatigue has either not been well studied, reported only in open observational studies, or is of questionable clinical relevance (Voelter et al. 2016).

Recommendation E20 (consensus): Antidepressants (especially SSRIs) can be used for (concurrent or sole) depressive mood, but not for fatigue alone.

Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

8.5.5.3 NICE

Assessment of fatigue

Ask people with MS if they are experiencing fatigue, sudden tiredness or a change in their energy levels affecting their daily living. [2022]

Do not assume that the person's fatigue is always caused by MS. Assess for other causes and manage these or refer the person for management if indicated.

Other causes of fatigue may include:

- sleep problems

- symptoms of MS, such as pain, spasticity and bladder dysfunction
- side effects of medicines
- illnesses, such as infections, anaemia and thyroid dysfunction
- anxiety and depression (see NICE's guidelines on generalised anxiety disorder and panic disorder in adults and depression in adults with a chronic physical health problem). [2022]

Fatigue may not always be identified and treated, so the committee agreed by informal consensus that people with MS should be asked about the presence of fatigue. Causes of fatigue other than MS may sometimes be missed, so the committee highlighted the importance of checking for other possible causes, to ensure appropriate management.

Explain that MS-related fatigue may be brought on by heat or biological, physical and emotional stress. [2022]

Non-pharmacological management of fatigue

Offer people with MS and fatigue a personalised discussion about how they can be supported to self-manage their fatigue. This could include:

- identifying goals and priorities
- advice on conserving their energy
- reviewing lifestyle factors such as diet and exercise
- using stress management and wellbeing approaches such as mindfulness and cognitive behavioural techniques to help with day-to-day activities. [2022]

Discussion of fatigue management is provided routinely in current practice by occupational therapists, MS nurses or physiotherapists. It

There was some evidence that fatigue or energy management interventions and wellbeing techniques, such as cognitive behavioural therapy (CBT) and mindfulness, are beneficial. However, the committee agreed that the evidence was not sufficient to recommend formal programmes because of limitations in the studies. Instead, the committee recognised that using elements of these approaches could be helpful and included in discussions about self-management options.

The committee noted that a fatigue diary may be a useful tool in the management of fatigue.

Advise people that aerobic, resistive and balance exercises, including yoga and pilates, may be helpful in treating MS-related fatigue. [2022]

The committee agreed that the previous recommendation on advice about the possible benefits of aerobic, balance and stretching exercises, including yoga, was still supported by the evidence. In addition, there was some evidence of benefit for progressive resistive exercises and pilates.

Explain to people that there is no evidence that a specific diet will improve fatigue in people with MS, but that a healthy diet will benefit their general health. [2022]

Do not offer hyperbaric oxygen to treat fatigue in people with MS. [2022]

No randomised controlled trial evidence was identified for hyperbaric oxygen to treat MS-related fatigue in people with MS.

Consider vestibular rehabilitation for people with MS who have fatigue or mobility problems associated with limited standing balance. [2014]

Consider supervised exercise programmes involving moderate progressive resistance training and aerobic exercise to treat people with MS who have mobility problems or fatigue. [2014]

If more than 1 of the interventions recommended for mobility or fatigue are suitable, offer treatment based on which the person prefers and whether they can continue the activity after the treatment programme ends. [2014]

Pharmacological management of fatigue

Discuss with the person with MS whether a medicine to treat fatigue might be an option for them. Explain that there are potential risks, benefits and safety concerns for the possible treatment options. [2022]

If a person with MS wishes to try a medicine for fatigue, refer them to a specialist to fully discuss the treatment options. [2022]

Amantadine, modafinil and SSRIs are not licensed for treating fatigue in people with MS and there are safety issues associated with their use, so they should only be started by a specialist in MS. The committee highlighted the particular safety concerns for modafinil, including that it should not be used by people who are pregnant or planning pregnancy, and that precautions should be taken if prescribing it for people able to get pregnant.

Use shared decision making to decide whether to try a medicine for fatigue and which would be most suitable. Taking into account the needs, priorities and preferences of the person with MS, and the risks and benefits of each treatment, consider any of the following:

- amantadine: see the BNF for amantadine dosages
- modafinil, except in people who are pregnant or planning pregnancy:
 - see the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) safety **advice** on modafinil for advice on monitoring and cautions for use, including cardiovascular monitoring before and during treatment
 - follow the MHRA safety advice on modafinil and pregnancy for people who are able to get pregnant, including explaining the risks, advising on effective contraception and explaining that modafinil may reduce the effectiveness of steroidal contraceptives
 - use the lowest effective dose
- selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI):
 - use the lowest dose recommended for licensed indications
 - see also, the section on making decisions about prescribing in NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms. [2022] In June 2022 this was an off-label use of amantadine, modafinil and SSRIs. See NICE's information on prescribing medicines.

The committee agreed that the potential benefits of effective treatment may outweigh the risks for people whose quality of life is severely affected by fatigue.

Amantadine, SSRIs and modafinil were all recommended as first line options for the treatment of fatigue. Response should be monitored and reviewed so that people do not remain on ineffective treatment.

The evidence for treating fatigue with amantadine, modafinil or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in people with MS was limited but showed some benefit for each medicine. The lack of good evidence comparing the different treatments meant that the committee were unable to recommend one in preference to the others or an order in which these treatments should be considered. However, they agreed that fatigue can have a significant impact on the person's daily activities and that, in their clinical experience, it can improve with pharmacological treatment in some people.

The committee discussed the clinically important harm in disruption of sleep with amantadine compared to placebo. Sleep disturbance is a common side effect of amantadine. Lay member and clinician experience stated that amantadine can be an effective treatment for some people, but not for everyone. Currently it is unknown as to whether there are specific groups of people where this treatment would be more effective. Based on this evidence the committee concluded that there appear to be benefits from amantadine with harms that likely could be minimised through giving people clear instructions on when to take amantadine. The committee noted that amantadine should be taken earlier in the day to minimise the possibility of sleep disturbance.

The committee noted that benefits were seen for SSRIs at 3-6 months. However, the quality of the evidence was very low and based on one small study, which meant they were less confident in the result. Contrarily, at the more than 6 months to 1 year time-point there were no clinically important differences seen based on 2 larger studies with evidence that varied between high and very low quality. The committee agreed that there are potential benefits from using SSRIs for fatigue with no harms being found in this review.

The committee acknowledged that there was limited evidence showing a benefit for healthrelated quality of life only. However, the quality for all outcomes was between moderate and very low, therefore they were ultimately not confident in the results. The committee noted that although modafinil is commonly prescribed in secondary care, the person should be offered modafinil as a first line option. In the committee's experience, modafinil could be particularly effective for people with excessive sleepiness. This subgroup was not investigated in this review. Based on the absence of harms and potential benefits, modafinil was included in the list of drugs to be considered for people with MS wishing to try a medicine for fatigue. The committee noted that the evidence was of low quality and that, based on clinical experience and consensus within the committee, there may be specific groups of people that would benefit more from modafinil (for example, people with fatigue and excessive sleepiness).

Experiences of the committee members noted that aspirin may be given by some people to treat inflammatory pain before exercise rather than to treat fatigue itself. In doing this, and reducing pain, it may help people to exercise more before feeling fatigued. As there was no evidence to show clinical benefit, the committee decided to not make a recommendation on aspirin.

Regularly review treatment to monitor effectiveness, safety and acceptability, adjust the dose, and decide whether to continue or stop the medicine:

- Agree the frequency of review with the person with MS, taking into account the medicine that they are taking, the need for dose adjustments and the person's preferences and

circumstances.

- For more information, see the section on medication review in NICE's guideline on medicines optimisation and, for reviewing SSRIs, see the section on reviewing medicines in NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms. [2022]

When the person with MS is on a stable dose of a medicine for fatigue, subsequent prescriptions may be issued by another prescriber as part of a shared-care agreement under the direction of the initiating specialist prescriber. For more information about shared care, see NHS England's guidance on responsibility for prescribing between primary and secondary/tertiary care. [2022]

Do not use vitamin B12 injections to treat fatigue in people with MS. [2014]

8.6 Managing MS across the life course: focus on specific patient groups

8.6.1 Managing MS in children and adolescents

8.6.1.1 German AWMF 2024

The diagnosis and treatment of MS in childhood/adolescence follows the principles and recommendations of the guideline recommendations for adults. For specific details, please refer to the S1 guideline "Pediatric Multiple Sclerosis."

8.6.2 MS and family planning

8.6.2.1 Dutch FMS 2023

Wat dient de behandelstrategie te zijn rondom zwangerschap en zwangerschapswens?

Aanbeveling

Bespreek bij starten en switchen van medicatie bij vrouwen in de fertiele levensfase de implicaties van actieve zwangerschapswens voor behandeling.

Zwangerschapswens en MS

- Bespreek met vrouwen die zwanger willen worden (of zwanger blijken te zijn) dat ze contact zoeken met hun behandelend neuroloog om samen een actief plan voor management van MS rondom zwangerschap te formuleren.
- Maak bij vrouwen met een actieve zwangerschapswens een plan voor het management van MS rondom de zwangerschap.
 - Betrek bij het opstellen van het plan
 - de mate van ziekte activiteit
 - de risico's van het stoppen of starten van een middel voor moeder en kind.
 - timing zwangerschap: Adviseer een zwangerschap in een rustige periode wat betreft MS. Probeer bij actieve ziekte eerst de MS te stabiliseren met adequate behandeling
- Overweeg een pre-conceptioneel advies bij de gynaecoloog om een plan te maken omtrent de prenatale controles, behandelplan en modus partus.
- Indien IVF geïndiceerd is, bespreek dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor terughoudendheid van IVF in relatie tot MS.
- Maak een plan voor het herstarten van ziektemodulerende therapie na de partus.
- Overweeg de revalidatiearts in te schakelen voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna.

Verwijs naar de tweede lijn wanneer:

- vrouw dat wenst
- patiënte (voorlopig) continueert met ziektemodulerende therapie
- er sprake is van lichamelijke beperkingen die zouden kunnen interfereren met partus
- er sprake is van symptomatische medicamenteuze behandelingen die met de zwangerschap kunnen interfereren.
- Er andere redenen zijn voor controles in de tweede lijn.

Zwangerschap en exacerbatie MS

- Weeg bij een exacerbatie van MS tijdens de zwangerschap de ernst van de exacerbatie af tegen mogelijke nadelen van behandeling met methylprednisolon voor het kind. Dexamethason kan wel gegeven worden maar enkel op strikte indicatie en in overleg met de gynaecoloog.

Borstvoeding en MS

- Weeg de mogelijke voordelen van borstvoeding voor het kind af tegen de risico's voor de moeder van uitstellen van ziektemodulerende therapie, of mogelijke passage van het middel in de borstvoeding.

Vaccinaties bij de neonaat

Neonaten van moeder die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met een monoklonaal antilichaam dienen in het eerste levensjaar geen vaccinaties met levend verzwakte vaccin toegediend te krijgen.

Achtergrond

Multiple Sclerose (MS) komt 2,4 keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen, en heeft een piekincidentie tussen de 20 en 40 jaar. Circa 43% van de vrouwen met MS start een gezin na de diagnose. De meeste patiënten starten met een ziektemodulerend middel. Het is belangrijk om bij patiënten met MS in de fertiele levensfase aandacht te hebben voor kinderwens en zwangerschapsplanning en dit actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling is te verwachten dat vrouwen steeds vaker voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kinderwens en de behandeling van hun ziekte. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste aspecten rondom zwangerschap en MS besproken.

Overwegingen

- *Waarden en voorkeuren*

Bij het maken van beleid rondom zwangerschap moeten risico's en voordelen voor moeder en kind tegen elkaar afgewogen worden. Hierbij zijn de waarden en voorkeuren van de moeder en partner voor deze afweging zeer van belang.

- *Professioneel perspectief*

Zwangerschapswens en MS

Fertiliteit bij vrouwen en mannen: MS heeft géén invloed op fertiliteit. Wel kan er seksuele dysfunctie zijn (Dobson et al. 2019). De kans om zwanger te worden in de algemene populatie is 15– 20% per cyclus. Binnen 3 maanden is 45% zwanger, binnen 6 maanden 70%. De kans op zwangerschap is verminderd bij onder andere hogere leeftijd, verhoogde Body Mass Index (BMI) en bij gynaecologische pathologie.

Mannen, ziektemodulerende therapie en zwangerschapswens: Er zijn aanwijzingen dat gebruik van teriflunomide bij mannen het aantal zaadcellen kan reduceren. Omdat cladribine interfereert met DNA synthese is het advies aan mannen met MS die behandeld worden met cladribine tijdens en gedurende de eerste zes maanden na deze behandeling anticonceptie te gebruiken (Dobson et al., 2018).

Miskraam: Vrouwen met MS hebben in vergelijking met gezonde vrouwen geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, zwangerschapscomplicaties (spontane miskraam, pre-eclampsie of vroeggeboorte (Dobson et al. 2019). Sommige medicatie verhoogt mogelijk wel de kans op deze zaken (zie hieronder).

Ziektebeloop: Zwangerschap zelf heeft geen nadelig effect op de lange termijn uitkomsten van de MS (disability, relapses; Dobson et al., 2019).

Erfelijkheid: Het life-time risico op MS in de algemene bevolking in Nederland is ongeveer 0,1-0,2%. Bij één ouder met MS is dit 2-4% en bij één tweedegraads familielid met MS ongeveer 1%. Er is geen genetische test voor MS beschikbaar (Reich et al., 2018).

In vitro fertilisatie (IVF): Er werd een licht verhoogd risico gerapporteerd op een relapse na IVF-behandeling, vooral bij gebruik van GnRH agonisten (Michel, et al., 2012). In een latere studie werd dit niet gevonden (Mainguy et al, 2022). Derhalve is er geen reden om terughoudend te zijn met IVF behandeling.

MS gerelateerde risico's voor de moeder: Na het staken van ziektemodulerende middelen voor een zwangerschap, is de patiënte gedurende deze periode minder beschermd tegen relapses met een risico op blijvende invaliditeit. Daarnaast bestaat er een risico op rebound ziekteactiviteit. Dit kan gebeuren bij natalizumab en in mindere mate fingolimod.

Terwijl het risico op relapses tijdens de zwangerschap is afgenomen is dit in de eerste maanden postpartum toegenomen. In het eerste maar vooral in het tweede en derde trimester is de kans op een relapse sterk verminderd (tot 70%) t.o.v. voor de zwangerschap, maar is hoger in de eerste drie maanden na de zwangerschap (relapse, nieuwe MS laesies op MRI scan) (Dobson et al., 2020). Gemiddeld krijgt 28% van alle vrouwen een relapse in de eerste drie maanden postpartum. Er is een relatie tussen het aantal relapses in het jaar voor en tijdens zwangerschap en de relapse kans postpartum bij patiënten die niet behandeld worden met een ziektemodulerend middel (Thone et al., 2017; Vukusic et al., 2015). Het aantal relapses tijdens een jaar zwangerschap (negen maanden zwangerschap + drie maanden postpartum) lijkt gelijk aan het aantal relapses één jaar voor de zwangerschap. Voor een tweede zwangerschap zijn deze getallen overeenkomstig. Het aantal zwangerschappen lijkt geen invloed te hebben op invaliditeit op lange termijn. Relapses voor en

tijdens de zwangerschap zijn wel geassocieerd met een verhoogd risico op relapses postpartum. Om die reden wordt geadviseerd de ziekte eerst zes maanden onder controle te krijgen alvorens een actieve zwangerschapswens start (Thone et al. 2017).

Zwangerschap en MS

Ziektemodulerende middelen:

Voor ziektemodulerende middelen geldt dat de potentiële risico's ten aanzien van het kind sterk verschillen per middel. De volgende eigenschappen van medicatie kunnen van belang zijn bij deze risico's:

- *Snelheid van klaring.* Na 5 halfwaardetijden is 97% van het medicijn uit het lichaam verdwenen. Dit is in het algemeen van belang voor het stoppen van medicatie pre-conceptioneel.
- *Passage van placenta is afhankelijk van het moleculairgewicht.* Middelen met een moleculairgewicht <500 Dalton passeren de placenta gemakkelijk. Tussen 600 en 800 Dalton kunnen de middelen de placenta passeren. Indien het moleculair gewicht >1000 Dalton is, is passage van de placenta onwaarschijnlijk. Vooral lipofiele stoffen passeren de placenta. Monoklonale antilichamen (monoclonal antibodies, MABs) worden actief over de placenta getransporteerd. Dit neemt toe gedurende de zwangerschap (niet in eerste trimester, in toenemende mate tot week 20, vanaf week 20 is dit proces maximaal), zoals gebeurt bij alle immunoglobulines. In het laatste trimester kan de foetale concentratie groter zijn dan de maternale (Haghikia et al., 2014).

In tabel 1 staan gegevens met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding bij de verschillende ziektemodulerende middelen beschreven. Het is hierbij goed te realiseren dat wat bekend is over de veiligheid van ziektemodulerende middelen rondom de zwangerschap zijn beperkingen kent, omdat het aantal patiënten waarop deze gegevens gebaseerd zijn relatief laag is. Hierdoor wordt de inschatting van een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bemoeilijkt. Kennis over dit soort risico's zijn over het algemeen gebaseerd op informatie verzameld in registers, case-reports, studies in dieren, expert opinion en consensus. Bij iedere individuele patiënt dient daarom een afweging gemaakt te worden waarbij risico minimalisatie van moeder (ziekteactiviteit) en kind (aangeboren afwijkingen) tegen elkaar afgewogen moeten worden. Houd er rekening mee dat deze informatie over de verschillende bevindingen bij ziektemodulerende middelen snel verouderd kan zijn. Zo is er in 2019 een additionele veiligheidswaarschuwing voor gebruik van fingolimod tijdens de zwangerschap gekomen vanuit de EMA, vanwege een verdubbeling van het risico op aangeboren afwijkingen. Zie voor actuele informatie www.Lareb.nl, of informeer telefonisch naar nog meer recente informatie. Raadpleeg tevens de SmPC-teksten van de individuele ziektemodulerende middelen.

Per ziektemodulerend middel wordt in onderstaande tabel aangegeven welk label de FDA het gegeven heeft m.b.t. teratogeen risico. Hieronder zijn de definities van de categorieën te vinden. Indien de vrouw zelf de wens heeft met medicatie te stoppen vanwege de zwangerschapswens is dit mogelijk. Het is dan van belang de voor- en nadelen van stoppen met medicatie te bespreken.

Note of the bibliography group: we refer for table 1 to the guideline. Detailed information about pregnancy or lactation per drug is beyond the scope of the jury question and thus this report.

Urineweginfecties: Er is een verhoogd risico op urineweginfecties (UWI) tijdens de zwangerschap. Dit kan leiden tot een tijdelijke toename van MS symptomen. Een UWI tijdens zwangerschap is per definitie gecompliceerd en dient door/ in overleg met gynaecoloog behandeld te worden.

Behandeling relapses tijdens de zwangerschap middels corticosteroïden:

Prednisolon wordt in de placenta gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; < 10% komt in de foetus terecht. Weeg bij een exacerbatie van MS tijdens de zwangerschap de ernst van de exacerbatie af tegen mogelijke nadelen van behandeling met methylprednisolon voor het kind. Dexamethason kan wel gegeven worden maar enkel op strikte indicatie en in overleg met de gynaecoloog.

Begeleiding van de zwangerschap

Vrouwen met MS die zwanger worden, hebben niet per sé een hoog risico zwangerschap (Dobson et al., 2019). Vrouwen met MS kunnen gedeelde zorg krijgen: reguliere prenatale controles in de eerste lijn, waarbij de tweede lijn betrokken blijft. In de praktijk wordt gezien dat de meeste zwangeren met MS in de tweede lijn (gynaecoloog) gezien worden. De werkgroep vindt dat bij continueren van ziektemodulerende middelen, waarbij nog beperkt bewijs van veiligheid is, begeleiding in de tweede lijn (gynaecoloog) gewenst is. Dit is ook het geval bij de aanwezigheid van lichamelijke beperkingen door de MS, die kunnen interfereren met de partus. MS op zich is geen indicatie voor een primaire sectio caesarea. De wijze van bevalling heeft geen invloed op het relapse risico postpartum. Epidurale anesthesie en algehele narcose hebben geen verhoogde risico's en leiden niet tot meer relapses postpartum. Op individuele basis kan gebruik van epiduraal anesthesie geadviseerd worden (Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Bij hinderlijke (toegenomen) spasticiteit tijdens de bevalling kunnen benzodiazepinen en/of epidurale anesthesie uitkomst bieden.

Borstvoeding en MS

In het algemeen geldt dat vrouwen met MS borstvoeding mogen geven; deze keuze moet per individu afgewogen worden. Het geven van borstvoeding en risico op het ontwikkelen van een relapse postpartum laat in de literatuur geen eenduidige data zien. Het is mogelijk dat borstvoeding enige bescherming geeft op het risico om een relapse te ontwikkelen.

Een belangrijke afweging is de ziekteactiviteit voor en tijdens de zwangerschap en de noodzaak tot (her)starten van ziektemodulerende middelen. Het advies ten aanzien van gebruik van ziektemodulerende middelen gedurende borstvoeding hangt af van gebruikte ziektemodulerende middelen en mate van ziekteactiviteit (zie Tabel 1).

De voordelen van borstvoeding voor het kind zijn er met name in de eerste zes maanden. Bij dys- of prematuriteit kan overlegd worden met de neonatoloog. De persoonlijke impact die het geven van borstvoeding kan hebben, zoals frequente onderbreking van de slaap met mogelijk meer vermoeidheidsklachten, kan meespelen.

Relapses tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, kunnen worden behandeld met corticosteroïden. Methylprednisolon gaat over in de moedermelk, maar in doseringen die waarschijnlijk niet schadelijk zijn voor het kind. De piekdosis in moedermelk is 1 uur na infusie (nog steeds lage dosering voor kind), nadien daalt de concentratie exponentieel (Boz et al. 2017; Strijbos

et al. 2015). Geef de moedermelk die in het eerste uur na methylprednisolon gift is geproduceerd niet, en liever niet de moedermelk geproduceerd in de 2-4 uur na infusie.

Herstarten ziektemodulerende middelen postpartum

Indien er niet gestart wordt met borstvoeding wordt aangeraden het ziektemodulerende middel zo spoedig mogelijk postpartum te herstarten (na ongeveer 2 weken) (Hellwig et al. 2012; Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Echter, de meeste ziektemodulerende middelen hebben enkele maanden inwerktijd en zullen dus niet leiden tot vermindering van het aantal postpartum relapses. Bij zeer actieve MS kan ervoor gekozen worden direct na de bevalling te herstarten met een ziektemodulerend middel, bij voorkeur met een hoog effectieve therapie. Er is onvoldoende bewijs voor preventief gebruik van corticosteroïden postpartum.

Preventie van postpartum relapses met intraveneus immuunglobulinen (Ivlg) is in de literatuur beschreven. Een single-centrum studie suggereert dat preventief voorschrijven van Ivlg de kans op postpartum relapses verlaagt, terwijl andere studies dit positieve resultaat niet kunnen bevestigen. Het niveau van bewijs om Ivlg ter preventie van postpartum relapses voor te schrijven is van een te laag niveau om dit te adviseren (Vukusic and Marignier 2015).

Neonaat

Aan kinderen van moeders die monoclonale antilichamen in de zwangerschap hebben gebruikt is het advies geen vaccinatie met een levend verzwakt vaccin (BCG-vaccin, rotavirusvaccin, BMR-vacin, oraal poliovaccin, varicellavaccin) toe te dienen in het eerste levensjaar (advies in lijn met Lareb en rijksvaccinatieprogramma <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/5-contra-indicaties>). Het rijksvaccinatieprogramma kan gewoon gevolgd worden. Hierin is de eerste vaccinatie met een levend verzwakt vaccin pas na 14 maanden (behoudens rotavirusvaccinatie; deze wordt (gratis) aangeboden aan kwetsbare kinderen. Het gaat hier om kinderen die bijvoorbeeld te vroeg zijn geboren of een laag geboortegewicht hebben).

- *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid*

De aanbevelingen zoals geformuleerd zullen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het min of meer conform is zoals in de huidige praktijk gewerkt wordt, geadviseerd wordt door officiële instanties zoals EMA, Farmacotherapeutisch kompas en gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

Rationale van de aanbevelingen

Het is belangrijk om bij patiënten met MS in de fertiele levensfase aandacht te hebben voor kinderwens, fertiliteit en zwangerschapsplanning en dit actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling komt het vaker voor dat vrouwen voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kinderwens en de behandeling van hun ziekte. Bespreek daarom bij starten en switchen van ziektemodulerende middelen de implicaties van hun zwangerschap(swens) in relatie tot de verschillende opties. Het is belangrijk dat indien er een zwangerschapswens speelt of vrouwen reeds zwanger zijn, er een behandelplan opgesteld wordt of is rond MS en de zwangerschap. Betrek hierbij de timing van zwangerschap waarbij de mate van ziekteactiviteit, de risico's van het stoppen van een ziektemodulerend middel bij de individuele

vrouw met MS een rol spelen. Bespreek de interventies die mogelijk zijn bij relapses tijdens zwangerschap en postpartum. Overweeg een preconceptioneel advies bij de gynaecoloog om medicatiegebruik, behandelplan en partus te bespreken. Bespreek de huidige kennis over borstvoeding en herstart ziektemodulerende therapie, en - indien van toepassing - het advies ten aanzien van vaccinaties van de neonat bij gebruik van monoklonale antilichamen. Voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder, kan de revalidatie arts ingeschakeld worden.

8.6.2.2 FR MS Pregnancy 2022

How to plan a pregnancy in a woman with MS?

- A. Pregnancy is not contraindicated in women with MS (Grade B).
- B. Pregnancy planning should be favoured during a period of inactivity of the disease for at least 12 months (Grade C).
- C. It is recommended to discuss pregnancy planning in women with MS during a consultation with the neurologist: adjustment of essential and symptomatic treatments, discussion of other disease management, and update of vaccinations (Expert opinion).
- D1. It is recommended to regularly discuss the desire for motherhood and contraception in women with MS of childbearing age (Expert opinion).
- D2. It is recommended to consider the pregnancy plan of women with MS when choosing a disease-modifying treatment (Expert opinion).
- E. The recommendations for the general population of the French National College of Gynecologists and Obstetricians concerning antenatal vitamin supplementation apply to women with MS (Expert opinion).

What follow-up to recommend during pregnancy and in the postpartum (PP) period in a woman with MS?

- A. A neurological consultation dedicated to the interactions between pregnancy and MS is recommended during pregnancy (Expert opinion).
- B. It is recommended to carry out the obstetric follow-up recommended for the general population in women with MS (Grade B).
- C1. It is recommended not to perform routine MRI during pregnancy in women with MS (Expert opinion).
- C2. An MRI can be performed during pregnancy if warranted (Grade B).
- C3. If gadolinium is essential, its administration is possible during pregnancy regardless of the term, avoiding linear gadolinium salts (Expert opinion).
- D. It is recommended to organise since the start of pregnancy multidisciplinary and coordinated care adapted to the disability in women with MS (Expert opinion).

Are vaccines allowed during pregnancy in a woman with MS?

- A. It is recommended to **update the vaccination schedule in women with MS of childbearing age**, according to recommendations for the general population and those specific for MS (Expert opinion).
- B. It is recommended to **update vaccination before pregnancy**, especially for measles, mumps, rubella (MMR), chickenpox and pertussis vaccines (Recommendation of the High Council for Public Health, article L. 3111-1, Code of Public Health).
- C. **Live attenuated vaccines are contraindicated during pregnancy**. It is recommended not to administer live attenuated vaccines in the **month before conception** (Recommendation of the High Council of Public Health, article L. 3111-1, Code of Public Health).
- D. The **inactivated injectable influenza vaccine is recommended** before or at the start of the epidemic season, regardless of the trimester of pregnancy (Recommendation of the High Council for Public Health, article L. 3111- 1, Code of Public Health).
- E. It is **recommended to update vaccination after delivery**, mainly **live attenuated vaccines**, before resuming immunosuppressive treatments (Expert Opinion).
- F. **Vaccination against yellow fever is contraindicated during breastfeeding**. All other vaccines are allowed, including other live attenuated vaccines (Recommendation of the High Council for Public Health, article L. 3111- 1, Code of Public Health).
- G. **Vaccination against COVID-19 is possible** regardless of the trimester of pregnancy (Expert opinion).

What delivery modalities should be offered to a woman with MS?

- A. Recommendations to the general population for referral to a particular level of maternity department apply to women with MS (Expert opinion).
- B. Recommendations to the general population for a planned induction of delivery apply to women with MS (Expert opinion).
- C. Indications for caesarean delivery for the general population apply to women with MS, regardless of the level of disability (Expert opinion).
- D. Indications for postpartum perineal rehabilitation to the general population apply to women with MS (Expert opinion).
- E. It is recommended to offer women with MS the same analgesia/anaesthesia procedures for childbirth as the general population (Grade C).

What analgesia/anaesthesia modalities to recommend for delivery in a woman with MS?

- A. Recommendations to the general population regarding obstetrical analgesia/anaesthesia apply to women with MS (Grade C).

Is breastfeeding possible in a woman with MS (concerning MS disease-modifying treatments and gadolinium)?

- A. Breastfeeding is not contraindicated in women with MS (Grade B).

B. It is recommended to discuss breastfeeding and when to resume immunoactive treatments in women with MS during a consultation with the neurologist, considering the patient's choice and disease activity (Expert opinion).

Recommendations related to the use of DMTs and gadolinium are displayed in Table 3. *(note from the bibliography group: in the guideline itself, out of scope for this document)*

How to treat a relapse during pregnancy and breastfeeding?

A. The use of methylprednisolone in a short course at high doses is possible during pregnancy (Grade B).

B. During the first trimester of pregnancy, it is recommended to limit the use of methylprednisolone to treat severe relapse (Expert opinion).

C. It is recommended not to use intravenous immunoglobulins to treat relapse (Grade B).

D. It is possible to use apheresis therapy (plasma exchanges/immunoadsorption) during pregnancy in case of a severe attack that does not respond to methylprednisolone (Grade B).

E. The use of methylprednisolone is possible in lactating women. It is recommended to wait 4 hours after oral intake or the end of the infusion before resuming breastfeeding (Grade C).

F. It is possible to use apheresis therapy (plasma exchanges/immunoadsorption) in lactating women in case of a severe attack that does not respond to methylprednisolone (Grade C).

Should specific prevention of PP relapses be offered?

A. It is recommended not to administer preventive treatment for postpartum relapses

A1. with high doses of corticosteroids (Grade B)

A2. with intravenous immunoglobulins (Grade B)

A3. with sex hormones (Grade A)

B. If they have been stopped, early resumption of disease-modifying treatments after childbirth is recommended in women with MS (Expert opinion).

When and how to offer assisted reproduction technology to a woman with MS?

A. Assisted reproductive technology can be offered to women with MS. It is recommended to inform about the increased risk of relapse in the weeks following the procedure (Expert opinion).

B. It is recommended to favour assisted reproductive technology after at least 12 months of clinical and radiological inactivity of MS, with or without disease-modifying treatment (Expert opinion).

C. It is recommended not to stop disease-modifying treatments compatible with pregnancy during the entire assisted reproductive procedure and at least during the first trimester of pregnancy (Grade C).

D. All assisted reproductive technologies and molecules (GnRH agonists or antagonists) can be offered to women with MS (Grade B).

E. It is recommended not to limit the number of attempts of assisted reproductive technology because of the diagnosis of MS itself (Expert opinion).

F. It is recommended to discuss the planning of an assisted reproductive procedure in women with MS during a consultation with the neurologist, in coordination with the assisted reproduction specialist (Expert opinion).

Are MS disease-modifying treatments and gadolinium allowed for conception and during pregnancy?

(see Table in guideline; out of scope)

8.6.2.3 German AWMF 2024

To date, there is no evidence in the literature that pregnancy has a fundamentally negative impact on MS (D'Hooghe et al. 2010; Lamaita et al. 2022).

However, disease activity (relapses) in the year prior to pregnancy, younger age, and also a shorter duration of immunotherapy prior to pregnancy were associated with a higher risk of disability progression in a study from Italy (Portaccio et al. 2022). Conversely, MS per se does not have a negative impact on pregnancy in terms of spontaneous abortions, pregnancy outcome, birth, and early childhood development (Dahl et al. 2008; MacDonald et al. 2019; Zuluaga et al. 2019; Mahlanza et al. 2021).

Data from the Danish MS Registry revealed a higher number of elective cesarean sections and low-for-gestational-age (SGA) births in patients with MS (Andersen et al. 2021). A recent systematic review – also from Denmark – found evidence of an increased risk of preterm birth and lower birth weight in children of mothers with MS (Andersen et al. 2023). A study of 3,875 pregnant women with MS showed a higher risk of infections compared to women without MS, as well as a slightly higher risk of preterm birth (MacDonald et al. 2019).

During pregnancy, the relapse rate in untreated women decreases continuously until the last trimester and then increases significantly to pre-pregnancy levels in the first three months after delivery. This appears to depend on disease activity and treatment before and during pregnancy, as well as the resumption of therapy postpartum (Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2014; Bsteh et al. 2020; Langer-Gould et al. 2020; Anderson et al. 2021; Hellwig et al. 2021b; Yeh et al. 2021; Bove et al. 2024a). Up to 30% of women experience a relapse in the first three months after birth, with the relapse rate subsequently declining to prepartum (untreated) levels after birth (Confavreux et al. 1998; Hellwig et al. 2008b; Langer-Gould et al. 2020).

Recommendation D56 (strong consensus): Women with MS who wish to have children should be counseled about the course of MS during and after pregnancy.

A pregnancy should, if possible, be planned during a stable phase of the disease.

Frauen mit MS und Kinderwunsch sollen über den Verlauf der MS während und nach einer Schwangerschaft beraten werden.

Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden.

Regarding specific aspects of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with spinal cord injury, reference is made to the relevant guidelines of the German Medical Association (DMGP) and German Society for Gynaecology and Gynaecology (DGGG) (Kurze et al. 2024).

8.6.2.3.1 Relapse therapy during pregnancy

The administration of high-dose glucocorticosteroids (GCS) in the event of a relapse with severe symptoms during pregnancy is possible after the first trimester. Steroid administration in the first trimester increases the risk of cleft lip and palate; this may depend on the choice of steroids (fluorinated versus non-fluorinated) (de Steenwinkel et al. 2017; Park-Wyllie et al. 2000). A possible association with the occurrence of behavioral problems in children of mothers treated with corticosteroids is discussed in a Finnish population study (Räikkönen et al. 2020). The GCS of choice for pregnant women are methylprednisolone or prednisolone.

In a small case series of 20 MS patients, a positive response to immunoadsorption was reported in approximately 80%, with the majority being treated for a severe, steroid-refractory disease flare and in the second trimester (Hoffmann et al. 2018). There are also case reports of positive responses to plasmapheresis for severe, treatment-refractory disease flares during pregnancy (Wind et al. 2021).

Recommendation D57 (consensus): If a flare occurs after the first trimester, treatment with high-dose glucocorticosteroids can be initiated.

Bei Auftreten eines Erkrankungsschubs nach dem ersten Trimenon kann eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erfolgen.

Recommendation D58 (strong consensus): In exceptional cases (e.g., very severe flare), treatment with high-dose glucocorticosteroids can also be considered in the first trimester after explicit explanation of the specific risk.

In Ausnahmefällen (z. B. sehr schwerer Schub) kann nach expliziter Aufklärung über das spezifische Risiko auch im ersten Trimenon eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erwogen werden.

Recommendation D59 (strong consensus): In cases of severe, refractory flares or contraindications to steroids, immunoadsorption or plasmapheresis during pregnancy can be considered.

Bei schwerem therapierefraktärem Schub oder Kontraindikation für Steroide kann eine Immunadsorption oder Plasmapherese in der Schwangerschaft erwogen werden.

8.6.2.3.2 MS therapies and pregnancy

With the development and approval of numerous new immunotherapeutics, particularly monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases, questions are increasingly arising regarding the use of these immunotherapeutics in the context of family planning and pregnancy. The need for information is correspondingly great, and a separate S3 guideline on neuroimmunological diseases and the desire to have children is currently being developed.

According to an EMA recommendation, the safety of using a medication during pregnancy can only be adequately assessed once prospective data from at least 1,000 pregnancies with exposure in the first trimester are available (EMA 2008). This does not apply to most MS medications. Since medications are usually discontinued upon the onset of pregnancy, very little data are available on medication exposure throughout pregnancy. Data from the French health insurance database (n = 46,294 patients with MS) show that the overall number of pregnancies occurring during

immunotherapy increased between 2010 and 2015, with interferons or glairamer acetate being the most common treatments (Tillaut et al. 2022).

In Germany, drug exposure during pregnancy can be recorded via the German Pregnancy Registry (Multiple Sclerosis and Fertility Registry (DMSKW)).

Recommendation D60 (Consensus): Family planning should be considered when choosing immunotherapy for MS patients, and counseling should be provided on treatment options during and after pregnancy. Before initiating immunotherapy, a possible existing pregnancy and the conduct of a pregnancy test should be discussed in women, taking into account the intended treatment.

Die Familienplanung soll bei der Wahl einer Immuntherapie bei MS- Betroffenen berücksichtigt werden und es soll über Therapiemöglichkeiten während und nach einer Schwangerschaft beraten werden. Vor Beginn einer Immuntherapie sollen bei Frauen eine mögliche bestehende Schwangerschaft und die Durchführung eines Schwangerschaftstests unter Berücksichtigung der angestrebten Therapie erörtert werden.

Recommendation D61 (Consensus): Depending on the previous or current immunotherapy, interdisciplinary consultation and consultation should take place preconceptionally between the treating neurologist and the treating gynecologist.

Abhängig von der bisherigen bzw. Aktuelle Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen der behandelnden Neurologin / dem behandelnden Neurologen und der behandelnden Gynäkologin / dem behandelnden Gynäkologen erfolgen.

New data from various studies, including the Innovation Fund project "Childhood Disease and Multiple Sclerosis"²³, confirm an increased risk of relapse activity in some patients when discontinuing highly effective therapy with natalizumab, alemtuzumab, S1P receptor modulators, or anti-CD20 antibodies before pregnancy (Yeh et al. 2021; Demortiere et al. 2023; Schubert et al. 2023).

Recommendation D62 (consensus): Due to the increased risk of disease activity when discontinuing natalizumab and S1P modulators²⁴ in preparation for pregnancy, these treatment scenarios should be discussed in detail with the patient.

In an individual benefit-risk assessment, preference may be given to another highly effective therapy (from efficacy category 2/3) based on this consideration.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Krankheitsaktivität bei Beendigung von Natalizumab und S1P-Modulatoren²⁴ in Vorbereitung auf eine Schwangerschaft sollen diese Therapieszenarien detailliert mit der Betroffenen diskutiert werden.

In individueller Nutzen-Risiko-Abwägung kann aus dieser Überlegung heraus ggfs. einer anderen hochwirksamen Therapie (aus Wirksamkeitskategorie 2 / 3) der Vorzug gegeben werden.

Recommendation D63 (strong consensus): The decision regarding the timing of resumption of immunotherapy postpartum should be made depending on disease activity before and during pregnancy and taking into account the patient's wishes.

For this purpose, an MRI without contrast agent can be considered postpartum during breastfeeding.

Die Entscheidung für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer Immuntherapie postpartal soll in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vor und in der Schwangerschaft und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches getroffen werden.
Hierfür kann postpartal während der Stillperiode ein MRT ohne Kontrastmittel erwogen werden.

In principle, consultation at an MS center is advisable, especially when deciding whether to continue therapy during pregnancy.

The following describes the individual MS immunotherapies and their special features in relation to pregnancy.

It should be noted that antibodies (physiological immunoglobulins and therapeutic antibodies) are increasingly actively transported across the placental barrier from the 20th week of pregnancy onwards and thus reach the fetal circulation. For certain therapies, a pregnancy test is mandatory before each use.

8.6.2.3.2.1 *Beta interferons and glatirameroids*

Beta interferons and glatirameroids exhibit neither teratogenic nor abortive potential in humans (Herbsttritt et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2018; Thiel et al. 2016). Current and international data, as well as data from the German Pregnancy Registry, show that the administration of beta interferons (n > 2,000) or glatirameroids (n > 2,000) in early pregnancy has no negative impact on abortion rates, birth weight, preterm birth, or other pregnancy complications (Coyle et al. 2014; Thiel et al. 2016; Hakkarainen et al. 2020; Hellwig et al. 2020; Kaplan et al. 2023; Klehmet et al. 2023; Weinstock-Guttman et al. 2023). Accordingly, beta interferons received an extended approval for use in pregnancy in 2019. There is significantly less data on treatment with interferons and glatirameroids beyond the first trimester or throughout pregnancy (Hellwig & Gold 2011; Fragoso et al. 2013).

Recommendation D64 (strong consensus): Therapy with beta-interferons and glatirameroids should be continued until pregnancy is confirmed. Beta-interferons and glatirameroids can be continued during pregnancy in women with high disease activity after a risk-benefit assessment.

Die Therapie mit Beta-Interferonen und Glatirameroiden sollte bis zur Bestätigung der Schwangerschaft beibehalten werden. Beta-Interferone und Glatiramerole können nach Risiko-Nutzenabwägung bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

8.6.2.3.2.2 *Dimethyl fumarate and diroximel fumarate*

Animal studies have shown reproductive toxicity with dimethyl fumarate (DMF); there has been no evidence of reduced fertility in humans. Dimethyl fumarate crossed the placenta in animal models. The half-life of DMF is short, and DMF is rapidly excreted. Clinical trials and post-approval observations have so far revealed no evidence of increased abortion rates or an increased risk of malformations following exposure to dimethyl fumarate during pregnancy (Gold et al. 2015; Everage et al. 2018; Hellwig et al. 2021a; Hellwig et al. 2024a; Landi et al. 2024), although the number of prospectively documented pregnancies with known outcomes is still limited (<500).

There is little data on treatment with dimethyl fumarate beyond the first trimester or throughout pregnancy. An Italian study found no evidence of an increased risk of relapse during pregnancy after

discontinuation of dimethyl fumarate early in pregnancy (Landi et al. 2024). Data on diroximel fumarate (DRF) and pregnancy are not yet available, but the risks are considered to be similar.

Recommendation D65 (strong consensus): Treatment with DMF or DRF may be considered until pregnancy occurs. Treatment with DMF or DRF should not be continued during pregnancy.
Eine Therapie mit DMF oder DRF kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft erwogen werden. Die Therapie mit DMF oder DRF soll nicht in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

8.6.2.3.2.3 Teriflunomide

Teriflunomide exhibits teratogenic and mutagenic potential in animals at doses within the human therapeutic range and is therefore strictly contraindicated during pregnancy. A negative pregnancy test is required before initiating treatment with teriflunomide, and the teriflunomide plasma level must be confirmed to be below 0.02 mg/L before planning a pregnancy.

Recommendation D66 (Consensus): Women who wish to conceive in the short to medium term should not start treatment with teriflunomide.
Frauen, die kurz- bis mittelfristig einen Kinderwunsch haben, sollten keine Therapie mit Teriflunomid beginnen.

Clinical trial programs, a French cohort, and a Danish registry have so far shown no evidence of an increased rate of malformations following exposure to teriflunomide. However, an increase in spontaneous abortions has been observed, and abortions have frequently been performed due to the potential teratogenicity (Kieseier and Benamor 2014; Vukusic et al. 2019; Barataud-Reilhac et al. 2020; Andersen et al. 2022). In the majority of reported pregnancies, teriflunomide was accelerated after pregnancy was confirmed, and teriflunomide was not taken beyond the first trimester.

The risk of male-mediated embryofetal toxicity due to treatment with teriflunomide is considered low (Andersen et al. 2022). One study demonstrated low blood concentrations of teriflunomide in women whose partners were treated with teriflunomide (Guarnaccia et al. 2022). The FDA, but not the EMA, recommends a teriflunomide washout for men planning fatherhood, with the goal of a plasma concentration below 0.02 mg/L.

Recommendation D67 (strong consensus): Men taking teriflunomide should be informed of the possibility of embryofetal toxicity and the possibility of accelerated elimination.
Männer unter Teriflunomid sollen auf die Möglichkeit einer embryofetalen Toxizität und auf die Möglichkeit der beschleunigten Elimination hingewiesen werden.

Recommendation D68 (strong consensus): Due to the long half-life, women taking teriflunomide who actively desire to become pregnant should undergo accelerated elimination before pregnancy can occur.

Aufgrund der langen Halbwertszeit sollten Frauen unter Teriflunomid, die einen aktiven Kinderwunsch entwickeln, eine beschleunigte Elimination durchführen, bevor eine Schwangerschaft eintreten kann.

Recommendation D69 (Consensus): In case of accidental ingestion of teriflunomide during pregnancy, prenatal diagnostic counseling and testing should be conducted.

Bei versehentlicher Einnahme von Teriflunomid in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

8.6.2.3.2.4 *Fingolimod and other S1P receptor modulators*

Animal studies have shown reproductive toxicity with fingolimod, including miscarriages and organ defects. Animal studies have also shown reproductive toxicity for siponimod and ozanimod. Five cases of malformations were reported in 66 pregnancies during treatment with fingolimod (exposure in the first trimester) (Karlsson et al. 2014). Another multicenter study found a rate of 4.8% (n = 2/42) for major malformations after exposure to fingolimod up to the first trimester in 63 women, compared to 2.3% under interferon treatment (Pauliat et al. 2021). Further data on the outcome of pregnancies collected in the Novartis adverse event registry initially did not provide clear evidence of increased rates of malformations compared to data from the general population, but there were more cases of cardiovascular anomalies, which were also reported in an epidemiological study from Germany (Geissbühler et al. 2018; Platzbecker et al. 2022). However, post-marketing data appear to confirm that the use of fingolimod during pregnancy is associated with a twofold increased risk of congenital malformations compared to the rate observed in the general population (2–3% according to EUROCAT25) (Rote Hand Brief 2019). A study of pregnancy outcomes within the ozanimod study programs (Crohn's disease, ulcerative colitis, and multiple sclerosis) (n=78 total, n=42 live births) reported no increased incidence of malformations (one congenital malformation with a double kidney) or other adverse pregnancy outcomes with exposure to ozanimod during pregnancy (Dubinsky et al. 2024).

Fingolimod and other S1P receptor modulators are therefore contraindicated during pregnancy, and a negative pregnancy test must be obtained before starting therapy. Women of childbearing age must be explicitly informed about the risk to the fetus arising from treatment with S1P receptor modulators and must use effective contraception during treatment. Contraception must also be continued after treatment is discontinued – for at least two months for fingolimod, three months for ozanimod, one week for ponesimod, and ten days for siponimod.

Recommendation D70 (strong consensus): In case of inadvertent use of fingolimod or other S1P receptor modulators during pregnancy, prenatal diagnostic counseling and testing should be conducted.

Bei versehentlicher Einnahme von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

A sometimes significant relapse of disease activity after discontinuation of fingolimod

due to pregnancy planning has been reported in case series and a retrospective cohort study from Italy (n=27 patients); in some cases, severe relapses occurred during pregnancy (Meinl et al. 2017; Alroughani et al. 2018; Sepúlveda et al. 2020; Bianco et al. 2021). In the case of discontinuation of fingolimod, a study of 213 pregnancies in 201 women documented relapses during pregnancy in over 30% of women and in 45% in the year following pregnancy.

In approximately 6%, this was associated with permanent disability (Hellwig et al. 2023). This may be a class effect, which should also be considered for other S1P modulators.

Recommendation D71 (strong consensus): The risk of recurrence of disease activity after discontinuation of fingolimod or other S1P receptor modulators, even after pregnancy, should be emphasized.

Auf das Risiko der Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren auch nach Eintritt einer Schwangerschaft soll hingewiesen werden.

Recommendation D72 (consensus): When discontinuing treatment with fingolimod or other S1P receptor modulators due to the desire to conceive, an alternative therapy should be used as a bridge to prevent a recurrence of disease activity.

Bei Beenden der Therapie mit Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren aufgrund eines Kinderwunsches sollte eine alternative Therapie als Überbrückung erfolgen, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern.

Statement D73 (consensus): When discontinuing treatment with fingolimod or other S1P receptor modulators due to the desire to conceive, an anti-CD20-targeted therapy is a suitable bridge*.

Bei Beenden einer Therapie mit Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren bei Kinderwunsch bietet sich als Überbrückung eine anti-CD20 gerichtete Therapie an*.

*This is due to the long biological half-life of B-cell depletors.

Natalizumab and cladribine would be alternatives; however, with natalizumab, treatment may have to be continued after pregnancy (see D.5.3.6), and with cladribine, the waiting period before attempting conception is significantly longer (see D.5.3.5).

8.6.2.3.2.5 Cladribine

Animal studies have shown reproductive toxicity with cladribine, including embryotoxicity and teratogenicity (Lau et al. 2002), as well as testicular effects in the form of reduced testicular weight and an increased number of non-motile sperm. Due to cladribine's mechanism of action, genotoxicity is to be expected. Cladribine is therefore strictly contraindicated during pregnancy. Before starting treatment with cladribine in year 1 and year 2, a negative pregnancy test must be obtained, and effective contraception must be used during treatment. To this end, the FDA and EMA amended the recommendation for women in 2024 and recommend effective contraception for women during treatment with cladribine and for at least 6 months after the last dose.

Animal data and data from the pregnancy registry, particularly on pregnancies during the risk period during cladribine use and in the initial period thereafter, remain very limited.

The integrated analysis of pregnancies in the entire Cladribine MS program and in other cladribine studies includes 70 pregnancies (cladribine: n = 49, placebo n = 21). Of these, 16 pregnancies occurred during the risk period (during cladribine use or 6 months thereafter). Of the 70 pregnancies, 28 resulted in live births; 25 were electively terminated, and 16 resulted in spontaneous abortion (11 in the cladribine group, two of which occurred during the risk period). Two malformations were observed (one under cladribine (without exposure during the risk period), one under placebo) (Giovannoni et al. 2020).

To date, 39 pregnancies have been reported in the German Pregnancy Registry, with only 22 pregnancies occurring six months after the last intake of cladribine. An atrial septal defect occurred in one child who received cladribine 66 days before the last menstrual period. Women who completed only one cycle of cladribine had a higher risk of disease activity postpartum; otherwise, after completing treatment with cladribine (two cycles), a stable course of multiple sclerosis was observed during pregnancy and postpartum (Dost-Kovalsky et al. 2023).

Valid data from a worldwide pregnancy survey are still pending (Hellwig et al. 2024b).

Recommendation D74 (consensus): Given the progression of MS as the underlying disease in the mother, pregnancy should ideally not be planned until six months after completion of treatment with cladribine (two cycles).

Mit Blick auf den Verlauf der MS als Grunderkrankung der Mutter sollte eine Schwangerschaft idealerweise erst ab sechs Monate nach vollständig erfolgter Behandlung mit Cladribin (zwei Zyklen) geplant werden.

Recommendation D75 (strong consensus): Pregnancy should be prevented during treatment with cladribine and for at least six months after the last dose by using a reliable method of contraception (applies to both women and men).

Eine Schwangerschaft soll während der Behandlung mit Cladribin und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden (gilt für Frauen und Männer).

Recommendation D76 (strong consensus): Women of childbearing potential and men of fertile age should use an additional barrier method for at least four weeks after the last dose of each year of cladribine treatment.

Men should be informed of the possibility of cryopreserving their sperm before starting treatment with cladribine.

Für mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres mit Cladribin sollen Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer eine zusätzliche Barrieremethode anwenden.

Männer sollen auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung ihrer Spermien vor Behandlungsbeginn mit Cladribin hingewiesen werden.

Recommendation D77 (strong consensus): In case of accidental ingestion of cladribine in pregnancy, prenatal diagnostic counselling and examination should be performed.

Bei versehentlicher Einnahme von Cladribin in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

8.6.2.3.2.6 *Monoclonal Antibodies*

Monoclonal antibodies, as IgG antibodies, can cross the placental barrier during pregnancy – increasingly from the 20th week of pregnancy – and thus enter the fetal circulation. No relevant transfer of antibodies across the placental barrier is expected in the first trimester (Galati et al. 2022).

8.6.2.3.2.7 *Natalizumab*

Natalizumab showed no preclinical evidence of mutagenicity or teratogenicity. One study revealed an increased abortion rate in animal experiments, and hematological abnormalities were found in the offspring. Overall, the published data to date provide no clear evidence of an increased rate of malformations and/or an increased abortion rate under natalizumab compared to the rates in the general population (Ebrahimi et al. 2014; Friend et al. 2016; Portaccio et al. 2018a). In one study (n = 376), the malformation rate was 5.05%, higher than 2.67% in a comparison group; no specific malformation pattern was observed (Friend et al. 2016). In case series and reports from patients who received natalizumab throughout their pregnancy, hematological abnormalities with thrombocytopenia and anemia have been described in isolated cases in newborns, which were reversible in the first weeks of life (Haghikia et al. 2014; De Giglio et al. 2015; Triplett et al. 2020; Thiel et al. 2024).

This is consistent with the data showing that disease activity can recur after discontinuation of natalizumab – e.g., Although natalizumab therapy can be discontinued – sometimes even excessively – severe relapses have been observed during pregnancy or postpartum when natalizumab therapy is discontinued at the beginning of pregnancy or during pregnancy (Haghikia et al. 2014; Portaccio et al. 2018b; Razaz et al. 2020; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022). In several case series, cohort studies, and pregnancy registries, patients who continued natalizumab during pregnancy or who resumed natalizumab therapy shortly after delivery had fewer relapses during pregnancy and fewer postpartum relapses or fewer relapses in the year after delivery (Vukusic et al. 2015; Portacchio et al. 2018b; Demortiere et al. 2021; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022; Schubert et al. 2023; Thiel et al. 2024).

In addition, it is possible to switch to another therapy, e.g., B-cell depleting therapy, before pregnancy, for which there is now experience in the context of pregnancy (see there).

Recommendation D78 (Consensus): Pregnancy should be ruled out before starting natalizumab therapy. Women undergoing natalizumab therapy should be informed about the potential risk of severe relapses approximately four to six months after discontinuation of therapy if they wish to conceive and/or become pregnant.

Vor Beginn einer Therapie mit Natalizumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Frauen unter Natalizumabtherapie sollen bei Kinderwunsch und / oder bei Eintritt einer Schwangerschaft über das mögliche Risiko von zum Teil schweren Schüben ca. vier bis sechs Monate nach Beenden der Therapie informiert werden.

Recommendation D79 (Consensus): If natalizumab therapy is discontinued due to the desire to conceive, an alternative therapy should be used as a bridge to prevent a recurrence of disease activity.

Bei Beenden einer Therapie mit Natalizumab aufgrund eines Kinderwunsches sollte eine alternative Therapie als Überbrückung erfolgen, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern.

Recommendation D80 (Consensus):

If pregnancy occurs while taking natalizumab, therapy should be continued throughout the pregnancy to prevent a recurrence of disease activity.

During pregnancy, the infusion intervals of natalizumab should be extended to six weeks, and administration should be continued until the 34th week of pregnancy at the latest to reduce overall fetal exposure. In newborns born to mothers treated with natalizumab during pregnancy, blood counts, particularly platelets, should be monitored after delivery.

Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter Natalizumab sollte die Therapie während der Schwangerschaft fortgeführt werden, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern. Während der Schwangerschaft sollte eine Verlängerung der Infusionsintervalle von Natalizumab auf sechs Wochen erfolgen und die Gabe maximal bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortgeführt werden, um die Gesamtexposition für den Fötus zu reduzieren. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, sollte nach Entbindung eine Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, erfolgen.

Recommendation D81 (Consensus): Especially in women with relapses during pregnancy after discontinuing natalizumab, treatment with natalizumab or an equivalent immunotherapy should be restarted promptly after delivery to reduce the risk of postpartum relapses.

Insbesondere bei Frauen mit Schüben in der Schwangerschaft nach Beenden von Natalizumab sollte die Therapie mit Natalizumab oder eine äquivalente Immuntherapie nach Entbindung zeitnah wieder aufgenommen werden, um das Risiko postpartaler Schübe zu reduzieren

It is also possible to switch to another therapy, e.g., B-cell depleting therapy, before pregnancy, for which there is now experience in the context of pregnancy (see below).

8.6.2.3.2.8 Alemtuzumab

There is no evidence of teratogenicity for alemtuzumab in animal studies, but increased abortions and reduced lymphocyte counts occurred at higher doses with alemtuzumab. Pregnancy must be ruled out before administering alemtuzumab.

There are only limited data on treatment with alemtuzumab during pregnancy. Previous data from pregnancy registries and clinical trials have shown no evidence of malformations or increased miscarriage rates with alemtuzumab (Tuohy et al. 2015; Rog et al. 2017; Celius et al. 2018; Oh et al. 2020).

Recommendation D82 (Consensus): Pregnancy should occur no earlier than four months after treatment with alemtuzumab, ideally after completion of the entire treatment cycle.

Taking into account the functional half-life of alemtuzumab, in cases of accidental exposure during pregnancy, especially after the 20th week of pregnancy, a blood count should be performed on the newborn, including, if necessary, the determination of B or T cells.

Eine Schwangerschaft soll frühestens vier Monate nach einer Behandlung mit Alemtuzumab eintreten, idealerweise nach Beenden des gesamten Behandlungszyklus.

Unter Berücksichtigung der funktionellen Halbwertszeit von Alemtuzumab soll bei akzidenteller Exposition in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 20. Schwangerschaftswoche, beim Neugeborenen eine Blutbilduntersuchung mit ggf. der Bestimmung von B- bzw. T-Zellen erfolgen.

Recommendation D83 (Consensus): In women who become pregnant after treatment with alemtuzumab, all necessary safety investigations should be continued, and attention should be paid to secondary autoimmune diseases (especially autoimmune thyroid diseases with abnormal thyroid function).

Bei Frauen, die nach Behandlung mit Alemtuzumab schwanger werden, sollen alle notwendigen Sicherheitsuntersuchungen fortgeführt werden und es soll auf sekundäre Autoimmunerkrankungen (insbesondere autoimmune Schilddrüsenerkrankungen mit Auffälligkeiten der Schilddrüsenwerte) geachtet werden

8.6.2.3.2.9 Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab, and Ublituximab

There is no evidence of teratogenicity or embryotoxicity for ocrelizumab, rituximab, and ofatumumab in animal studies; however, B-cell depletion was observed in utero and in the offspring following exposure during pregnancy (Bellot et al. 2022). Data from 3,244 pregnancies (n=2,444 prospective) on treatment with ocrelizumab (≤ 3 months before the last menstrual period) are now available from the manufacturer's safety database, although data on treatment with ocrelizumab in pregnancy after the second trimester remain limited. Overall, there is no evidence of malformations or increased rates of miscarriage or premature birth (Dobson et al. 2024).

Further data from pregnancy registries and case series to date have not provided any evidence of malformations or increased abortion rates for ocrelizumab (Oreja-Guevara et al. 2019; Kümpfel et al. 2020; Chey and Kermode 2022; Gitman et al. 2022). Rituximab has also not been shown to have an increased rate of malformations when administered within 6 months of pregnancy or during the first trimester.

One study (n=74 pregnancies) found a slightly increased risk of spontaneous abortion (Chakravarty et al. 2011; Das et al. 2018; Kümpfel et al. 2020; Smith et al. 2020). Two newborns whose mothers were treated with anti-CD20 antibodies during pregnancy (one with orelizumab and one with rituximab) were reported to have strokes (Rolfes et al. 2020; Smith et al. 2020), the cause of which could not be further determined. The FDA recommends reliable contraception for orelizumab until six months after the last dose, and the EMA recommends it for orelizumab and rituximab until twelve months after the last dose. The administration of orelizumab or rituximab during pregnancy is not recommended.

Data on ofatumumab are still limited; to date (61 exposed pregnancies, 30 known outcomes from the manufacturer's registry), there has been no evidence of malformations, hematological abnormalities, and/or increased infections (data are continuously recorded in the registry) (Bove et al. 2023). With ofatumumab, the problem of its shorter (biological) half-life arises during pregnancy. While administration during pregnancy is also generally not recommended, administration of ofatumumab until pregnancy occurs and, in selected cases, even during pregnancy (especially up to the 20th week of pregnancy) appears possible.

This requires a careful risk-benefit assessment and patient information. The EMA generally recommends discontinuing ofatumumab 6 months before becoming pregnant. In a retrospective study, when rituximab therapy was interrupted due to pregnancy (n = 27), there was no evidence of a rebound or renewed increase in disease activity during the treatment break (Juto et al. 2020). Long-lasting effects on B cells are suspected, which have a positive impact on the recurrence of disease activity during pregnancy and postpartum. Based on the half-lives of orelizumab and rituximab (26 and 29 days, respectively), it can be assumed that these drugs are eliminated approximately 4–5 months after the last administration. The half-life of ofatumumab (16 days) is significantly shorter (elimination after 2–3 months).

Exposure to anti-CD20-targeted therapies in utero can result in a reduction in B cells in the newborn (Schwake et al. 2024). A single case of late-onset neutropenia with fever two months after birth in a newborn whose mother (with NMOSD) was treated with rituximab in the third trimester of pregnancy has been described (Gonzalez Caldito et al. 2024).

Recommendation D84 (strong consensus): Pregnancy should be ruled out before each administration of orelizumab/rituximab/ublituximab and before initiating treatment with ofatumumab. According to expert opinion, pregnancy can be planned at the earliest in the next menstrual cycle after treatment with orelizumab/rituximab/ublituximab.

In cases of high disease activity prior to pregnancy, ofatumumab can be continued until pregnancy occurs, after a risk-benefit assessment, or even during pregnancy*.

When administering anti-CD20 therapy during pregnancy, especially after the 20th week of pregnancy, a complete blood count including B-cell and serum immunoglobulin counts should be performed in the newborn, and B-cell depletion should be taken into account when vaccinating the newborn.

Vor jeder Gabe von Orelizumab / Rituximab / Ublituximab und vor Beginn einer Therapie mit Ofatumumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Nach Expertenmeinung kann eine

Schwangerschaft frühestens im nächsten Menstruationszyklus nach Behandlung mit Ocrelizumab / Rituximab / Ublituximab geplant werden.

Ofatumumab kann bei hoher Krankheitsaktivität vor Eintritt einer Schwangerschaft nach Risiko-Nutzen Abwägung bis zum Eintritt der Schwangerschaft oder auch in der Schwangerschaft* fortgeführt werden.

Bei Anwendung einer anti-CD20 Therapie in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 20. Schwangerschaftswoche, sollte eine Blutbilduntersuchung mit Bestimmung der B-Zellen und der Serumimmunglobulinwerte beim Neugeborenen erfolgen und eine B-Zell Depletion bei Impfungen des Neugeborenen berücksichtigt werden.

*after consultation with / treatment decision by a specialized center

8.6.2.3.2.10 Mitoxantrone

Mitoxantrone should no longer be used in the treatment of MS (see Recommendation A19); it is also strictly contraindicated during pregnancy.

Mitoxantrone is genotoxic and potentially teratogenic. Pregnancy must be ruled out before each administration of mitoxantrone, and effective contraception (both male and female) must be used during therapy.

After treatment with mitoxantrone, menstrual irregularities and/or temporary or persistent amenorrhea may occur, and in men, a reduction in sperm count may occur (Cocco et al. 2008). In an Italian cohort, no negative effect on pregnancy was observed after treatment with mitoxantrone in 40 patients (n = 24 women) (Frau et al. 2018). Nevertheless, men and women wishing to have children should have been informed of the risk of reduced fertility after mitoxantrone therapy and the possibility of cryopreservation of eggs or sperm.

Recommendation D85 (consensus): When treated with mitoxantrone, men should not father children until six months after the last treatment, and women should not become pregnant until at least four months after the last dose. In the event of accidental use during pregnancy, prenatal diagnostic counseling and testing should be conducted.

Bei Therapie mit Mitoxantron sollen Männer bis sechs Monate nach der letzten Behandlung keine Kinder zeugen und Frauen frühestens vier Monate nach der letzten Gabe schwanger werden. Bei akzidenteller Anwendung in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

8.6.2.3.2.11 Special Considerations Postpartum and Breastfeeding

Timely planning of how MS treatment should be continued postpartum is very important for the further course of the disease (Haben et al. 2024). Breastfeeding with and without supplemental feeding has had a positive effect on the postpartum relapse rate in several studies; this was most pronounced with exclusive breastfeeding (Langer-Gould et al. 2009, 2017, and 2020; Lorefice et al. 2022). Women who breastfed for longer than 15 months had a lower risk of developing MS after a

clinically isolated syndrome (CIS) (Hellwig et al. 2009a; Langer-Gould et al. 2009, 2017, and 2020; Loreface et al. 2022). However, this could not be confirmed in a study from Spain (Zuluaga et al. 2019).

The transfer of medications into breast milk depends on various factors, including molecular size, lipophilicity, transport mechanisms, and also the timing of the breast milk. For example, the transfer of medications is greater at the beginning of the breastfeeding period immediately postpartum (i.e., into the colostrum) (Wang et al. 2017).

With the exception of beta-interferons and glatiramer acetate (Copaxone®), none of the specific MS therapies are approved for breastfeeding mothers, and most medications can be detected in breast milk. The transfer of interferons into breast milk is very low; this has not been studied for glatiramers. The pharmacological dose of beta-interferons and glatiramers that becomes effective in the child is estimated to be very low. Experience with the use of beta interferons and glatiramers during breastfeeding has so far shown no evidence of adverse effects on the child. Following a study of 60 women who breastfed while taking glatiramer acetate, without any adverse effects on the newborn, the approval for glatiramer acetate during breastfeeding was extended (Ciplea et al. 2020b; Ciplea et al. 2023).

Fingolimod was detectable in breast milk in animal studies. Monoclonal antibodies can also pass into breast milk at low doses. However, oral bioavailability in infants is low, and in individual cases and case series, no negative effects on the health and development of the child have been observed in breastfeeding mothers treated with natalizumab, rituximab, or ocrelizumab (Krysko et al. 2019; Ciplea et al. 2020a; LaHue et al. 2020; Proschmann et al. 2021; Anderson et al. 2023). Data on ofatumumab or ublituximab are not yet available. In a study of patients with Crohn's disease, treatment with monoclonal antibodies showed no effect on the infection rate or early childhood development in the infants. A recent British review article with practical recommendations on breastfeeding recommended, based on current evidence, that breastfeeding should be supported even during anti-CD20 therapy (Dobson et al. 2023).

The data on the efficacy of intravenous immunoglobulins (IVIg) during pregnancy and postpartum remain unclear. Some uncontrolled, mostly retrospective studies on IVIg treatment during pregnancy and postpartum have shown a positive effect on the postpartum relapse rate, while others have not (Brandt-Wouters et al. 2016; Horvat Ledinek et al. 2019; Winkelmann et al. 2019). Breastfeeding is possible during IVIg therapy (Haas and Hommes 2007; Hellwig et al. 2009a). Therefore, no recommendation for or against off-label IVIg therapy during pregnancy can be made regarding its efficacy (Expert Group Off-Label Neurology/Psychiatry 2018).

Short-term high-dose treatment with prednisolone/methylprednisolone does not pose any significant risks to the breastfed infant, as they receive only a fraction of the dose via breast milk, corresponding to less than 10% of the body's own cortisol production.²⁶

Recommendation D86 (strong consensus): The indication for resuming immunotherapy after delivery should be based on disease activity before and during pregnancy. Exclusive breastfeeding should be supported in women who are not treated with immunotherapy postpartum.

Die Indikation zur Wiederaufnahme einer Immuntherapie nach Entbindung sollte in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vor und während der Schwangerschaft gestellt werden. Ausschließliches Stillen sollte bei Frauen, die postpartal nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden, unterstützt werden.

Recommendation D87 (consensus):

The use of beta-interferons and glatiramer acetate can be considered during breastfeeding after a risk-benefit assessment.

In cases of active MS in the year prior to or during pregnancy, monoclonal antibodies (natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, ublituximab) can be administered during breastfeeding.²⁷

Ideally, treatment should then not be initiated until 1-2 weeks postpartum (after milk let-in/colostrum).

Der Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameracetat kann nach Risiko-NutzenAbwägung während der Stillperiode erfolgen.

Bei aktiver MS im Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft kann die Gabe von monoklonalen Antikörpern (Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab, Ublituximab) während der Stillperiode erfolgen; die Therapie sollte dann idealerweise nicht vor 1-2 Wochen postpartal begonnen werden (nach Milcheinschuss / Kolostrum).

Recommendation D88 (strong consensus): Flare-ups can be treated with high-dose steroids during breastfeeding. After GCSE, a breastfeeding break of several hours (2-4 hours) can be taken to reduce the concentration in the milk. Breastfeeding should therefore not be discontinued.

Schübe können mit hochdosierten Steroiden in der Stillzeit behandelt werden, nach GKS kann eine Stillpause von einigen Stunden (2-4h) erfolgen, um die Konzentration in der Milch zu reduzieren. Das Stillen sollte deshalb nicht beendet werden.

8.6.2.3.2.12 Reproductive Medicine and Multiple Sclerosis

Previous case studies and a meta-analysis have shown increased relapse rates after reproductive medicine treatments (Laplaud et al. 2006; Hellwig et al. 2008a and 2009b; Correale et al. 2012; Bove et al. 2020).

However, more recent studies from France (n = 225 women) and Iran could not confirm this: they found no increased risk of relapses after in vitro fertilization (IVF) (Mainguy et al. 2022; Arabipoor et al. 2024). Women who were treated with an immunotherapy prior to IVF had a lower relapse rate (before and after IVF) (Mainguy et al. 2022). The probability of having a child after reproductive medical interventions (embryo transfer) was not reduced in a Danish cohort study in patients with MS (Jølvig et al. 2020).

Recommendation D89 (consensus): Women with MS should continue their immunotherapy, taking into account disease activity, substance-specific contraindications, and half-lives (see medications above), until reproductive medical treatments are completed.

Frauen mit MS sollten ihre Immuntherapie unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, substanzspezifischen Kontraindikationen und Halbwertszeiten (siehe Medikamente oben) bis zur Durchführung reproduktionsmedizinischer Behandlungen fortführen.

8.6.2.4 NICE 2022

8.6.2.4.1 Family planning

Provide ongoing information and support tailored to the person's changing needs or circumstances, for example, when planning to have children, if their MS is changing to a more progressive phase or as their MS becomes more advanced.

The committee also noted that the timing of information was important and agreed that information and support should be provided according to the changing needs or circumstances of the person with MS. Considering pregnancy and approaching more advanced disease were identified as particular situations in which information and support needs should be reviewed. The committee made specific recommendations for these groups.

Ask the person with MS soon after diagnosis and at regular intervals if they have any plans for starting or extending their family now or in the future, either through pregnancy or adoption.

The committee agreed that the recommendations should apply to both women and men planning to start a family, where appropriate, and to people considering adoption as well as those planning pregnancy.

The committee agreed that discussions about starting or extending a family should happen early to ensure that people with MS have time to make decisions and plan for the future.

They agreed that healthcare professionals should proactively ask about and discuss the person's plans for having children. The committee noted that some people with MS assume that they cannot have children and do not ask for advice.

Explain to people with MS that they should discuss with their healthcare professionals if they are planning to start or extend their family or become pregnant. In particular, ensure that people taking disease-modifying treatments understand that they should tell their healthcare professionals straight away if they are trying to become pregnant or if they become pregnant.

The committee noted that some disease-modifying treatments should not be taken during pregnancy because of the risk of harm to the unborn baby. Therefore, they highlighted that people taking these treatments need to inform their healthcare professional straight away if they are trying to get pregnant or become pregnant.

Explain to people with MS, and their partners if appropriate, that MS should not stop them from planning a family. Offer the opportunity to talk with a healthcare professional with knowledge of MS to answer any questions they have. For example, this may include discussing the following:

- that fertility is not affected by MS
- that pregnancy can be well managed in people with MS
- the risk of the child developing MS
- taking vitamin D and folic acid supplements before and during pregnancy (see NICE's guidelines on vitamin D and maternal and child nutrition)
- possible changes to medicine use before and during pregnancy
- that pregnancy does not increase the risk of disease progression
- that relapses may decrease during pregnancy and may increase 3 to 6 months after childbirth before returning to pre-pregnancy rates
- that birth options and pain relief choices available (including epidurals) should not be affected by MS
- that breastfeeding is safe unless the person with MS is taking certain disease-modifying treatments
- support that may be available with caring for and supporting children.

Discuss caring for a child and the possible impact of MS symptoms, such as fatigue, and how these could be managed.

The evidence showed that people with MS often have concerns about the impact of MS on having a family. The committee agreed that MS should not be a barrier to planning a family, because pregnancies can be well managed and additional support may be available.

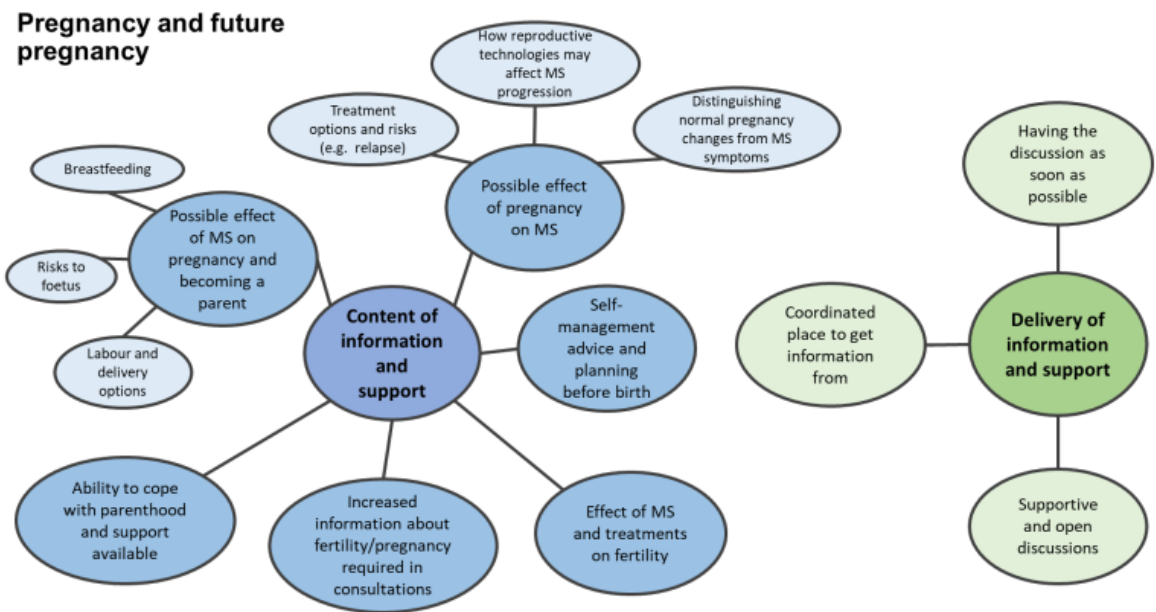
The evidence highlighted issues of particular concern to people with MS, such as

- how MS and treatments can affect pregnancy,
- whether they can pass MS on to their children and the impact of MS on their labour,
- birth options and breastfeeding.

People also wanted more information on the possible impact that caring for a child might have on their symptoms, such as fatigue, and advice on how to manage this.

Pregnancy appears to provide some protection from relapses. No harms were identified.

Figure 1: Main review findings and details – pregnancy and future pregnancy



8.6.3 Employment and Work Disability Considerations

8.6.3.1 Dutch FMS 2023

Arbeidsparticipatie bij MS

Uitgangsvraag

Welke factoren geven een verhoogd risico op een vervroegde uitval van het werk bij mensen met MS? Welke handelingen of acties zouden vervolgens ingezet kunnen worden om het risico op vervroegde uitval van het werk te verlagen?

Aanbeveling

Voor behoud van werk

Vraag actief tijdens het gehele ziektebeloop bij werkende mensen met MS naar:

- de actuele werksituatie;
- cognitieve problemen;
- vermoeidheid;
- toenemende functionele beperkingen;
- zorgen over het werk en werkbehoud.

Wees extra alert bij patiënten met een hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en/of een lager opleidingsniveau.

Indien er sprake is van één of meerdere bovengenoemde problemen

Volg bij [cognitieve problemen](#), vermoeidheid ([medicamenteus](#) of [niet-medicamenteus](#)) en/of toenemende [functionele beperkingen](#) de aanbevelingen op uit de desbetreffende modules in deze richtlijn.

Verwijs bij zorgen over het werk en werkbehoud laagdrempelig door naar de bedrijfsarts, ook wanneer er nog geen sprake is van ziekteverzuim.

Overweeg in het geval dat er geen bedrijfsarts beschikbaar is, door te verwijzen naar arbeidsrevalidatie.

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over de voorspellende waarde van factoren gerelateerd aan ziekte/behandeling van mensen met MS (vermoeidheid, cognitieve problemen, mate van beperking en pijn) voor verlies van werk gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. <i>Bronnen: (Marck, 2019; Julian, 2008)</i>
-	<u>Persoon/privésituatie:</u>

GRADE	Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan de persoon/privésituatie met verlies van werk, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. <u>Ziekte/behandeling:</u> Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan ziekte/behandeling met verlies van werk (anders dan vermoeidheid, cognitieve problemen, mate van beperking en pijn), gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. <u>Werkomgeving:</u> Er is onvoldoende adequate literatuur beschikbaar om conclusies te trekken over associaties van factoren gerelateerd aan de werkomgeving met verlies van werk, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau.
--------------	---

Achtergrond

MS treft vooral jonge mensen met nog een heel arbeidsleven voor zich. Het lukt minder dan de helft van de mensen bij wie de diagnose MS wordt gesteld om langdurig aan het werk te blijven. Veel mensen met MS gaan 5 tot 10 jaar (Van der Hiele, 2015) na het stellen van de diagnose minder uren werken, werken onder hun niveau, of melden zich uiteindelijk ziek voor het werk. Eenmaal langdurig ziek is de kans op arbeidsongeschiktheid en verlies van werk groot. En eenmaal zonder werk is het lastig om weer terug te keren in het arbeidsproces (Louwerse, 2020; Cornelius, 2014), terwijl het hebben van werk voor mensen met MS juist een positief effect heeft op hun ervaren kwaliteit van leven. Voor mensen met MS en hun zorgverleners is daarom belangrijk om een goed beeld te hebben over welke factoren van invloed zijn op vroegtijdige uitval van werk om hierop tijdig te kunnen inspelen en welke interventies effectief kunnen zijn om vroegtijdige uitval te voorkomen of te vertragen.

De richtlijn Chronisch zieken en werk (Vooys, 2016), welke verscheidende werk- en persoon gerelateerde prognostische factoren en interventies bij chronische ziekte in zijn algemeenheid beschrijft, concludeert dat een jongere leeftijd positief is geassocieerd met werkbehoud en dat vrouwelijk geslacht en een lager opleidingsniveau negatief is geassocieerd met werkbehoud. Daarnaast wordt een positief effect van aanpassingen aan de werkplek, -tijden, -omgeving, -voorwaarden en veranderingen in organisatie van werk op werkbehoud vermeld, evenals 'vocational rehabilitation' en 'supported employment'. Deze module over arbeidsparticipatie richt zich specifiek op factoren en interventies die van belang kunnen zijn voor mensen met MS.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuursamenvatting kan alleen worden geconcludeerd dat er weinig vertrouwen is in de correctheid van schatting van het prognostisch effect op baanverlies. De bewijskracht van de gevonden studies was zeer laag, onder andere door beperkingen in de methodologische opzet. Voorafgaand aan deze module werd vastgesteld dat in ieder geval de factoren leeftijd, geslacht en opleidingsniveau een rol spelen bij verlies van werk van mensen met MS. In de literatuur zijn meerdere studies gevonden die gekeken hebben naar de associatie tussen diverse prognostische

factoren en baanverlies of arbeidsongeschiktheid. Deze studies hebben echter niet allemaal rekening gehouden met het effect van leeftijd, geslacht en opleidingsniveau op de relatie tussen die prognostische factoren en de uitkomst baanverlies of arbeidsongeschiktheid. Voor deze studies kan met nog minder zekerheid dan voor de studies die hier wel voor corrigeerden, vastgesteld worden wat de voorspellende waarde is van onderzochte factoren. Uit de literatuuranalyse blijkt dat er een kennislacune bestaat ten aanzien van een groot aantal mogelijk voorspellende factoren voor het verlies van werk bij mensen met MS.

Op basis van de beschreven literatuur in de literatuursamenvatting (zie tabel 3), de literatuur over werkbehoud bij chronische ziekten in zijn algemeenheid (Vooijs 2016), en de expertise van de bedrijfsarts in de praktijk, is de werkgroep van mening dat ondanks de lage of afwezige bewijskracht er een aantal factoren bestaan die van belang zijn bij het voorspellen van verlies van werk bij mensen met MS:

1. Ziekte/behandeling: mate van (functionele) beperking, ziekteduur, handfunctie, vermoeidheid, cognitieve problemen.
2. Persoon/privésituatie: geslacht, leeftijd, opleidingsniveau, sociaal netwerk, zelfredzaamheid, vermijdende coping stijl en gezondheidsbevorderend gedrag.
3. Werkomgeving: negatieve ervaringen op het werk, duur van het dienstverband bij huidige werkgever, ervaren ondersteuning door de werkomgeving, mogelijkheid tot werkaanpassingen.

Deze factoren zouden regelmatig moeten worden uitgevraagd door de zorgverlener. Er is mogelijk ook een verschil tussen voorspellers van verzuim, arbeidsongeschiktheid en baanverlies afhankelijk van het sociale zekerheidstelsel van het land waarin de studie wordt uitgevoerd. Zo is er in de meeste landen geen duidelijk onderscheid tussen verzuim en arbeidsongeschiktheid, terwijl dat in Nederland wel zo is. In zijn algemeenheid is te verwachten dat voorspellers voor verzuim vergelijkbaar zijn met die voor arbeidsongeschiktheid. In hoeverre dat ook geldt voor baanverlies kan niet met zekerheid worden gesteld.

Voor de mogelijke interventies op de factoren gerelateerd aan de ziekte en behandeling, verwijzen we naar betreffende behandelmodules in deze richtlijn. Voor de overige factoren die meer gerelateerd zijn aan de persoon of de werkomgeving zou laagdrempelig verwezen moeten worden naar de bedrijfsarts, ook wanneer er nog geen sprake is van ziekteverzuim. Ook ergotherapeuten kunnen in hun behandeling zich richten op preventie van werkuitval door mensen met MS hiervoor handvatten te bieden.

Wanneer het nodig is dat het werk aangepast moet worden, kan de bedrijfsarts eventueel samen met de patiënt en diens behandelaren nadenken of en welke werkzaamheden passend zijn bij de ervaren klachten en beperkingen en/of welke aanpassingen in het werk kunnen worden georganiseerd. Ook kan de bedrijfsarts voorlichting geven aan de werkende met MS wat hem mogelijk te wachten staat als het werken minder of niet meer goed lukt in de toekomst zoals het aanvragen van een arbeidsongeschiktheidsuitkering. Veel werkenden met MS zullen bij verminderde belastbaarheid ook zelfstandig de keuze maken om het werk aan te passen bijvoorbeeld door minder

uren te gaan werken. Al hoewel dit zeer begrijpelijk is, geeft dit voor hen wel een risico voor extra loonverlies op de langere termijn wanneer de belastbaarheid verder vermindert. Wanneer iemand volledig uitvalt voor zijn of haar werk, zal de uitkeringsinstantie voor arbeidsongeschiktheid 'het UWV' alleen kijken naar de laatste functie en loon. Om die reden is het verstandig om voordat arbeidscontracten worden aangepast hierover eerst advies te vragen. Een bedrijfsarts zal daarover goed kunnen adviseren.

Overweeg in het geval dat er geen bedrijfsarts betrokken is, bijvoorbeeld wanneer iemand niet in loondienst werkt (zzp-er), door te verwijzen naar de geboden ondersteuning van de verzekeraar voor arbeidsongeschiktheid en/of naar arbeidsrevalidatie.

Vanuit de praktijk blijkt dat ervaren zelfredzaamheid op de werkvloer van een werkende met een chronische ziekte een grote rol speelt voor werkbehoud. De werkgroep raadt dan ook aan om extra aandacht te besteden aan de ervaren zelfredzaamheid op de werkvloer tijdens het consult door na te vragen of er sprake is van zorgen over het werk of werkbehoud. Indien deze zorgen aanwezig zijn kan vroegtijdig actie worden ondernomen door de werkende met MS door te verwijzen naar zijn of haar eigen bedrijfsarts en/of naar arbeidsrevalidatie voor verdere begeleiding. Eventueel kan men iemand doorverwijzen voor laagdrempelige informatie en advies via het werkloket van de MS patiëntenvereniging.

Waarden en voorkeuren van mensen met MS

Het hebben en behouden van werk is voor de meeste mensen met MS van belang voor een zinvolle dagbesteding en het onderhouden van sociale contacten. Het hebben van werk draagt bij aan kwaliteit van leven voor mensen met MS (Boot, 2009). Daarbij heeft werkverlies ook financiële consequenties, zowel voor het individu zelf maar ook voor de samenleving. Het is daarom van belang om werkverlies waar mogelijk en wenselijk zoveel mogelijk te voorkomen of te vertragen. Ondersteuning en begeleiding voor behoud van werk bij mensen met MS is maatwerk en hangt zowel af van de wensen en zelfredzaamheid van het individu, de privé situatie, als ook van de mogelijkheden binnen de werkomgeving. Hiervoor is vaak goede afstemming nodig tussen zorgverleners, de werkende met MS, werkgever en waar mogelijk de betrokken bedrijfsarts (Bosma, 2019).

Kosten (middelenbeslag)

Relatief veel mensen met MS vallen vroegtijdig uit op het werk. De kosten voor de maatschappij als gevolg van het baanverlies zijn relatief groot ten opzichte van de zorgkosten. Zelfs bij milde functionele stoornissen kunnen mensen met MS al in de problemen raken met hun werk. Het voorkomen van langdurig ziekteverzuim door meer inzet van middelen en/of contacturen met zorgverleners en/of Arbo professionals, en daarmee het risico op baanverlies deels te kunnen verminderen of vertragen, is daarmee naar de verwachting van de werkgroep snel kostenbesparend (doelmatige zorg) (Uitdehaag, 2017).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland is voor de meeste werknemers toegang tot de bedrijfsarts goed geregeld. Werknemers die ervaren dat zij door hun MS mogelijk in de problemen (gaan) komen om het werk vol te houden kunnen ook preventief terecht bij de bedrijfsarts voor advies en overleg. De bedrijfsarts heeft

toegang tot de werkvloer en kan daardoor concreet adviseren over eventuele werkaanpassingen of andere interventies om zo het werk op een gezonde manier voort te zetten. Zo nodig kan de bedrijfsarts, met toestemming van de patiënt ook overleggen met de zorgverlener zodat de zorg en het behoud van werk met elkaar goed wordt afgestemd. De werkgever hoeft - indien het gaat om een preventief consult- hierover niet nader te worden geïnformeerd.

Niet alle werkgevers hebben laagdrempelige toegang tot de bedrijfsarts goed geregeld, en er is in de afgelopen jaren een flinke toename van werkenden niet in loondienst in Nederland (zzp'ers). Voor deze groep werkenden is het vaak lastig om advies te krijgen hoe zij het beste om kunnen gaan met MS en werkbehoud. De werkgroep adviseert zorgverleners om regelmatig te informeren naar het werk bij hun mensen met MS, of er zorgen of problemen zijn, en of er mogelijkheden bestaan voor nader advies over werkaanpassingen van een arbodienst/bedrijfsarts. Wanneer er sprake is van toenemende functionele beperkingen kan overwogen worden om patiënten door te verwijzen naar arbeidsrevalidatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien het belang van kunnen blijven werken voor zowel de patiënt als de maatschappij, acht de werkgroep het van belang dat er actief geïnformeerd wordt naar de werksituatie van de patiënt. Hoewel er zeer lage bewijskracht gevonden is, is de werkgroep van mening dat er een aantal factoren bestaan waar naar men kan informeren om in te schatten of er problemen zijn op het werk en of er risico is op werkverlies. Bekende factoren die een hoger risico geven op arbeidsongeschiktheid en baanverlies bij alle werkenden met een chronische ziekte zijn leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. Hoewel deze factoren niet te beïnvloeden zijn, raadt de werkgroep aan om bij mensen met een hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en lager opleidingsniveau nog alerter te zijn op de werkstatus en de ontwikkelingen hierin. Wanneer sprake is van functionele beperkingen, ernstige vermoeidheid (medicamenteus of niet-medicamenteus) en/ of cognitieve stoornissen bij mensen met MS adviseert de werkgroep de aanbevelingen op te volgen in de desbetreffende modules van deze richtlijn.

8.6.4 Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities

8.6.4.1 Dutch FMS 2023

8.6.4.1.1 Relapsing remitting MS

Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten met relapsing remitting MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerend middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben:

Continueer het huidige middel.

Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.

Monitor patiënt met behulp van een MRI:

In de eerste twee jaar na start behandeling:

Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast

Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast; alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden

Na de eerste twee jaar na start behandeling:

De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel.

Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.

MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Besprek met patiënt met relapsing remitting MS de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit:

minimaal 5 jaar geen relapses van de MS

minimaal 5 jaar geen achteruitgang van EDSS-score

geen ziekte activiteit op MRI-hersenen.

leeftijd:

jonger dan 45 jaar: wees terughoudend met het stoppen van een ziektemodulerend middel

tussen 45 en 55 jaar: overweeg te stoppen

ouder dan 55 jaar: overweeg te stoppen

Bepaal neutraliserende antilichamen bij gebruik van interferon- β aan het eind van jaar 1 en 2, of op een later moment indien deze niet eerder bepaald zijn.

Besprek met patiënt met secundair progressieve MS zonder aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit gedurende de laatste 5 jaar de mogelijkheid tot stoppen van het ziektemodulerende middel.

Bij patiënten die langdurig klinisch en radiologisch stabiel zijn onder tweedelijnsmedicatie en geen ziekteprogressie laten zien wordt in principe de medicatie gecontinueerd (zolang er geen contra-indicaties bestaan om het middel te continueren).

Achtergrond

Er zijn veel studies gedaan over wanneer er gestart moet worden met ziektemodulerende middelen. Er zijn daarentegen geen gerandomiseerde studies gedaan over het moment waarop gestopt zou kunnen worden met behandeling. De interferonen- β zijn beschikbaar gekomen in de jaren 90 en er zijn dus mensen die de medicatie meer 20 jaar gebruiken. Het is onduidelijk of het zinvol is om dit middel door te gebruiken.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlett et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekteactiviteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien.

Daarnaast is er een subgroep van patiënten met MS waarvan het natuurlijk beloop mild is. Het zou goed kunnen dat patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien tot deze groep behoren en dus ook zonder behandeling het goed zouden doen.

Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van de ziektemodulerende therapie een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan. Mogelijk dat er ook snellere achteruitgang van ziekteprogressie kan zijn - los van relapses - in mensen die stopten met ziektemodulerende therapie ten opzichte van de mensen die doorgingen met behandeling (Kister et al. 2016).

Er zijn meerdere observationele studies verricht over de mate van optreden van ziekteactiviteit na stoppen van ziektemodulerende middelen. Het gaat hier voornamelijk over het stoppen met de middelen interferon- β en glatirameeracetaat.

Olival et al (2013) beschrijven 40 patiënten met relapsing remitting MS die gedurende 5 jaar stabiel waren en stopten met hun behandeling. Bij een follow-up van 13 tot 86 maanden kregen 4 patiënten (10%) een relapse en daarnaast 2 patiënten (5%) radiologische ziekte activiteit.

Kister et al (2016) keken in MSbase naar de gevolgen van stoppen. 485 stoppers werden vergeleken met 854 patiënten die de behandeling continueerden. Alle patiënten mochten de afgelopen 5 jaar geen relapse gehad hebben. 36% van de patiënten die stopten kreeg een relaps, vergeleken met 38% van de patiënten die de behandeling continueerden. Tijd tot het optreden van een relapse was voor beide groepen vergelijkbaar. Een jongere leeftijd was geassocieerd met een grotere kans op het optreden van een relaps. Patiënten die stopten hadden een iets hogere kans op het optreden van progressie (aHR=1.4). Een hogere leeftijd gaf een hogere kans op het optreden van progressie. Nadeel van deze studie is dat het bij meer dan de helft van de patiënten de reden van stoppen onbekend was.

In de studie van Bsteh et al (2017) kreeg 44% van 221 relapsing remitting MS patiënten een relapse na stoppen met een ziektemodulerende middel. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 38 jaar en zij hadden gemiddeld 4.2 jaar behandeling gehad. De meest voorkomende reden om te stoppen met het middel was het optreden van bijwerkingen. Een leeftijd van ouder dan 44 jaar en meer dan 3 jaar geen relapse tijdens een ziektemodulerende middel waren geassocieerd met een sterk verlaagde kans op het optreden van een relapse na stoppen met een ziektemodulerend middel.

Fagius et al (2017) beschrijven 55 patiënten die stopten met eerstelijns therapie en vergeleken deze met 15 patiënten die stopten met natalizumab. In de natalizumab groep trad bij 2/3 ziekteactiviteit op, bij ongeveer de helft van de stoppers was dit forse activiteit. Bij stoppen met eerstelijns medicatie trad bij 1/3 milde ziekte activiteit op.

Birnbaum et al (2017) beschrijven 77 patiënten met secundair progressieve MS en 17 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerend middel nadat zij minimaal 2 jaar geen inflammatoire ziekteactiviteit hadden. 12% van de secundair progressieve MS en 59% van de relapsing remitting MS had terugkeer van ziekteactiviteit binnen 2 jaar na stoppen. Een lagere leeftijd was geassocieerd met meer kans op het optreden van ziekteactiviteit.

In de Verenigde Staten hebben Hua et al (2018) 178 patiënten die ouder zijn dan 60 jaar en gestopt zijn met een ziektemodulerend middel bekeken. Er trad slechts bij 1 patiënt een relapse op, 10% besloot toch weer te starten met ziektemodulerende middelen.

Bsteh et al (2021) exploreren in een *generation sample* (n=168) de voorspellers van vrijblijven van aanvallen gedurende 5 jaar na stoppen van interferon- β and glatirameeracetaat, en valideren deze voorspellers in een onafhankelijk validatie cohort (n=98). Aan de individuele voorspellers kennen ze een waarde toe, en operationalisering deze in de VIAADISC score. Er wordt gescoord op leeftijd (<45 jaar = 2, ≥ 45 en <55 jaar = 1, ≥ 55 jaar = 0), activiteit op MRI ten tijde van stoppen (≥ 3 nieuwe/ groter wordende T2 laesies of ≥ 1 gadolinium-aankleurende laesie = 2, <3 nieuwe/ groter wordende T2 laesies of <1 gadolinium-aankleurende laesie = 0) en duur van stabiele ziekte (<4 jaar = 2, ≥ 4 en <8 jaar = 1, ≥ 8 jaar = 0). De som van de drie afzonderlijke items correleert met het risico op een klinische exacerbatie tijdens 5 jaar follow-up (0 = 0-0%, 1 = 9.8-10%, 2=35.5-37.7%, 3=73.2-77.4%, 4=85.9-92.5%, en 5=94.7-100%). Hierbij correleren een hogere leeftijd, langere duur van stabiel ziektebeloop en afwezigheid van MRI-activiteit met een grotere kans om vrij van relapse te blijven.

In het onderzoek van Yano et al (2019) werden 69 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerend middel vergeleken met 69 patiënten die een ziektemodulerend middel continueerden. Patiënten moesten minimaal 2 jaar stabiel zijn voor stop van het ziektemodulerende middel. Er was geen verschil in de tijd tot het optreden van een relapse of radiologische ziekteactiviteit. Patiënten jonger dan 45 jaar hadden meer kans op het optreden van inflammatoire ziekte activiteit.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en nieuwe MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017; Bsteh et al., 2021). Hierbij zijn drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

De werkgroep is van mening dat de kans op het optreden van inflammatoire ziekteactiviteit na stoppen van een ziektemodulerend middel te onzeker is en vindt derhalve dat terughoudendheid geboden is bij het stoppen van een ziektemodulerend middel. Dit geldt zeker voor de middelen die geassocieerd zijn met een grotere kans op rebound activiteit (natalizumab en fingolimod).

Wel vindt de werkgroep dat stoppen overwogen kan worden als de ziekte langere tijd geen inflammatoire ziekte activiteit heeft laten zien onder eerstelijns middelen. Er is gekozen voor een termijn van 5 jaar. Uit bovenstaande observationele studies komt naar voren dat leeftijd een belangrijke voorspellende factor is voor het opnieuw optreden van inflammatoire ziekteactiviteit. Er wordt daarom geadviseerd om terughoudend te zijn bij het stoppen van een ziektemodulerend middel bij patiënten jonger dan 45 jaar en het stoppen van ziektemodulerende middelen bij patiënten ouder dan 55 jaar te overwegen.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Uit de bespreking volgt dat er bij wel of niet continueren van ziektemodulerende middelen een zo optimaal mogelijk balans gevonden dient te worden voor de individuele patiënt met relapsing remitting MS tussen continueren dan wel stoppen van een ziektemodulerend middel waarbij zoveel mogelijk gestreefd dient te worden naar zowel niet over- als onder behandelen van de patiënt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat bij langere ziekteduur en stijgen van de leeftijd inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is enerzijds de vraag of het zinvol is om ziektemodulerende middelen te continueren bij ouder wordende patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien. Ook omdat er een subgroep van patiënten met MS is waarvan het natuurlijk beloop mild is. Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van het ziektemodulerend middel een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan.

Gezien bovenstaande is het advies om ziektemodulerende middelen te continueren bij patiënten die klinisch en radiologisch stabiel zijn en er geen veiligheidsissues of bijwerkingen zijn. Bespreek wel

met de patiënt de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit of als patiënten al meerdere jaren progressief achteruit gaan zonder tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit. Gezien de risico's op terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit bij patiënten die tweedelijns middelen gebruiken worden in principe - zolang er geen contra-indicaties bestaan - de middelen gecontinueerd.

8.6.4.1.2 Secondary progressive MS

Uitgangsvraag

Hoe dient de lang termijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?

Aanbeveling

Zolang patiënten klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI hersenen:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen, alleen op indicatie met contrast; in alle andere gevallen zonder contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

- Zie relapsing remitting MS.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie gedurende 5 jaar zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

- Overweeg te staken met het ziektemodulerende middel.
- Monitor patiënt klinisch en radiologisch op ziekteactiviteit:
 - Verricht een MRI hersenen bij staken behandeling na 6 en 18 maanden.
 - Bij terugkeren van klinische en/of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit: heroverweeg weer te starten met een ziektemodulerend middel.

Achtergrond

Veel patiënten met relapsing remitting MS gaan uiteindelijk over in de secundair progressieve fase. In deze fase is er sprake van een geleidelijke achteruitgang, welke grotendeels losstaat van

inflammatoire ziekteactiviteit. Of een gestart ziektemodulerend therapie voortgezet dient te worden bij secundair progressieve MS is niet onderzocht middels gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Overwegingen

Het stoppen van ziektemodulerende middelen in MS is beperkt onderzocht, waarbij gerandomiseerde studies ontbreken. De NVN heeft dit vraagstuk ook geïnccludeerd in de top-12 kennislacunes in de neurologische praktijk binnen het Zorg Evaluatie Nederland programma (Commissie Zorgevaluatie Neurologie).

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlette et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Mensen met secundair progressieve MS zijn over het algemeen ouder en hebben langere tijd de ziekte. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien. Aan de andere kant is er de angst dat patiënten achteruit gaan door het stoppen van de ziektemodulerende therapie door het opnieuw optreden van een relapse.

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017). Hierbij zijn drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

In een observationele studie over stoppen met ziektemodulerende medicatie zijn 100 mensen met secundair progressieve MS gestopt met interferon- β of glatirameeracetaat (Bonenfant et al., 2017). De relapse rate bleef onveranderd. Ook was er geen duidelijke verandering in het optreden van progressie in de drie jaar voor en na stoppen van het middel.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In de Europese richtlijn wordt voor wat betreft secundair progressieve MS geen specifieke aanbeveling gedaan over stoppen van ziektemodulerende middelen in de secundair progressieve fase. De Amerikaanse richtlijn vermeldt dat de kans op een exacerbatie bij secundair progressieve MS patiënten ingeschat moet worden bij de overweging van wel of niet continueren van het ziektemodulerende middel op grond van de leeftijd van de patiënt, ziekteduur, relapse historie, en eerdere MRI ziekteactiviteit (Rae-Grant et al., 2018). Stoppen van ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS patiënten kan geadviseerd worden indien de patiënten geen relapses en MRI-activiteit hebben en niet meer mobiel zijn (EDSS 7 of hoger) voor tenminste 2 jaar. Anderzijds zijn er geen klinische trials geweest die de effecten bij niet mobiele secundair progressieve MS

patiënten hebben beoordeeld met betrekking tot andere klinische domeinen zoals visus, cognitie en armfunctie.

De werkgroep is van mening dat bij een langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit het te overwegen valt om het ziektemodulerend middel te staken.

Factoren die in afweging meegenomen moeten worden zijn: leeftijd van de patiënt, ziekteduur, tijd van afwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit, mate van invaliditeit (EDSS), mate van inflammatoire ziekteactiviteit voor start ziektemodulerend middel, soort ziektemodulerend middel en wens patiënt. Als er gekozen wordt om te stoppen met een ziektemodulerend middel is het advies om een klinische en radiologische follow-up te laten plaatsvinden na 6 en 18 maanden. Bij terugkeer van inflammatoire ziekte activiteit kan overwogen worden om het ziektemodulerend middel te herstarten.

8.6.4.1.3 Primary progressive MS

Note of the bibliography: there was no specific mention of older patients. This information was added for comparison with the 2 previous sections.

Aanbeveling

Zolang patiënten met primair progressieve MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op ocrelizumab en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

Continueer het huidige middel indien patiënten stabiel zijn.

Monitor patiënt klinisch en met behulp van een MRI hersenen:

- Monitor klinisch minimaal een keer per jaar middels bijvoorbeeld neurologisch onderzoek of tenminste evaluatie loopfunctie.
- Verricht minimaal jaarlijks een MRI hersenen zonder contrast.

Als patiënten met primair progressieve MS onveranderde progressie vertonen onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie

Overweeg de therapie te staken.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

Overweeg tevens een MRI van het myelum.

8.6.4.1.4 Vaccination

See section “Vaccination considerations with MS treatment”

8.6.4.1.5 Cognitive impairments

Uitgangsvraag

Medicamenteuze behandeling van cognitieve stoornissen bij mensen met MS.

Aanbeveling

Medicatie voor cognitieve stoornissen bij mensen met MS wordt niet aanbevolen. Niet-medicamenteuze interventies, gericht op het leren omgaan met de cognitieve stoornissen, verdienen de voorkeur. In specifieke gevallen, wanneer cognitieve stoornissen ernstig zijn en andere interventies geen effect blijken te hebben, kan medicamenteuze interventie worden overwogen.

Ook de richtlijn Probleemgedrag van Verenso biedt vooral voor oudere patiënten zinvolle aanknopingspunten.

In deze samenvatting van de literatuur wordt uitsluitend ingegaan op de symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen en niet op het effect van algemene behandeling van MS (middels bijvoorbeeld immunomodulerende medicatie) op cognitieve stoornissen.

8.6.4.1.6 Other

-Wat is de waarde van een (gecombineerde) leefstijlinterventie waarin bewegen een rol speelt met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

...

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Doelen van gezond beweeggedrag verschillen per individu. De positieve gezondheidseffecten van bewegen treden in principe ook op bij patiënten met MS, wat zich uit in de samenstelling van beweeginterventies die vaak tot doel hebben het verbeteren van uithoudingsvermogen en spierkracht, vermindering van depressies en pijn, toename van algeheel welbevinden (eigenwaarde) en tegengaan van de negatieve effecten van langdurig stilzitten. Daarnaast speelt het verbeteren van lichamelijke vaardigheden vaak een dominante rol in de revalidatie. Training van loopvaardigheid (loopsnelheid en loopuithoudingsvermogen) (Pearson, 2015; Langeskov-Christensen, 2015; Learmonth, 2016; Tholen, 2019) en balans (Paltamaa, 2012; Langeskov-Christensen, 2015; Tholen, 2019) bij patiënten met MS levert gunstige en klinisch relevante effecten op.

Bovendien heeft bewegingsactiviteit een gunstig effect op bij MS veel voorkomende spasticiteit. Naar mening van de werkgroep dienen zorgprofessionals gezond beweeggedrag bij patiënten met MS te stimuleren. Er is geen duidelijkheid over de dosering van bewegen om de voordelen van bewegen te kunnen bereiken. De beweegrichtlijnen voor volwassenen (Gezondheidsraad, 2017) schrijven minstens 150 minuten per week aan matig intensieve inspanning voor, verspreid over diverse dagen. Langer, vaker en/ of intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel. Doe minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen. Voorkom veel stilzitten.

- Wat is de plaats van leefstijlinterventies die zijn gericht op voeding met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

...

Ten aanzien van vitamine D is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat vitamine D-deficiëntie op den duur botontkalking, osteoporose en/of spierzwakte kan veroorzaken. Bovendien heeft het invloed op het immuunsysteem. Dit geldt met name voor ouderen en mensen met een chronische ziekte (Holick, 2017).

Recente ervaringen van de werkgroepleden zijn dat er bij steeds meer chronische aandoeningen, denk hierbij aan onder andere diabetes type 2 en reuma, stemmen op gaan om de vitamine D status hoger te adviseren dan momenteel door de gezondheidsraad gedaan wordt. Voor ouderen wordt een waarde van ongeveer 75 nmol/l gezien als een goede waarde (Hupperts, 2019). Holick (2017) raadt een waarde van 100 nmol/l aan. Deze waarden zouden ook goed bruikbaar kunnen zijn voor patiënten met MS. De werkgroep is van mening dat een range van 75nmol/L-100nmol/L (zoals ook benoemd in het farmacotherapeutisch kompas) wellicht het beste level is. Wanneer uit onderzoek blijkt dat dit level lager is, start dan met vitamine D3 (bijvoorbeeld 5600 IE/w) en controleer het bloed nog een keer na 3-6 mnd. Houd hierbij rekening met seizoensfluctuaties. Als de range niet gehaald wordt, verhoog dan de dosering vitamine D3 suppletie (rond 2000-4000 IU/d).

- Hoe worden anti-CD20 monoklonale antilichamen doelmatig voorgeschreven? Hoe wordt orale medicatie doelmatig voorgeschreven?

...

Aannames en beperkingen

Een afname van het effect van eerstelijns therapieën in cohorten met een oudere leeftijd is gerapporteerd (Weideman, 2017). De data hiervoor is echter onzeker en kent methodologische zwakten waardoor er niet goed voor valt te corrigeren.

8.6.4.2 German AWMF 2024

8.6.4.2.1 Late-onset MS

In 5–10% of patients, MS manifests in later adulthood (late-onset MS, LOMS), and an age limit of >50 years is usually set for LOMS. Epidemiological studies indicate that the prevalence of MS increases in older adulthood (Polliack et al. 2001; Martinelli et al. 2004; Bove et al. 2012; Vaughn et al. 2019). Furthermore, due to improved care, MS patients are generally living longer and thus represent a larger population (Vaughn et al. 2019). Differentiating MS from other diseases—especially cerebrovascular diseases (e.g., microangiopathies)—can be difficult, because the risk of developing vascular white matter lesions on MRI increases with age (Habes et al. 2018).

Recommendation D90 (strong consensus): When MS is diagnosed in older adulthood, differential diagnoses should be considered, especially in patients with vascular risk factors or unusual presentations, and possible vascular changes should be taken into account when assessing lesions on MRI.

Bei Diagnose einer MS im höheren Erwachsenenalter soll insbesondere bei Betroffenen mit vaskulären Risikofaktoren oder ungewöhnlicher Präsentation an Differenzialdiagnosen gedacht und bei der Beurteilung von Läsionen im MRT sollen mögliche vaskuläre Veränderungen berücksichtigt werden.

Recommendation D91 (consensus): The mere fact of advanced age at initial onset (> 55 years) should not discourage the initiation of immunotherapy in patients with active MS.

Allein der Umstand eines höheren Alters bei Erstmanifestation (> 55 Jahre) soll nicht dazu führen, dass bei einer aktiven MS keine Immuntherapie eingeleitet wird.

In addition, patients with LOMS are more likely to have comorbidities (hypertension/cardiac disease, obesity, depression, osteoporosis, dyslipidemia, diabetes, susceptibility to infections) that may be associated with a worse outcome (Kappus et al. 2016; Weinstock-Guttman et al. 2019; Hua et al. 2020).

Recommendation D92 (strong consensus): Particular attention should be paid to additional cardiovascular risk factors that may require treatment in patients with LOMS.

Auf zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die ggf. behandelt werden müssen, sollte bei LOMS-Betroffenen besonders geachtet werden.

Recommendation D93 (strong consensus): When initiating immunotherapy in older adults (> 55 years), special attention should be paid to intolerances, risks, and side effects, and closer monitoring should be conducted due to changes in the immune system as well as altered drug pharmacokinetics and dynamics.

Bei Beginn einer Immuntherapie im höheren Erwachsenenalter (> 55 Jahre) soll aufgrund der Veränderungen im Immunsystem sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten besonders auf Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen geachtet werden und eine engmaschigere Überwachung erfolgen.

8.6.4.3 NICE 2022

When MS becomes more advanced and end of life

Give people with MS that is becoming more advanced and their family members or carers information and support covering:

- social isolation and feelings of depression
- mobility aids and home adaptations
- other support available, such as legal rights including social care, employment rights and benefits, and the right to a carer's assessment

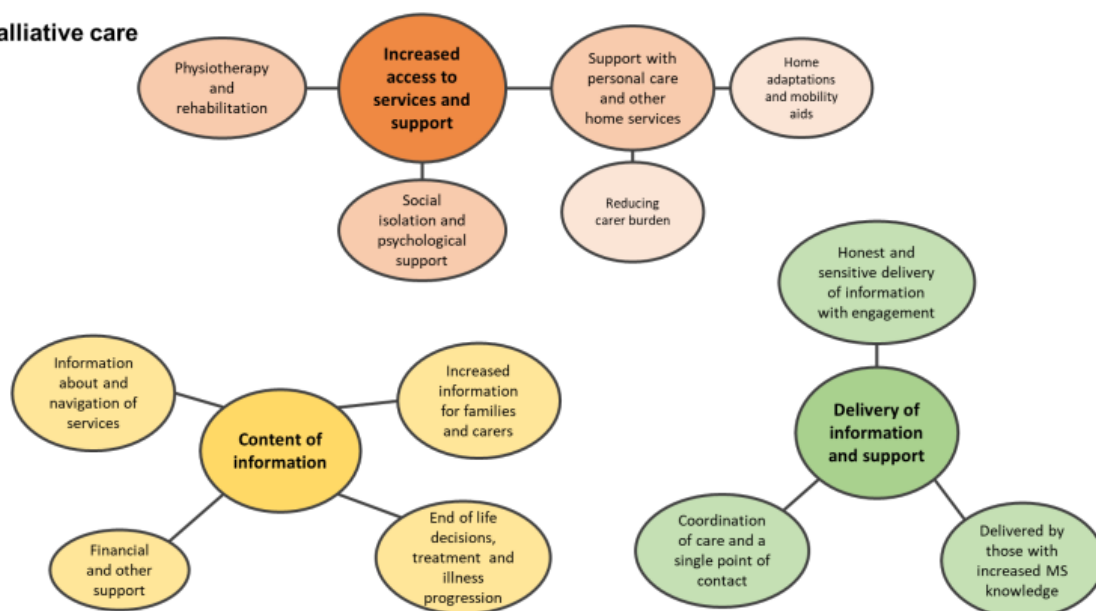
Explain to people with advanced MS and their family members or carers about the services available (for example, occupational therapy, palliative care and social services) and give them support to access them if needed. [2022]

For advice on identifying people who may be approaching the end of their life and providing information and support, follow the recommendations in NICE's guideline on end of life care for adults.

When appropriate, explain to the person with MS (and their family members or carers if the person wishes) about advance care planning and power of attorney. Think about discussing advance care planning early if you expect the person's ability to communicate, cognitive status or mental capacity will deteriorate. Follow the recommendations on advance care planning in NICE's guideline on decision making and mental capacity.

Figure 2: Main review findings and details – palliative care

Palliative care



8.7 The Role of Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation in MS Care

8.7.1 Dutch FMS

3.4. Leefstijl bij MS

De effecten van leefstijl kunnen gezien worden als algemene gezondheidseffecten (effecten die ook bij mensen zonder MS optreden, bijvoorbeeld verbetering van de conditie) en ziekte specifieke effecten (zoals bijvoorbeeld remmende werking op de progressie van de aandoening).

De Hartstichting onderscheidt drie componenten ten aanzien van gezond leven: gezond eten (minder suiker, vet, zout en alcohol), bewegen en ontspannen. Hier kan niet roken aan worden toegevoegd. Er is een associatie tussen roken en het ontstaan van MS, maar ook tussen roken en progressie van MS. Rokers hebben een verhoogde kans op MS en de beloopsvorm relapsing remitting MS (RR-MS) gaat eerder over in de secundair progressieve fase.

In deze richtlijn wordt er specifiek aandacht besteed aan bewegen en voeding.

8.7.1.1 Beweging bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een (gecombineerde) leefstijlinterventie waarin bewegen een rol speelt met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Vraag bij consulten regelmatig expliciet naar beweeggedrag, motivatie om te bewegen en naar belemmeringen om te bewegen.

Leg de positieve effecten van bewegen op de gezondheid uit.

Motiveer de patiënt om een beweegactiviteit te gaan/blijven doen.

Aanbeveling 2

Overweeg bij patiënten met MS die niet zelfstandig een actieve leefstijl kunnen onderhouden, verwijzing voor ondersteuning bij het starten en volhouden van een beweegprogramma.

Benoem aan de patiënt dat

- sporten bij MS geen negatieve invloed op de progressie van de aandoening heeft;
- door bewegen al bestaande klachten tijdelijk kunnen verergeren en dat dat invloed kan hebben op de kans op een blessure of vallen;
- men moet blijven bewegen om daar de positieve effecten van te behouden.

Evalueer de manier van bewegen met de patiënt en bespreek het belang van een verantwoorde en veilige uitvoering. Zorg voor borging van beweeggedrag.

1. EDSS (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een bewegingsgerichte leefstijlinterventie (in de vorm van vibratietraining) een effect heeft op de EDSS-score van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Ebrahimi, 2015)</i>
----------------------------	--

2. Aantal laesies (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die het aantal laesies zichtbaar op een MRI rapporteerden als primaire uitkomstmaat.
--------------------	--

3. Relapse rate (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er werden geen studies gevonden die de relapse rate rapporteerden als primaire uitkomstmaat.
--------------------	--

8.7.1.2 Voeding bij MS

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van leefstijlinterventies die zijn gericht op voeding met betrekking tot de ziekteprogressie en het welbevinden van patiënten met MS?

Aanbeveling

Adviseer de patiënt om de richtlijn Gezonde voeding te volgen. Verwijs naar de volgende webpagina:

<https://www.voedingscentrum.nl/nl/gezond-eten-met-de-schijf-van-vijf.aspx>.

Vitamine D

Laat de vitamine D status bepalen bij aanvang van de behandeling/begeleiding. Suppleer de patiënt met vitamine D3 (5600iE/w) wanneer de vitamine D status lager is dan 75 nmol/l. Controleer na 3 tot 6 maanden de status opnieuw. Verhoog de dosering tot 2000-4000 IU/d indien het level nog niet toereikend is.

Bespreek de nadelen van vitamine D-deficiëntie.

Wahls en Jelinek

Bespreek de mogelijk nadelige effecten van Wahls of Jelinek diëten (en andere diëten), wanneer de patiënt aangeeft deze te willen volgen. Overweeg door te verwijzen naar een diëtist.

Zoekvraag 1: Omega-3 suppletie

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten met MRI (aantal laesies). <i>Bronnen: (Torkildsen, 2012)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten met de Extended Disability Status Scale (EDSS). <i>Bronnen: (Sedighiyan, 2019)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van suppletie van omega-3 vetzuren op ziekteprogressie bij MS, zoals gemeten op basis van het aantal relapses. <i>Bronnen: (Ramirez, 2013; Torkildsen, 2012)</i>
-----------------------	--

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de suppletie van omega-3 vetzuren op urineweginfecties en bristol-stool-charts bij patiënten met MS.
--------------------	--

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of suppletie van omega-3 vetzuren een effect heeft op de kwaliteit van leven. <i>Bronnen: (Torkildsen, 2012)</i>
----------------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of suppletie van omega-3 vetzuren een effect heeft op het voorkomen van adverse events. <i>Bronnen: (Ramirez, 2013, Torkildsen, 2012; Zandi, 2017)</i>
----------------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.
--------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.
--------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.
--------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.
--------------------	--

Zoekvraag 2: Vitamine D suppletie

1. Ziekteprogressie (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de ontwikkeling van het aantal laesies bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de Extended Disability Status Scale (EDSS)-score bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op het aantal relapses bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
------------------------	--

2-3. Urineweginfecties en bristol-stool-chart (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Er is geen literatuur gevonden waaruit conclusies kunnen worden getrokken ten aanzien van het effect van vitamine D suppletie op urineweginfecties of de Bristol-Stool-chart.
----------------	---

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of vitamine D suppletie een effect heeft op de kwaliteit van leven binnen patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
------------------------	--

5. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van vitamine D op het aantal adverse events bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Jagannath 2018, Camu, 2019)</i>
-----------------------	--

Zoekvraag 3: Dieet volgens Wahls of Jelinek

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die gaan over de effectiviteit van een dieet volgens Wahls of Jelinek op ziekteprogressie (MRI-laesies, Extended Disability Status Scale (EDSS), aantal relapses), kwaliteit van leven of adverse events bij patiënten met MS.
--------------------	--

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Omega-3 suppletie lijkt geen effect te hebben op ziekteprogressie gemeten op basis van het aantal nieuwe laesies bij patiënten met MS (lage bewijskracht). Ten aanzien van de Extended Disability Status Scale (EDSS)-score en aantal relapses is het effect onduidelijk. Het effect van vitamine D suppletie op de ziekteprogressie van patiënten met MS is eveneens onduidelijk vanwege de zeer lage bewijskracht. De gezamenlijke bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten voor zowel omega-3 of als vitamine D suppletie was zeer laag. De zeer lage bewijskracht werd voornamelijk veroorzaakt doordat veelal kleine studies werden uitgevoerd (omega-3, vitamine D) en/of door risk of bias (vitamine D). Er is dan ook behoefte aan kwalitatief goed opgezette studies met voldoende power.

Belangrijke uitkomstmaten als kwaliteit van leven en adverse events kunnen geen richting geven aan de klinische besluitvorming ten aanzien van omega-3 suppletie, vanwege eveneens lage bewijskracht. Ten aanzien van vitamine D suppletie lijkt er geen klinisch relevant verschil te zijn in adverse events (lage bewijskracht).

Hoewel er geen harde bewijzen zijn voor suppletie omega 3 en vitamine D, zullen de meeste patiënten met MS al gebaat zijn bij het volgen van de adviezen van de gezondheidsraad, vertaald in de richtlijn Gezonde voeding. Dan neemt de intake van omega 3 en vitamine D meestal toe. De ervaring van de werkgroep is dat patiënten met MS zich bij het opvolgen van deze richtlijn beter gaan voelen.

Ten aanzien van vitamine D is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat vitamine D-deficiëntie op den duur botontkalking, osteoporose en/of spierzwakte kan veroorzaken. Bovendien heeft het invloed op het immuunsysteem. Dit geldt met name voor ouderen en mensen met een chronische ziekte (Holick, 2017).

Recente ervaringen van de werkgroepleden zijn dat er bij steeds meer chronische aandoeningen, denk hierbij aan onder andere diabetes type 2 en reuma, stemmen op gaan om de vitamine D status hoger te adviseren dan momenteel door de gezondheidsraad gedaan wordt. Voor ouderen wordt een waarde van ongeveer 75 nmol/l gezien als een goede waarde (Hupperts, 2019). Holick (2017) raadt een waarde van 100 nmol/l aan. Deze waarden zouden ook goed bruikbaar kunnen zijn voor patiënten met MS. De werkgroep is van mening dat een range van 75nmol/L-100nmol/L (zoals ook benoemd in het farmacotherapeutisch kompas) wellicht het beste level is. Wanneer uit onderzoek blijkt dat dit level lager is, start dan met vitamine D3 (bijvoorbeeld 5600 IE/w) en

controleer het bloed nog een keer na 3-6 mnd. Houd hierbij rekening met seizoensfluctuaties. Als de range niet gehaald wordt, verhoog dan de dosering vitamine D3 suppletie (rond 2000-4000 IU/d).

Ten aanzien van Wahls en Jelinek diëten werd geen relevante literatuur gevonden die aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet, waardoor geen conclusies over de effectiviteit van deze diëten getrokken konden worden. De werkgroepleden zijn niet bekend met positieve effecten van diëten op de lange termijn. In de praktijk zien we dat, als het gaat om leefstijlinterventies en voedingssupplementen, de meeste vragen betrekking hebben op de leefstijl van Wahls of Jelinek. Het Wahls dieet gaat uit van wat mensen aten in de oertijd, ook wel bekend als het paleodieet. Het is meer dan een dieet, namelijk een leefstijl waarbij onder andere ook beweging, stress management en de hoeveelheid gifstoffen in het lichaam een rol spelen. Nadelen wat betreft deze leefstijl zijn onder andere de verkrijgbaarheid en de hogere kosten. Er wordt veel gebruik gemaakt van biologisch (orgaan)vlees van gras gevoerd vee. Voordelen zijn onder andere dat de patiënt het initiatief neemt en hierdoor zelf aan het stuur staat. De grote hoeveelheden groenten en fruit passen binnen een gezond voedingspatroon.

Het Jelinek dieet gaat uit van het gedachtengoed van Swank. Swank (1987) beschreef dat bij patiënten met MS die bijna geen dierlijke producten gebruikten, de voortgang van de ziekte werd geremd. In aanvulling op dit dieet betreft Jelinek een leefstijl waarbij onder andere ook vitamine D, beweging, medicatie en meditatie een rol spelen. Nadelen wat betreft deze leefstijl zijn onder andere de verkrijgbaarheid van producten en de hogere kosten. Bovendien is er een verhoogd risico op ondervoeding. Voordelen zijn onder andere dat de patiënt het initiatief neemt en hierdoor zelf aan het stuur staat. De grote hoeveelheden groenten en fruit passen binnen een gezond voedingspatroon.

Ten aanzien van andere diëten ontvangt de werkgroep nauwelijks vragen. De werkgroep kent geen positieve effecten van deze diëten ten aanzien van het ziekteverloop MS. Mocht de patiënt een dieet willen volgen dat niet direct aansluit bij het advies van de gezondheidsraad, dan kan een diëtist adviseren over de voor- en nadelen van deze diëten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de patiënt zelf is het belangrijk het idee te hebben dat hij/ zij zelf iets kan doen (weer aan het stuur gaan staan van zijn eigen leven). Dit geldt voor de leefstijlinterventies Vit. D3, Omega 3-6, MS-anders/Voeding leeft, de voedingswijze volgens Wahls en Jelinek.

Zowel de leefwijze van Wahls als die van Jelinek schetsen het beeld dat MS tot stilstand kan worden gebracht of dat de patiënt kan worden genezen. Deze bewering kan echter niet worden gestaafd met bewijskracht. Patiënten nemen hoge kosten, ondanks beperkte financiële middelen, en nadelen van de interventie voor lief/zijn zich niet bewust van de nadelen van de interventie.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten voor suppletie van omega-3 en vitamine D suppletie zijn laag. Er worden geen bijwerkingen verwacht die zullen leiden tot hoge kosten van de gezondheidszorg, mits er geen overdosering plaatsvindt.

Er bestaan wel kosten ten aanzien van de vitamine D bepaling. Deze worden doorgaans vergoed door de zorgverzekeraar. De werkgroep is van mening dat deze kosten opwegen tegen de nadelige gevolgen van een vitamine D deficiëntie.

Ten aanzien van Wahls en Jelinek dienen vaak dure levensmiddelen te worden aangeschaft, terwijl de effectiviteit hiervan niet is bewezen. Deze middelen worden niet vergoed door de

zorgverzekeraar. Daarnaast kunnen eventuele bijwerkingen zoals ondergewicht leiden tot hogere kosten voor de gezondheidszorg.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie die van invloed zijn op de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de literatuur is onvoldoende bewijs dat de leefstijl interventie voeding bijdraagt aan het stoppen of genezen van de MS. Voedingsadviezen gebaseerd op de richtlijn 'Gezonde voeding' hebben een positief effect op de gezondheidsstatus van mensen. Patiënten willen wel graag zelf iets aan hun ziekte doen, dit geeft ze het gevoel zelf aan het roer te staan. Er zijn geen nadelen op kosten en haalbaarheid te verwachten wanneer de richtlijn Gezonde voeding gevolgd wordt.

Nadelen van diëten die niet voldoen aan de richtlijn Gezonde Voeding zullen besproken moeten worden, om mogelijk nadelige gevolgen te beperken. Mensen met een chronische ziekte waarvoor geen genezing mogelijk is zullen wel eerder openstaan voor interventies die binnen een kleine doelgroep worden gebruikt en waar geen wetenschappelijk bewijs voor is.

De werkgroep raadt de algemene adviezen van de Gezondheidsraad vertaald in de richtlijn Gezonde voeding aan. Ook mensen met een lager budget kunnen gezonde producten kopen.

Vitamine D

Ten aanzien van vitamine D is de werkgroep van mening dat vitamine D-deficiëntie tegen moet worden gegaan, om de nadelige gevolgen van een vitamine D tekort tegen te gaan.

De werkgroep is van mening, analoog aan Hupperts (2019), dat er een streefwaarde van 75 dient te worden aangehouden en vitamine D suppletie dient te worden toegepast wanneer dit level niet gehaald wordt.

Wahls en Jelinek

De werkgroep is van mening dat in eerste instantie de adviezen van de gezondheidsraad opgevolgd dienen te worden. Omdat er geen bewijs is voor de effectiviteit van Wahls en Jelinek diëten, worden deze niet vanzelfsprekend aanbevolen. Er zijn echter ook geen grote nadelige effecten, met uitzondering van het risico op ondervoeding. De werkgroep acht het belangrijk de patiënt hiervoor te waarschuwen, zodat ondervoeding wordt voorkomen. Een diëtist kan hierin adviseren.

8.7.1.3 Behandeling van de gevolgen van MS

Note of the bibliography group: only the non-pharmacological approach was included here since this is the focus of the jury question.

8.7.1.3.1 Behandeling participatieproblemen bij MS

Uitgangsvraag

Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij problemen bij activiteiten en participatie bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Aanbeveling

Bij problemen op het gebied van activiteiten en participatie bij mensen met MS wordt multidisciplinaire revalidatiebehandeling aanbevolen. Hierbij dienen de behandeldoelen bij voorkeur onderling te worden afgestemd.

De uitgebreidheid en complexiteit van de activiteiten- en participatieproblemen en de sociale situatie, wensen en doelen van de patiënt bepalen in welke setting en met welke intensiteit de revalidatiebehandeling wordt uitgevoerd.

Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen.

Revalidatieprogramma's

Niveau 1 - Het is waarschijnlijk dat klinische multidisciplinaire revalidatie tenminste een positief korte termijn effect heeft op het activiteiten- en participatie-niveau. (A2 Freeman 1997, Craig 2003. A2 Khan 2008)

Niveau 1 - Het is waarschijnlijk dat hoog intensieve poliklinische revalidatie een positief effect heeft op het activiteitsniveau en de kwaliteit van leven.

Niveau 2 - Er zijn aanwijzingen dat laag intensieve revalidatie en thuisrevalidatie leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven, maar niet tot verbetering van het activiteitsniveau.

Niveau 3 - Er zijn aanwijzingen dat laag intensieve revalidatie leidt tot verbetering van de algemene gezondheid en sociale activiteiten voor mantelzorgers.

Oefentherapie

Niveau 1 - Het is waarschijnlijk dat oefentherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau (met name mobiliteit).

Niveau 2 - Het is waarschijnlijk dat het effect van oefentherapie groter is indien de oefeningen worden gedaan met supervisie.

Niveau 2 - Het is niet aangetoond dat een bepaald type oefentherapie de voorkeur heeft.

Overwegingen

Klinische revalidatie wordt in Nederland niet frequent toegepast in vergelijking met andere Europese landen. Dit heeft mede te maken met de organisatie van zorg in Nederland. Derhalve zijn de vergelijkingen tussen poliklinische en klinische revalidatie minder richtinggevend voor de aanbevelingen in deze richtlijn. In Nederland is een goed ontwikkeld systeem van eerstelijns fysiotherapie, ergotherapie en logopedie, waardoor het mogelijk is om in de buurt van de patiënt te behandelen. Deze therapeuten zien niet veel MS-patiënten en bouwen dus weinig ervaring met deze ziekte op. Door een goede overdracht naar en ruggespraak met deze therapeuten vanuit de revalidatie instellingen, kan er adequaat en in de buurt van de patiënt behandeld worden. De sociale situatie, de voorkeuren en de doelen van de patiënt dienen mee te wegen bij het opstellen van een revalidatieplan.

Een belangrijk onderdeel van een multidisciplinaire revalidatiebehandeling is het onderling afstemmen van de behandeldoelen. Bij iedere vorm van multidisciplinaire revalidatiebehandeling dienen afspraken gemaakt te worden over deze afstemming.

Zoeken en selecteren

Uit de literatuursearch voor bovenstaande vraag omtrent de behandeling voor het verbeteren van het activiteiten- en participatieniveau zijn 26 artikelen geselecteerd. Na full-tekst beoordeling bleken hiervan 13 studies relevant ...

In deze literatuursearch werden 9 interventies geïdentificeerd: multidisciplinaire revalidatie-behandelingen (klinisch, poliklinisch, aan huis), oefentherapie, robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie, cannabis, motivational interviewing, professioneel begeleid zelfzorgprogramma, koeltherapie en neuromusculaire electrostimulatie bij blaasdisfunctie. De resultaten voor multidisciplinaire behandelingen en oefentherapie zijn compleet. Omdat de gevonden resultaten voor robot-assisted looptraining, functionele elektrostimulatie (FES), cannabis, motivational interviewing, professioneel begeleid zelfzorgprogramma, koeltherapie en neuromusculaire elektrostimulatie (NMES) bij blaasdisfunctie incompleet zijn, en geen aanvullende literatuursearches gericht op deze interventies uitgevoerd konden worden, worden deze resultaten niet besproken

8.7.1.3.2 Niet-medicamenteuze behandeling van vermoeidheid bij MS

See section “Managing bladder, bowel, pain, and fatigue symptoms of MS in primary care” for more details.

Aanbeveling

Zoek uit of er sprake is van primaire of secundaire vermoeidheid bij MS (zie module [Diagnostiek van vermoeidheid](#)).

Bespreek samen met de patiënt het inzetten van cognitieve gedragstherapie of fysieke training als behandeling voor MS-gerelateerde vermoeidheidsklachten. Informeer de patiënt hierbij over de inhoud en de belasting van de betreffende interventies. Evalueer het effect van de ingezette behandeling na 3 tot 4 maanden.

Besteed tijdens en na afronding van de gekozen interventie aandacht aan het bestendigen van het effect op de langere termijn.

Zet geen dieetinterventie, energiemangement of multidisciplinaire revalidatiebehandeling in om MS-gerelateerde vermoeidheid te behandelen. Overweeg de principes van energiemangement alleen in te zetten als er vragen zijn vanuit de patiënt over het verdelen van de activiteiten over de dag.

8.7.1.3.3 Behandeling conditie bij MS

Uitgangsvraag

Welke behandelmethode heeft de voorkeur bij conditieproblemen bij mensen met MS en wanneer zouden deze toegepast moeten worden?

Aanbeveling

Aanbevolen wordt bij patiënten met MS, binnen hun fysieke mogelijkheden, een goede lichamelijke conditie na te streven in verband met de positieve effecten op de algemene gezondheid.

Aanbevolen wordt om bij beperkte lichamelijke mogelijkheden de patiënt met MS te helpen bij het zoeken naar (aangepaste) mogelijkheden tot sportief bewegen. Voor een groot deel van de patiënten met MS zijn deze mogelijkheden aanwezig.

Aanbevolen wordt sportief bewegen ook te gebruiken om ziektegebonden doelen te behalen, zoals vermindering van spasmen, het opnieuw leren kennen of ervaren van grenzen, het verminderen van ervaren vermoeidheid en het vergroten van het zelfvertrouwen.

Aanbevolen wordt bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen rekening te houden met: een rustige opbouw, het voorkomen van piekbelastingen, het afwisselen van perioden van inspanning en rust, en warmte-intolerantie door te zorgen dat lichaamswarmte niet vastgehouden wordt en de omgeving niet te warm is. Waarschijnlijk kunnen patiënten met MS beter vaker met een kortere duur bewegen dan 1 keer langer sub maximale intensiteit.

Wanneer een persoon geen problemen ondervindt tijdens sportief bewegen is regelmatige evaluatie niet direct nodig. Wanneer wel problemen optreden kan de frequentie van evalueren omhoog gebracht worden.

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat het trainen met koelvesten (45 minuten) bij mensen met MS tot betere uitkomsten leidt op de loopsnelheid van 30 meter lopen. A2 Nilsagard 2006
Niveau 1	Het lijkt waarschijnlijk dat een inspiratoire spiertraining gedurende 10 weken een verbetering geeft van de PE-max bij mensen met MS. Het effect op de PI-max is niet eenduidig en er lijkt geen effect op de FSS-scores. A2 Klefbeck 2003, Mutluay 2007
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat een training met oefeningen om de bovenste extremiteiten te versterken een verbetering geeft van de FEV1, de pulmonaire disfunctie, FEV1/FVC en de zes minuten looptest. A2 Mutluay 2007
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) leidt tot verbetering van de spierkracht van het been. A2 De Bolt 2004

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat weerstandstraining (8 weken, alleen gericht op de lagere extremiteiten) leidt tot verbetering in specifieke taken zoals het verplaatsen van een stoel, maar niet van andere functieverbeteringen (balans, up & go) of spierkracht (knie-extensor en oppervlakte EMG). A2 Harvey 1999
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat een progressieve weerstandstraining (PRT) van 2x per week ten minste 24 weken lang de maximale spierkracht van de knie (KE MVC) en de functionele capaciteit (loopafstand) verbetert. A2 Dalgas 2009
Niveau 1	Het lijkt waarschijnlijk dat training op het uithoudingsvermogen bij mensen met MS tot verbetering leidt op uitkomsten zoals 10WT, FVC, maximum power output van de bovenste en onderste extremiteiten, workload en de GET. Er werden geen verbeteringen gevonden op 2MWT, manier van lopen en gripkracht. A2 Van den Berg 2006, Hamburg Group 2004, Mostert 2002, Petajan 1996, Schapiro 1998
Niveau 2	Het effect van een training op het uithoudingsvermogen, gemeten in VO2max bij mensen met MS, is niet eenduidig. A2 Petajan 1996, Hamburg Group 2004, Mostert 2002
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat gecombineerde therapie bij mensen met MS leidt tot verbetering op het gebied van looptijden en kracht van de knieflexoren, maar geen significante verbeteringen geeft in balans, VO2piek en de kracht van de knie-extensoren. A2 Masku Group 2004

Achtergrond

Lange tijd is mensen met MS geadviseerd om niet te participeren in vormen van sportief bewegen. Het vermijden van fysieke activiteit zou resulteren in behoud van energie en vervolgens in minder vermoeidheid. Daarnaast is als argument aangedragen dat bestaande symptomen van MS erger worden tijdens inspanning. Met het voortschrijdend inzicht dat verergering van bestaande klachten, ervaren vlak na bewegen tijdelijk van aard zijn, is het gebruikelijk om sportief bewegen aan te bevelen bij mensen met MS. Vooralsnog is de meest geaccepteerde gedachte dat een gezonde vorm van beweging geen invloed heeft op het verloop van de ziekte. Wel kunnen vormen van regelmatig

bewegen dus een (tijdelijk) effect hebben op de gevolgen (de symptomen) van MS. De positieve invloed van gezond bewegen bij mensen met MS is onder te verdelen in algemene en ziektegebonden effecten. Onder algemene effecten worden gevolgen van bewegen verstaan, die ook optreden bij mensen zonder MS. Dit zijn bijvoorbeeld verbetering van conditie, spierkracht, balans en coördinatie, maar ook verbetering van psychogene factoren, zoals welbevinden, stemming en zelfverzekerdheid. Ziektegebonden effecten hebben betrekking op MS. Het betreft hier de positieve effecten van gezond bewegen op de gevolgen van MS, zoals vermindering van vermoeidheid, spasme of blaasproblemen.

Een belangrijk doel van revalidatie voor mensen met MS is optimalisatie van het activiteiten- en participatieniveau en optimalisatie van zelfstandigheid. Zolang er geen effectieve behandeling van MS is, blijven symptomatische en ondersteunende therapieën voor optimalisatie van het dagelijks functioneren belangrijk. De rol van revalidatie met fysieke training als centrale component wordt hierin belangrijk verondersteld. In de meeste gevallen is fysieke training onderdeel van een 'goal-oriented', multidisciplinaire benadering.

Overwegingen

Een goede lichamelijke conditie is voor mensen met MS belangrijk. Aangenomen mag worden dat door (sportief) bewegen dezelfde algemene effecten optreden bij MS-patiënten als bij gezonde individuen, indien patiënten niet worden overbelast. Bewegen is geen doel op zich, het is een middel om iets anders te bereiken. Algemene doelen van bewegen zijn onder andere het verbeteren van spierkracht, lenigheid en coördinatie. Het verbeteren van conditie om bijvoorbeeld zo lang mogelijk zelfstandig te functioneren kan een doel zijn.

Mensen met MS kunnen in hun enthousiasme om te bewegen geremd worden door de minder plezierige effecten van lichamelijke inspanning. Hoewel aangenomen wordt dat gezond bewegen geen invloed heeft op hoe de aandoening zich ontwikkelt, kunnen bestaande klachten tijdelijk toenemen. Bekende voorbeelden van tijdelijke verergering van klachten door lichamelijke inspanning zijn toename van vermoeidheid, "een slepend been" of vermindering van het gezichtsvermogen. De duur van eventuele toename van al bestaande klachten na inspanning verschilt van persoon tot persoon. Bovendien kunnen deze effecten per dag en zelfs binnen een dag verschillen.

Hoewel wordt aangeraden om tijdens het doormaken van een schub terughoudend te zijn ten aanzien van fysieke inspanning, is het van belang om daarbuiten regelmatig aan lichaamsbeweging te doen. Door tijdens het uitvoeren van lichamelijke inspanning rekening te houden met bovengenoemde factoren kan mogelijk voorkomen worden dat een weerstand tegen of angst om te bewegen ontstaat.

Bij het opstellen van een programma voor sportief bewegen dient rekening gehouden te worden met een aantal aspecten. Het activiteitsniveau hangt complex samen met factoren zoals beperkingen, vermoeidheid, depressie. Het is verstandig om van te voren een inschatting te maken ten aanzien van wederzijdse beïnvloeding van activiteiten binnen het dagelijks leven. Sportief bewegen kan een aanslag zijn op de energievoorraad en ten koste gaan van andere activiteiten. Anderzijds kunnen dagelijks activiteiten (lopen, fietsen, traplopen) een bijdrage aan de conditie leveren. Uitgangspunt is dat structureel gezien de energiebalans in evenwicht is. Het afwisselen van inspanning en perioden van rust kan, naast een juiste afstemming van activiteiten, hierbij een bruikbaar instrument zijn.

Gezien de toenemende bewijslast dat mensen met MS minder fysiek actief zijn dan mensen zonder een aandoening, is het verstandig te kiezen voor een rustige opbouw van trainingsprogramma's

zodat weefsels kunnen adapteren aan de toegenomen belasting. Submaximale intensiteit wordt door mensen met MS goed verdragen, terwijl piekbelastingen sneller tot tijdelijke verergering van bestaande klachten leiden.

Aangezien warmte-intolerantie bij mensen met MS voorkomt, dient hier bij de uitvoering van een programma rekening mee te worden gehouden, door te zorgen dat lichaamswarmte niet vastgehouden wordt en de omgevingstemperatuur (lucht, water) niet te warm is.

Welke sportactiviteit iemand met MS kiest en in welke vorm wordt individueel bepaald. De activiteit moet afgestemd worden op beweeghistorie, interesse, fysieke en financiële mogelijkheden en het beweegaanbod in de omgeving. Een meerderheid van de aanwezige sporten kan geschikt zijn. In veel gevallen kan de intensiteit zodanig aangepast worden dat de sporttak geschikt is of blijft voor mensen met MS. Contactsporten/teamsporten zijn niet per definitie af te raden. Ze zijn minder geschikt voor mensen met MS met lagere fysieke capaciteiten (bijvoorbeeld verminderd gevoel, coördinatie, kracht, etc.), door een grotere kans op blessures en vallen.

8.7.1.3.4 Psychische & psychosociale behandeling bij MS

Note of the bibliography group: this is beyond the scope of the jury question.

8.7.1.3.5 Cognitieve revalidatie

Note of the bibliography group: this is beyond the scope of the jury question.

8.7.1.3.6 Loopproblemen bij MS

Uitgangsvraag

Met welke behandeling(en) kunnen loopproblemen van patiënten met MS verminderd worden?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Reguliere trainingsprogramma's als interventie om loopproblemen te verminderen kunnen veilig worden voorgeschreven na informatieverstrekking en instructie.

Informeer de patiënt over de mogelijkheid van tijdelijke verergering van al bestaande klachten en hoe hier mee om te gaan.

Informeer de patiënt dat verminderde spierkracht of het verminderd (bewegings)gevoel kan gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid waarmee getraind kan worden.

Promoot continuering van gezond beweeggedrag na afronden van de revalidatie. Zie hiervoor de module [Leefstijl - Beweging](#).

Aanbeveling 2

- Overweeg **loopvaardigheidsproblemen** te behandelen met progressieve krachttraining en/of gecombineerde bewegingsinterventies.
- Overweeg **loopsnelheid** te verbeteren met krachttraining of whole body vibration.
- Overweeg **verminderd functioneel inspanningsvermogen** te verbeteren met ergometertraining en Pilates.

- Overweeg **balans** te verbeteren met balanstraining, krachttraining, hippotherapie of Pilates.

Conventionele loopbandtraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van conventionele loopbandtraining. <i>Bronnen: (Gervasoni, 2014)</i>
----------------------------	--

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	---

2-4. Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie of adverse events werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

Pilates

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert als gevolg van een pilatesinterventie. <i>Bronnen: (Duff, 2018)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van een pilatesinterventie. <i>Bronnen: (Duff, 2018)</i>
----------------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van pilates op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Duff, 2018)</i>
--------------------	--

Krachttraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaten)

Laag GRADE	Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopvaardigheid van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Krachttraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Mogelijk verbetert de balans van patiënten met MS door middel van krachttraining. <i>Bronnen: (Callesen, 2019; Kjolhede, 2015)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	---

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van krachttraining op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Callesen, 2019)</i>
--------------------	--

Balanstraining

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopvaardigheid van patiënten met MS <i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Robinson, 2015; Tramontano, 2018)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Arntzen, 2019; Callesen, 2019; Carling, 2017; Hebert, 2011; Tramontano, 2018)</i>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van een balanstraining. <i>Bronnen: (Afrasiabifar, 2018; Callesen, 2019; Carling, 2017; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013; Tramontano, 2018)</i>
----------------------------	---

Laag GRADE	Balanstraining lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het aantal valincidenten bij patiënten met MS. <i>Bronnen: (Carling, 2017; Cattaneo, 2019; Nilsagard, 2013)</i>
-----------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van balanstraining op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Afrasiabifar, 2018; Callesen, 2019; Carling, 2017; Gandolfi, 2015; Nilsagard, 2013; Prosperini, 2013)</i>
--------------------	--

Whole Body Vibration

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopsnelheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van vibratietraining. <i>Bronnen: (Escudero-Urbe, 2017; Kang, 2016, Zhang, 2017)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het functionele inspanningsniveau van patiënten met MS verbetert als gevolg van vibratietraining. <i>Bronnen: (Kantele, 2015; Zhang, 2017)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Mogelijk is er geen verbetering wat betreft de balans van patiënten met MS door middel van vibratietraining. <i>Bronnen: (Kang, 2016; Zhang, 2017)</i>
-------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat loopvaardigheid en vallen werd gerapporteerd ten gevolge van vibratietraining bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie en adverse events werden gerapporteerd ten gevolge van vibratietraining bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	---

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van vibratietraining op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Escudero-Urbe, 2017)</i>
----------------	--

Therapie volgens oosterse filosofie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Ze laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopsnelheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie. <i>Bronnen: (Tholen, 2019)</i>
------------------------------	--

Ze laag GRADE	Het is onduidelijk of het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie. <i>Bronnen: (Tholen, 2019; Young, 2019)</i>
------------------------------	---

Ze laag GRADE	Het is onduidelijk of de balans van patiënten met MS verbetert als gevolg van training volgens oosterse filosofie. <i>Bronnen: (Tholen, 2019; Young, 2019)</i>
------------------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van training volgens oosterse filosofie op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Young, 2019)</i>
--------------------	---

Bewegingsvisualisatie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopvaardigheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
----------------------------	--

Laag GRADE	Mogelijk verbetert de loopsnelheid van patiënten met MS door middel van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Mogelijk verbetert het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS door middel van bewegingsvisualisatie. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
-----------------------	---

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van bewegingsvisualisatie op het aantal valincidenten. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
--------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat balans werd gerapporteerd ten gevolge van bewegingsvisualisatie bij patiënten met MS was het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
--------------------	--

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met een zeer laag aantal events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van bewegingsvisualisatie op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Seebacher, 2017)</i>
--------------------	--

Hippotherapie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Mogelijk verbetert de balans van patiënten met MS door middel van hippotherapie. <i>Bronnen: (Vermöhlen, 2018)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaten loopvaardigheid, loopsnelheid, functionele inspanningsvermogen en vallen werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	---

2-3. Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin deze uitkomstmaten werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

Laag GRADE	Mogelijk treden er adverse events op bij patiënten met MS bij participatie in hippotherapie, maar er zijn geen directe aanwijzingen dat het aantal adverse events bij hippotherapie hoger is dan bij standaardzorg. <i>Bronnen: (Vermöhlen, 2018)</i>
-----------------------	--

Ergometertherapie

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS verbetert door middel van ergometertraining. <i>Bronnen: (Briken, 2014)</i>
-----------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat loopvaardigheid, loopsnelheid, balans en vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	---

2-4 Prestatie, participatie en adverse events (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie, participatie en adverse events werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
--------------------	--

Gecombineerde bewegingsinterventies

1. Capaciteit (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of de loopvaardigheid van patiënten met MS verbetert als gevolg van een gecombineerde bewegingsinterventie. <i>Bronnen: (Straudi, 2014)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op de loopsnelheid van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Pau, 2018; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventie lijken geen klinisch relevant effect te hebben op het functionele inspanningsvermogen van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Gecombineerde bewegingsinterventies lijken geen klinisch relevant effect te hebben op de balans van patiënten met MS. <i>Bronnen: (Learmonth, 2011; Sangelaji, 2016; Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i>
-------------------	---

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de uitkomstmaat vallen werd gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaat.
----------------	---

2-3 Prestatie en participatie (belangrijke uitkomstmaten)

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin de prestatie en participatie werden gerapporteerd, is het niet mogelijk een conclusie te trekken voor deze uitkomstmaten.
----------------	--

4. Adverse events (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	In verband met het ontbreken van events is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een gecombineerde bewegingsinterventie op het aantal adverse events. <i>Bronnen: (Straudi, 2014; Taracki, 2013)</i>
----------------	---

Achtergrond

Loopproblemen worden veel gezien bij patiënten met MS en hebben grote impact op activiteiten en participatie. Het is bekend dat loopcapaciteit (wat een persoon kan doen in een gecontroleerde omgeving), loopprestatie (wat een persoon eigenlijk doet in zijn eigen omgeving) en participatie verminderd zijn bij patiënten met MS. Interventies ter vermindering van loopproblemen voor

patiënten met MS zijn meestal primair gericht op de loopcapaciteit en hebben vaak tot doel om gelijktijdige verbeteringen in de loopprestatie en participatie te bereiken. Beter inzicht in de relatie tussen de effecten van deze interventies op deze verschillende componenten stelt professionals in staat om de participatie in het dagelijks leven van patiënten met MS te optimaliseren.

De medicamenteuze behandeling van loopproblemen maakt geen onderdeel uit van deze richtlijn. Voor dit onderwerp is een subsidieaanvraag ingediend door de NVN.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Veel MS-patiënten ondervinden loopproblemen, wat een grote impact op het dagelijks leven met zich meebrengt. Er bestaan verschillende interventies om de loopproblemen van patiënten te verminderen. Het is echter nog onbekend wat de beste methode is om loopproblemen bij MS-patiënten te verminderen. Er is een literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van verschillende trainingsprogramma's op de loopvaardigheid van patiënten met MS. De resultaten zijn ingedeeld naar effecten van interventies op de loopcapaciteit (loopvaardigheid, loopsnelheid, inspanningsvermogen, balans, vallen), de loopprestatie (stappenteller, vragenlijsten), participatie en adverse events.

Op basis van de geselecteerde literatuur blijft het onduidelijk welk trainingsprogramma effectief is wat betreft de vermindering van loopproblemen van MS-patiënten. Er zijn veel (gerandomiseerde) studies gedaan naar verschillende soorten interventies op met name de loopcapaciteit, maar de bewijskracht van deze studies is laag. Dit komt voornamelijk doordat deze studies een gering aantal patiënten includeren (waardoor het goed mogelijk is dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies doen veranderen), en de studies niet geblindeerd zijn. Daarnaast leverde de search geen studies op waar de interventies zich richtten op loopprestatie of participatie. Er liggen hier kennislacunes.

Desondanks zijn er wel aanbevelingen te formuleren, waarbij de bevindingen het echter niet mogelijk maken uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere.

De werkgroep heeft de resultaten van de huidige literatuur gecombineerd met de klinische expertise en geplaatst in de context van de trainingsleer. Interventies om het lopen te verbeteren zijn gericht op het optimaliseren van de fysieke conditie. De componenten van een goede conditie kunnen in twee groepen worden ingedeeld, 'voor de gezondheid relevant' en 'voor de uitvoering van activiteiten (vaardigheid) relevant'. De voor de gezondheid relevante componenten zijn die waardoor het lichaam in het leven van alledag goed kan functioneren. De componenten van een voor de gezondheid relevante conditie zijn: cardiovasculaire conditie, lichaamssamenstelling, lenigheid, spierkracht en spieruithoudingsvermogen. Vaardigheidstrainingen steken in op snelheid van bewegen, (snel)kracht, reactietijd, behendigheid/coördinatie en balans. Het zal duidelijk zijn dat een voor de gezondheid relevante conditie voor iedereen belangrijk is. Dit geldt ook voor mensen die problemen met de gezondheid hebben. Vaak wordt het trainingsprogramma wel speciaal afgestemd.

Sommige in de literatuur beschreven trainingsprogramma's steken in op het verbeteren van specifieke vaardigheidscomponenten, zoals kracht of balans. Andere programma's op een combinatie van voor de gezondheid relevante componenten met een of meerdere vaardigheidscomponenten. In het geval van gecombineerde programma's zal er altijd onduidelijkheid blijven over wat nu de werkzame component is en of de som meer is dan de afzonderlijke delen. Daarnaast is het zo dat de werkgroep van mening is dat verbetering in zowel gezondheid als vaardigheid op meerdere manieren getraind kan worden. En daarbij is het zo dat sommige interventies op een bepaald moment in de tijd populairder zijn dan anderen. Voorbeelden daarvan

zijn de onderzochte interventies 'whole body vibration', hippotherapie en pilates. Naar mening van de werkgroep moet dit soort interventies gezien worden als opties uit een groot palet aan mogelijkheden.

De werkgroep komt dan tot de volgende interpretatie:

- **Pilates** kan leiden tot verbeteringen van functioneel inspanningsvermogen en balans. De werkgroep merkt op dat Pilates in feite ook een gecombineerde bewegingsinterventie is.
- **Progressieve krachttraining** kan leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid, loopsnelheid en balans. Hoewel er ook verbeteringen gerapporteerd worden van functioneel inspanningsvermogen zijn deze effecten beperkt en te begrijpen, omdat progressieve krachttraining niet gericht is op het vergroten van het duurvermogen.
- **Balanstraining** kan leiden tot verbeteringen van balans. De gerapporteerde beperkte effecten op loopvaardigheid suggereren dat deze training beperkte generalisatie naar loopvaardigheid heeft.
- **Whole body vibration** kan leiden tot verbeteringen van loopsnelheid. De werkgroep merkt op dat deze training vaak ook een isometrische krachtcomponent heeft die een deel van het effect zou kunnen verklaren.
- Hoewel **bewegingsvisualisatie** volgens één RCT kan leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid, loopsnelheid en functioneel inspanningsvermogen, is er te weinig ervaring en is de wetenschappelijke basis te smal om deze interventie geïsoleerd aan te bevelen.
- **Hippotherapie** kan leiden tot verbeteringen van balans.
- **Ergometertraining** kan leiden tot verbetering van functioneel inspanningsvermogen. Dit is in lijn met fysiologische effecten van deze training.
- **Gecombineerde bewegingsinterventies** kunnen leiden tot verbeteringen van loopvaardigheid en op zijn best beperkte verbetering van balans. De interpretatie wordt beperkt doordat het effect van de individuele componenten niet van elkaar onderscheiden kan worden.
- Het is onduidelijk of de toepassing van **conventionele loopbandtraining** of training volgens **oosterse filosofie** leidt tot vermindering van de loopproblemen ten opzichte van de controlebehandeling die bestond uit standaardzorg

Samenvattend leidt dit tot de volgende adviezen voor de diverse uitkomsten:

- **Loopvaardigheid** kan verbeterd worden door progressieve krachttraining en/of gecombineerde bewegingsinterventies. Het effect van balanstraining is minder duidelijk.
- **Loopsnelheid** kan verbeterd worden door krachttraining en whole body vibration. Het effect van gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.
- **Functioneel inspanningsvermogen** kan verbeterd worden door Pilates en ergometertraining. Het effect van krachttraining, balanstraining, whole body vibration en gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.
- **Balans** kan verbeterd worden door Pilates, krachttraining, balanstraining en hippotherapie. Het effect van gecombineerde bewegingsinterventies is minder duidelijk.

Tijdens de trainingen dient wel rekening te worden gehouden met een risico op een adverse event. Beschreven adverse events zijn bijvoorbeeld vermoeidheden tijdelijk verergeren van al bestaande klachten zoals spierkrachtsafname of toename van gevoelsstoornissen. Verminderde spierkracht en verminderd gevoel kunnen gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid tijdens

of (kort) na de training. Er zijn geen studies die verergering van MS toeschrijven aan een trainingsinterventie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Kunnen lopen, of dat nu binnenshuis of buitenshuis is, bepaalt in hoge mate iemands mogelijkheden en onafhankelijkheid in het deelnemen aan het sociaal maatschappelijk leven. Kunnen lopen maakt het ook makkelijker je conditie te onderhouden. Zo lang mogelijk, zo zelfstandig en fit mogelijk blijven zijn dan ook vaak doelen die gesteld worden bij interventies voor het verminderen van loopproblemen.

De ervaring van de werkgroep is dat het patiënten met MS vaak wel lukt om binnen behandelprogramma's te trainen, maar dat het komen tot een gedragsverandering waarbij gezond beweeggedrag vast onderdeel van het dagelijks leven wordt na behandeling lastiger is. Net als bij gezonde mensen zijn er barrières en facilitators om te (blijven) bewegen en deze zijn per individu verschillend. Kosten, toegankelijkheid, aanbod van trainingsfaciliteiten en reistijd tot activiteit kunnen bijvoorbeeld barrières opwerpen. Mogelijkheid tot (aangepast) trainen op eigen niveau, lotgenotencontact, goede begeleiding en kunnen kiezen voor iets dat je echt leuk vindt kunnen faciliterend werken.

Alle reden om goed in kaart te brengen wat de hulpvraag van de patiënt is en wat de doelen, de barrières en facilitators zijn bij het kiezen van een trainingsvorm, om vervolgens te kiezen voor een gepersonaliseerd programma.

Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep is van mening dat bij een positief effect de kosten verantwoord kunnen worden in termen van beter functioneren van de patiënt met MS, betere gezondheid van de patiënt en lagere kosten voor de maatschappij. Denk hierbij aan arbeidsparticipatie, zelfverzorging, en verzorging van de omgeving (huis en familie).

De kosten voor de interventies zijn relatief laag en kunnen naar mening van de werkgroep verantwoord worden wanneer de patiënt positieve effecten van de interventie ervaart in termen van meer kunnen doen in het dagelijks leven en een betere kwaliteit van leven ervaren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij de werkgroep zijn geen kwalitatieve of kwantitatieve trials naar de aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van het inzetten van trainingsprogramma's voor het verminderen van loopproblemen bekend. De ervaring van de werkgroep is dat patiënten de trainingsprogramma's in de praktijk goed verdragen en dat het voor bijna iedereen toegankelijk is.

Verminderen van loopproblemen door middel van trainingsinterventies wordt veelal gedaan door een fysiotherapeut. De voorwaardelijkheden, zoals bijvoorbeeld ruimte en apparatuur, voor het geven van dit soort interventies zijn niet specifiek voor MS en vormen dan ook zelden een probleem. Kennis mogelijk wel, echter steeds meer paramedici sluiten zich aan bij MS-zorgnetwerken of volgen scholing op het MS-jaarsymposium. Voor niet reguliere interventies, zoals whole body vibration en hippotherapie, of voor (sportief) bewegen ligt dit anders. De werkgroep is van mening dat de effecten van de niet reguliere interventies ook op andere manieren zijn te behalen en dat praktijken dus niet over de benodigde middelen hoeven te beschikken.

De fysiotherapeut lijkt vanuit zijn contact met patiënten een belangrijke schakel te kunnen zijn in het promoten van gezond beweeggedrag. Dit start met de behandeling die voortkomt uit een behandelvraag van de patiënt. Onderdeel van het beantwoorden van de hulpvraag zou moeten zijn dat er aandacht wordt besteed aan het bewegen na de behandeling. Vaak lukt het patiënten wel om

een trainingsprogramma in het kader van een behandeling vol te houden, maar zakt (sportief) beweeggedrag daarna weg. Indien mogelijk zou aangemoedigd moeten worden dat patiënten met MS zelfstandig verder gaan met een manier van (sportief) bewegen. Dit kan van alles zijn, van (deels) begeleid en aangepast (sportief) bewegen tot geheel zelfstandig sporten. Zie hiervoor ook de module [Leefstijl - Beweging](#).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Aanbeveling 1

De werkgroep is van mening dat beschreven behandelingen voor het verminderen van loopproblemen bij MS-patiënten veilig voorgeschreven kunnen worden. Er zijn geen studies die verergering van MS toeschrijven aan een trainingsinterventie. Tijdens de trainingen dient wel rekening te worden gehouden met een risico op een adverse event, waaronder bijvoorbeeld vermoeidheid of rugpijn. Tijdelijk verergeren van al bestaande klachten, zoals spierkrachtsafname of toename van gevoelsstoornissen, kunnen gevolgen hebben voor de stabiliteit en daarmee voor de veiligheid tijdens of (kort) na de training.

Naast de specifieke effecten van beweeginterventies op loopproblemen is er waarschijnlijk, net als bij gezonden, algemene gezondheidswinst voor MS-patiënten door het handhaven van een actieve leefstijl. Daarom en om de specifieke effecten behaald tijdens een beweeginterventie te behouden, adviseert de werkgroep om beweeggedrag bij patiënten met MS te promoten en indien nodig te ondersteunen.

Aanbeveling 2

De uit het literatuuronderzoek gekomen lage evidentie volgens de GRADE systematiek is grotendeels toe te schrijven aan methodologische issues zoals kleine onderzoeksgroepen (imprecisie) en het ontbreken van blinding (risk of bias). De werkgroep acht het goed mogelijk dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies naar een hoger GRADE niveau tillen. De bevindingen van het literatuuronderzoek laten het niet toe uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere om loopproblemen te verminderen. De toegankelijkheid van interventies waar mogelijk klinisch relevante effecten worden gevonden, zoals krachttraining is goed. Fysiotherapiepraktijken zijn qua materiaal over het algemeen goed uitgerust. Voor wat betreft kennis van centrale neurologie en MS in het bijzonder is dit niet altijd het geval. Overweeg dan samen te werken met gespecialiseerde MS-centra of MS-netwerken.

8.7.1.3.7 Behandeling van dysartrie bij MS

Aanbeveling

Voor verwijzers

Overweeg om patiënten met MS-gerelateerde dysartrie te verwijzen naar een logopedist, die affiniteit heeft met de aandoening, lid is van een netwerk voor neurologische aandoeningen en gerelateerde scholing heeft gevolgd.

Voor logopedisten

Overweeg daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, samen te werken met gespecialiseerde centra of MS-netwerken.

Betrek zo nodig andere disciplines (bijvoorbeeld psycholoog, **fysiotherapeut** en/of ergotherapeut) bij de behandeling.

Gebruik een dysartrieonderzoek om in kaart te brengen welke modaliteit van het spreken is aangedaan en om de ernst van de dysartrie vast te stellen. Bepaal de invloed van de dysartrie op het dagelijks leven.

Behandel de modaliteit die de verstaanbaarheid het meest beïnvloedt of die de patiënt als het meest hinderlijk ervaart. Men kan kiezen voor de volgende benaderingen of een combinatie daarvan:

- Herstelgericht: Wanneer men verwacht dat er herstel mogelijk is;
- Compensatie- en aanpassingsgericht: Wanneer iemand baat heeft bij aanpassingen in de omgeving of een communicatiehulpmiddel of het aanleren van gedragstechnieken.

Evalueer regelmatig met de patiënt en/of diens naasten/systeem of de behandeling effect heeft, en niet tot (toenemende) vermoeidheid leidt.

Geef voorlichting en praktische adviezen aan de patiënt en diens naasten/systeem om de verstaanbaarheid en ondersteuning in de praktijk te verbeteren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

...Het is regelmatig van belang dat de MS-patiënt met dysartrie interdisciplinair behandeld wordt. Daar lichaamshouding en ademhaling grote invloed hebben op het spreken, zal in samenwerking met een fysiotherapeut/ergotherapeut gekeken moeten worden naar een optimale lichaamshouding. De psycholoog kan uitspraken doen over de leerbaarheid van de patiënt met MS en dus over de mogelijkheid om gedragstechnieken aan te leren. Bij het inzetten van een communicatiehulpmiddel wordt samenwerking met ergotherapie geadviseerd voor onder andere hantering en eventuele plaatsing van het hulpmiddel. Daarnaast kan het nodig zijn samen met arts (huisarts, revalidatiearts, neuroloog of specialist ouderengeneeskunde) of verpleegkundige de invloed van medicatie op de dysartrie te bespreken en eventueel aan te passen. Bij problemen in de arbeidsparticipatie door dysartrie, dient de bedrijfsarts of arboverpleegkundige betrokken te worden.

8.7.1.3.8 Behandeling van dysfagie bij MS

Note of the bibliography group: this is beyond the scope of the jury question

8.7.1.3.9 Arm- en handfunctie bij MS

Uitgangsvraag

Hoe dienen arm-handfunctie stoornissen/problemen bij patiënten met MS behandeld te worden?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Verwijs patiënten met MS met armhandklachten bij voorkeur naar een therapeut (ergotherapeut en/of fysiotherapeut), en/of arts (revalidatiearts, specialist ouderengeneeskunde en/of neuroloog) die bekend is met centraal neurologische aandoeningen en bij voorkeur met de behandel mogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS.

Overweeg daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, samen te werken met gespecialiseerde MS centra of MS netwerken.

Aanbeveling 2

Verricht diagnostiek om de volgende aspecten vast te stellen:

- de neurologische stoornissen (motorisch, sensorisch, coördinatie);
- de impact van de stoornissen op het dagelijks leven (functioneren, participatie);
- secundaire gevolgen (bijvoorbeeld disuse, deconditionering, contractuurvorming) van MS.

Zet aan de hand van de bevindingen een behandeling in:

- fysieke sensomotorische training en/of training gericht op de functionele inzet van de arm/hand bij het dagelijks functioneren bijvoorbeeld bij disuse en deconditionering;
- preventie, bijvoorbeeld ten aanzien van contractuurvorming, behoud van functies;
- compensatie van de ervaren handfunctieproblemen, bijvoorbeeld om bepaalde activiteiten die niet trainbaar zijn toch te kunnen laten plaatsvinden.

Aanbeveling 3

Streef naar een progressief programma op maat met een hoge dosering (duur, frequentie, sessies, intensiteit (aantal herhalingen)) ten behoeve van opbouw van functie en waar niet mogelijk op behoud van functie.

Overweeg meerdere keren per week armoeeningen aan te bieden mits de patiënt de dosering aan kan.

1. Arm/handkracht (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of <i>observation training</i> leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controle behandeling in patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Rocca, 2018)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving. <i>Bronnen: (Ortiz-Rubio, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van conventionele therapie. <i>Bronnen: (Feys, 2015)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of taak-georiënteerde armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een controle behandeling. <i>Bronnen: (Bonzano, 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of dexteritytraining leidt tot een verbetering in handkracht ten opzichte van een krachttraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Kamm, 2015)</i>

2. Armhandfunctie (cruciale uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of constrained-induced movement therapy leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Mark, 2018)</i>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of gesuperviseerde armhandfunctietraining door een ergotherapeut en fysiotherapeut leidt tot een verbetering in armhandfunctie opzichte van een controlegroep die een folder met mobilisatie en rekoefeningen ontving bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Ortiz-Rubio, 2016)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van conventionele armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Feys, 2015; Gandolfi, 2018)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of taak-georiënteerde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Bonzano, 2014)</i>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of dexteritytraining leidt tot een verbetering in armhandfunctie ten opzichte van een krachttraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Kamm, 2015)</i>
----------------------------	---

3. Activiteiten dagelijks leven (belangrijke uitkomstmaat)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of observation training leidt tot een verbetering in activiteiten dagelijks leven ten opzichte van een controle behandeling bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Rocca, 2018)</i>
----------------------------	--

4. Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)

- GRADE	Er waren geen studies die armhandfunctietraining vergeleken met een gebruikelijke zorg of geen behandeling op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.
--------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of robot-ondersteunde armhandfunctietraining leidt tot een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van conventionele armhandfunctietraining bij patiënten met MS met verminderde armhandfunctie. <i>Bronnen: (Gandolfi, 2018)</i>
----------------------------	---

Achtergrond

Klachten in de arm-handfunctie komen frequent voor bij patiënten met MS. Ongeveer 75% van de patiënten met MS ervaart arm/handfunctie beperkingen (Leeuwen, 2017; Bertoni, 2015) en 60% ervaart deze beperkingen reeds in het eerste jaar na de diagnosestelling (Kister, 2013). Deze beperkingen worden meestal ervaren aan beide armen, maar kunnen zich ook aan één zijde presenteren (Mark, 2018). Er bestaat nog veel onduidelijkheid hoe deze klachten het beste behandeld kunnen en moeten worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er konden zeven studies worden opgenomen in de literatuursamenvatting. Gezien de heterogeniteit tussen de studies was het niet mogelijk om de resultaten van de studies te poolen. Gezien het aanwezige risico op vertekening van de resultaten en de beperkte studiegrootte is de bewijskracht voor zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten zeer laag. Voor de uitkomsten 'armkracht' en 'kwaliteit van leven' konden geen studies worden gevonden.

Ondanks de lage bewijskracht, zijn er wel enkele studies gevonden met veelbelovende resultaten. Naar deze interventies zou meer onderzoek gedaan moeten worden (zie kennislacunes).

Doel en type interventies

Ondanks het belang van het verminderen van de impact van arm/handfunctie-problemen is er weinig bekend over de benodigde behandeling om de arm/hand problemen effectief te verminderen (Lamers, 2016). Zoals de zeven studies laten zien varieert de huidige behandeling van arm/handfunctieproblemen bij patiënten met MS in duur, intensiteit en type interventie. De meeste uitkomsten focussen zich op arm/hand kracht en arm/hand functie, en minder op uithoudingsvermogen, arm/hand coördinatie, behandeling van tremoren en op de functionele inzet van de arm/hand en daarmee minder op uitkomstmaten gericht op ADL/zelfzorg, maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven. Voorbeelden van beschreven revalidatie interventies zijn

constrained induced movement therapy (CIMT) (Mark, 2018; Barghi, 2018), actie observatie training (Rocca, 2018), gesuperviseerde training (Ortiz-Rubio, 2016), dexterity training (Kamm, 2015) en actieve taak-georiënteerde training (Bonzano, 2014; Bonzano, 2018). Naast het zelf en/of samen met een therapeut trainen wordt er steeds meer gebruik gemaakt van ondersteuning door robotica (Feys, 2015; Gandolfi, 2018) en virtual reality (Walino, 2019).

Gezien bij MS de arm/hand problemen bilateraal kunnen zijn en deze impact hebben op het dagelijks functioneren is het van belang om het gebruik van beide handen bij dagelijkse activiteiten te stimuleren en de arm/handfunctie te trainen om *disuse* en deconditionering waar mogelijk te voorkomen. Studies die gericht zijn op het stimuleren van bimanuele coördinatie laten voorzichtig positieve resultaten zien die niet enkel gericht zijn op het verbeteren van de functie maar ook op het behoud van de arm/hand coördinatie (Bonzano, 2014; Boffaa, 2020).

Dosering op maat

De in deze richtlijn opgenomen studies varieerden in dosering (intensiteit, frequentie, duur, vorm en setting). Lamers (2016), een review waarin ook een aantal studies waren opgenomen die door het studiedesign of de studiepopulatie niet konden worden geïncludeerd in deze literatuursamenvatting, heeft dit ook eerder beschreven: De in de review beschreven revalidatie-interventies voor de arm/hand variëren ten aanzien van het aantal sessies (4 tot 96), de duur per sessie (20 tot 60 minuten), het aantal dagen per week (2 tot 7) en de totale interventieduur (2 tot 26 weken; 240 tot 2880 minuten) (Lamers, 2016). De voor een optimaal effect van training benodigde dosering is nog onbekend. Veelal wordt gezegd dat het bij MS niet mogelijk is om een hoog intensieve training vol te houden. Zoals hierboven beschreven zijn er behandelingen die behoorlijk intensief zijn en die mensen volhielden ondanks de aanwezige beperkingen en vermoeidheid. Bij deze trainingen was vooruitgang te zien op een aantal arm/handfuncties, maar de optimale dosis, inhoud en het effect op het dagelijks leven is nog onbekend.

De behandelintensiteit is in de praktijk mede afhankelijk van handfunctieproblemen, overige problematiek die behandeld wordt, de beschikbare tijd die patiënten en therapeuten hebben, de interne motivatie en de setting (klinisch, poliklinisch, 1^e lijn, thuissituatie) waarin de behandeling plaats kan vinden. Daarbij dient gestreefd te worden naar een voldoende intensief programma op maat, dat zowel op korte termijn en bij gevonden effect ook op lange termijn wordt geëvalueerd en bijgesteld op basis van de aanwezige resultaten en capaciteiten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De in deze module geïncludeerde studies zijn veelal arm/hand interventies gericht op het verbeteren van motorische componenten (bijvoorbeeld spierkracht) en in mindere mate op sensorische- en coördinatieproblemen (bijv. verminderde sensibiliteit, tintelend gevoel, tremoren en spasmen). Patiënten met MS benoemen ook dat deze klachten een negatieve impact hebben op het veilig en zelfstandig uitvoeren van activiteiten zoals werk gerelateerde activiteiten, de zelfzorg of zorg voor anderen, het kleden, koken, eten, typen en schrijven en uitvoeren van hobby's (Webster, 2019), in zowel de thuissituatie als in sociaal/maatschappelijke situaties. Ze hebben impact op de ervaren kwaliteit van leven (Feys, 2017; Ortiz-Rubio, 2016). Het behandelprogramma dient daarom gericht te zijn op de specifieke problematiek die iemand ervaart, inclusief de impact die dit heeft op zijn of haar omgeving.

De werkgroep is van mening dat effectieve behandeling gericht op de ervaren problemen en de onderliggende oorzaak van deze problemen van belang is om de impact van de beperkingen te verminderen voor de persoon met MS en zijn omgeving. Daarbij dient de behandeling op maat te zijn, rekening houdend met persoonlijke en omgevingsfactoren

Een zinvol behandelprogramma dient opgesteld te worden in samenspraak tussen de patiënt en de behandelaar. In het behandelprogramma is aandacht voor implementatie en borging van het geleerde en van gegeven adviezen.

Kosten (middelenbeslag)

Uitgangspunt is dat een interventie kosteneffectief is. Er zijn echter geen kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Het is belangrijk om de impact van arm/hand problemen te verminderen, omdat arm/hand functie beperkingen kunnen leiden tot grotere afhankelijkheid van andere personen, tot verminderde kwaliteit van leven en tot hogere kosten voor de persoon met MS en voor de samenleving. Denk hierbij bijvoorbeeld aan hoge sociale kosten (door de inzet van mantelzorg, hulp van anderen, minder (efficiënt) kunnen werken) en hogere directe zorgkosten (door bezoeken aan huisarts, fysio/ergotherapeut, ziekenhuisbezoek of door de inzet van hulpmiddelen en/of medicatie) (Leeuwen, 2017).

Afhankelijk van de vraagstelling en de onderliggende oorzaak van het probleem kunnen MS-specifieke arm/handfunctieproblemen en de impact daarvan op het functioneren behandeld worden door de ergotherapeut en/of fysiotherapeut.

Indien er een indicatie voor 1^e lijn ergotherapiebehandeling is, kan een beroep worden gedaan op zorgkostenvergoeding vanuit het basispakket (maximaal 10 uur ergotherapie per jaar) en afhankelijk van de polisvoorwaarden mogelijk ook vanuit de aanvullende verzekering. Bij 1^e lijn fysiotherapie is de vergoeding afhankelijk van de afgesloten zorgpolis (gedeeltelijk wordt het vergoed vanuit de basisverzekering en mogelijk ook vanuit een aanvullende zorgverzekering), waarbij MS valt onder de lijst chronische aandoeningen.

Behandeling van arm/hand problemen en de impact daarvan op het dagelijks functioneren bij patiënten met MS kan ook onder begeleiding van een revalidatiearts gebeuren, denk hierbij aan behandeling van contracturen, spasticiteit, etcetera. Indien geïndiceerd kan in een dergelijke situatie ergotherapie en/of fysiotherapie ook onderdeel uitmaken van (poli)klinische revalidatie. De vergoeding hiervan valt onder de basisverzekering. Daarnaast kan er, als er een Wlz (Wet langdurige zorg) indicatie voor thuis is, behandeling thuis plaatsvinden door de ergotherapeut en/of fysiotherapeut van een MS expertteam met als regie behandelaar de specialist ouderengeneeskunde.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De haalbaarheid van een behandelprogramma wordt bepaald door de mate van zelfstandigheid van de persoon met MS of de mogelijkheid in zijn eigen omgeving (bijvoorbeeld in de fysieke omgeving (hoe geschikt is de omgeving om behandeladviezen toe te passen; zijn de juiste middelen voorhanden) en in de sociale omgeving (zijn er mensen in de directe omgeving die kunnen ondersteunen bij het uitvoeren van behandeladviezen), de vergoeding door de zorgverzekeraar, overige problematiek die behandeld wordt en mogelijk voorrang heeft, de beschikbare tijd die patiënten met MS en therapeuten hebben, de interne motivatie en de setting/organisatie (klinisch, poliklinisch, 1^e lijn, thuissituatie) waarin de behandeling plaats kan vinden.

Afhankelijk van de hulpvraag rondom arm/hand problematiek, kan verwezen worden naar ergotherapie en/of fysiotherapie. In Nederland wordt arm/handfunctieproblemen door zowel ergotherapeuten als door fysiotherapeuten behandeld. Afhankelijk van de setting en expertise kan verwezen worden naar ergotherapie en/of fysiotherapie voor interventies gericht op kracht, uithoudingsvermogen, mobiliteit van gewrichten, trainen van activiteiten en/of het compenseren voor de ervaren beperkingen.

Waar nodig kan verwezen worden naar de revalidatiearts, neuroloog en/of specialist ouderengeneeskunde voor eventuele medicamenteuze behandeling bijvoorbeeld gericht op belemmerende spasticiteit, tremoren of contractuurvorming die de functionele inzet van de bovenste ledematen beperkt. Net als bij ergotherapie en fysiotherapie in bovenstaande bepaalt de lokale organisatie welke discipline op welk moment een bijdrage levert.

Bij problemen in de arbeidsparticipatie door een beperkte arm-handfunctie, kan de bedrijfsarts of arboverpleegkundige betrokken te worden.

Gezien de problematiek bij MS is het wenselijk dat mensen worden verwezen naar therapeuten en artsen die kennis hebben van arm/handproblemen bij (centraal)neurologische aandoeningen en die bij voorkeur bekend zijn met de behandelmogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS.

Daar waar geen MS-specifieke kennis voorhanden is, blijkt dat er in de praktijk ook goed samengewerkt kan worden tussen de 1e lijns therapeut en een arts of therapeut in een gespecialiseerd MS centrum of met een arts of therapeut uit het MS netwerk (bijvoorbeeld MS netwerk Groot Amsterdam of MSZorg).

De in deze module geïnccludeerde studies richten zich op verschillende componenten van de arm/hand problematiek bij patiënten met MS. Onderstaand een aantal aandachtspunten die de werkgroep plaatst ten aanzien van aanvaardbaarheid en haalbaarheid voor de Nederlandse situatie:

- Een aantal studies zoals de CIMT studie van Marc (2018) vinden plaats in groepsverband. Het is niet altijd mogelijk om een dergelijke groep te formeren.
- Er zijn studies die zich richten op de meest aangedane hand zoals de CIMT-studie. Bij MS kunnen echter ook beiden handen klachten vertonen en zal de behandeling zich dus ook op beide handen moeten richten.
- Moderne technologie is steeds vaker onderwerp van onderzoek, waaronder robot-ondersteunde arm/hand programma's (Feys, 2015). Dergelijke technologie is veelal duur en momenteel beperkt beschikbaar in de praktijk. Er wordt een toename gezien van de toepassing van games en apps in de thuissituatie gericht op het verbeteren van de arm/hand functie. Hoewel een aantal studies hier positief over berichten, dient de generaliseerbaarheid naar het dagelijks leven verder onderzocht te worden.
- Een aantal studies zijn uitgevoerd in het buitenland waar de therapievergoeding op een andere wijze is geregeld, waardoor mensen klinisch opgenomen kunnen worden voor behandeling met een indicatie waarvoor dat in Nederland niet mogelijk is. Het frequent en intensief trainen in een stimulerende revalidatieomgeving, waarbij de focus op revalidatie gelegd wordt en men minder wordt afgeleid door dagelijkse bezigheden (werk, gezin, et cetera) is in Nederland enkel mogelijk met een zwaardere revalidatie indicatie.
- Vaak dient naast de arm/handfunctie ook andere MS-gerelateerde problematiek behandeld te worden door ergotherapie en/of fysiotherapie in de therapietijd die door de zorgverzekeraar wordt vergoed. Hierdoor wordt niet altijd de benodigde intensiteit, frequentie of therapieduur behaald voor de arm/handfunctie training. De persoon met MS wordt gestimuleerd om thuis te oefenen zoals in de studie van Ortiz (2016) staat beschreven. In de studie van Ortiz werd supervisie gegeven. Daar waar mogelijk dienen de patiënten met MS die zelfstandig een behandelprogramma kunnen doorlopen hiertoe gestimuleerd te worden. De patiënten met MS die hulp vragen zijn veelal de personen die supervisie en begeleiding nodig hebben omdat de arm/hand problematiek niet duidelijk is, adequate gerichte behandeladviezen niet voorhanden zijn, er geen kennis is omtrent de inhoud of opbouw van behandelprogramma's of persoonlijke omstandigheden maken dat begeleiding

nodig is. Dit is mede ingegeven door de heterogeniteit van de arm/handproblematiek, die veelal een op maat gericht programma vraagt.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanbeveling 1

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is om de impact van arm/hand problemen te verminderen, omdat deze kunnen leiden tot grotere afhankelijkheid, tot verminderde kwaliteit van leven en tot hogere kosten voor de persoon met MS en voor de samenleving.

Gezien de multiproblematiek bij MS vindt de werkgroep het wenselijk dat mensen worden verwezen naar therapeuten en artsen die kennis hebben van arm/handproblemen bij (centraal)neurologische aandoeningen en die bij voorkeur bekend zijn met de behandelmogelijkheden van arm/hand problemen bij patiënten met MS. Aangezien er niet altijd een therapeut of arts met MS-specifieke kennis in de directe omgeving beschikbaar is, kan daar waar nodig samenwerking worden gezocht met gespecialiseerde MS centra of MS netwerken.

Aanbeveling 2

De uit het literatuuronderzoek gekomen zeer lage evidentie volgens de GRADE-systematiek is grotendeels toe te schrijven aan methodologische issues zoals kleine onderzoeksgroepen (imprecisie) en het ontbreken van blinding (risk of bias). De werkgroep acht het goed mogelijk dat nieuwe grotere studies de huidige conclusies naar een hoger GRADE-niveau tillen.

De bevindingen van lage evidentie in combinatie met het zeer beperkte aantal studies uitgevoerd op dit onderwerp, laat het niet toe uitspraken te doen over superioriteit van de ene interventie ten opzichte van de andere om arm/handvaardigheid te verbeteren. De werkgroep baseert zich bij deze aanbeveling daarom ook deels op zorg waarvoor bij andere centraal neurologische diagnosegroepen evidentie bestaat. De toegankelijkheid van interventies waar mogelijk klinisch relevante effecten worden gevonden, zowel op motoriek als op arm/hand vaardigheden, is goed. Ergotherapie en fysiotherapiepraktijken zijn qua materiaal over het algemeen goed uitgerust om deze zorg te kunnen leveren.

Aanbeveling 3

Het literatuuronderzoek laat zien dat de huidige behandeling van arm/handfunctieproblemen bij patiënten met MS varieert in duur, intensiteit en type interventie. De bevindingen laten het niet toe harde uitspraken te doen ten aanzien van de optimale dosis en inhoud van behandelingen en het effect daarvan op het dagelijks leven.

Bij de in deze vraag opgenomen studies zijn er behandelingen die intensief zijn en die mensen volhielden, ondanks de aanwezige beperkingen en vermoeidheid. Bij deze hoog-intensieve training was vooruitgang te zien op een aantal arm/handfuncties. Dit lijkt in lijn met trends in bevindingen uit onderzoek bij andere centraal neurologische aandoeningen, zoals bijvoorbeeld beroerte.

8.7.2 German AWMF 2024

8.7.2.1 Lifestyle

Recommendation C2 (strong consensus): MS patients should be advised to follow a balanced diet according to current nutritional standards and a diet that is preventively effective in terms of cardiovascular health. This diet should be based on the current food-related recommendations of the German Nutrition Society (DGE). Nutritional counseling should be prescribed if necessary to support the change of unhealthy eating habits.

MS-Patientinnen und -Patienten soll zu einer nach aktuellen Ernährungsstandards ausgewogenen Ernährung und in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit präventiv wirksamen Ernährungsweise geraten werden. Diese soll sich an den aktuellen lebensmittelbezogenen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) orientieren. Für Unterstützung bei der Veränderung ungünstiger Essgewohnheiten sollte bei Bedarf Ernährungsberatung verordnet werden.

Recommendation C3 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of overweight, obesity, and cardiovascular risks. Patients should be informed about the options for treating obesity.

MS-Patientinnen und Patienten sollen über den negativen Einfluss von Übergewicht, Adipositas und kardiovaskulären Risiken aufgeklärt werden. Die Patientinnen und Patienten sollen auf die Möglichkeiten zur Behandlung des Übergewichts hingewiesen werden.

Recommendation C4 (strong consensus): Vitamin D levels should be checked in patients with multiple sclerosis. If a deficiency exists, it should be corrected, ideally through daily or weekly drug supplementation.

Bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose sollte der Vitamin D Spiegel überprüft werden. Besteht ein Mangel, soll dieser ausgeglichen werden, idealerweise durch eine tägliche oder wöchentliche medikamentöse Supplementation.

Recommendation C5 (strong consensus): Even in patients with multiple sclerosis and vitamin D levels within the normal range, further vitamin D supplementation to the high-normal range of 50-125 nmol/L can be considered. In this case, the patient should be informed that a positive effect of this treatment has not been proven. Long-term daily intake via supplements should not exceed 4,000 IU (< 100 µg).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und Vitamin D Spiegel im Normbereich kann eine weitere Vitamin D Supplementation in den hochnormalen Bereich von 50-125 nmol/l erwogen werden. In diesem Fall soll die Patientin / der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein positiver Effekt dieser Behandlung nicht bewiesen ist. Die langfristige tägliche Zufuhr über Supplemente sollte nicht mehr als 4.000 IE (< 100 µg) betragen.

Recommendation C6 (strong consensus): Ultra-high-dose vitamin D therapies should not be administered, as a health risk cannot be ruled out.

Vitamin D Ultra-Hochdosistherapien sollen nicht verabreicht werden, da dabei ein gesundheitliches Risiko nicht auszuschließen ist.

Recommendation C7 (consensus): In MS patients, bone density measurements should be performed from menopause onwards in women and from age 50 onwards in men for the early detection of osteoporosis, especially in cases of longer disease duration, higher EDSS, and a lifetime dose of steroid equivalents of > 15g. Depending on the findings, osteological consultation, lifestyle modification, and drug therapy should then be initiated.

Bei MS-Betroffenen sollte ab der Menopause bei Frauen und ab dem 50. Lebensjahr bei Männern eine Knochendichtemessung zur Früherkennung einer Osteoporose erfolgen, insbesondere bei längerer Krankheitsdauer, höherem EDSS und einer Lebensdosis von Steroidäquivalenten von > 15g. Abhängig vom Befund sollen dann eine osteologische Beratung, Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapie erfolgen.

Recommendation C8 (Consensus): The importance of stress factors should be repeatedly addressed with people with MS, and access to individually tailored counseling and therapy services should be provided.

Die Bedeutung von Stressfaktoren sollte mit MSBetroffenen immer wieder adressiert werden und Zugänge zu individuell angepassten Beratungs- und Therapieangeboten ermöglicht werden.

Recommendation C9 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of smoking and passive smoking. Patients should also be informed about specific options (e.g., "smoke-free" from the Federal Center for Health Education, including web-based group training) and approved digital health apps (e.g., "Non-Smoker Heroes") for smoking cessation.

MS-Patientinnen und Patienten sollen über den negativen Einfluss von Rauchen und Passivrauchen aufgeklärt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten zusätzlich auf konkrete Möglichkeiten (z.B. „rauchfrei“ der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung inkl. webbasierter Gruppenschulungen) und zugelassene DiGAs (z.B. „NichtraucherHelden“) zur Raucherentwöhnung hingewiesen werden.

It is unclear whether alcohol consumption, beyond the various general health risks, specifically negatively affects the risk and progression of MS (Hempel et al. 2017). "Runtime" alcohol consumption does not appear to be a risk factor for developing MS (Hedström et al. 2014).

8.7.2.2 Exercise

MS exercise recommendations (according to Kalb 2020)

EDSS 0-6.5:

Aerobic exercise: 2-3 times per week, 10-30 minutes each, at moderate intensity (40-60% of maximum oxygen uptake capacity or maximum heart rate) combined with 2-3 times per week of strength training (5-10 exercises with 8-15 repetitions each) as well as flexibility and balance training. Intensive aerobic exercise: up to 5 times per week for 40 minutes at 80% of maximum oxygen uptake capacity or maximum heart rate, plus high-intensity interval training once per week with 5 intervals of 30-90 seconds at 90-100% of maximum heart rate.

An additional 150 minutes of an active lifestyle per week should be aimed for, e.g., at least 7,500 steps per day.

From EDSS 7.0:

Daily exercise of up to 20 minutes, possibly divided into several sessions or interval training with 6 x 3-minute sessions is recommended. Breathing and flexibility training are also recommended.

Recommendation C1 (strong consensus): From the time of diagnosis, every person with MS should be informed about the benefits of strength and endurance training as well as current recommendations for physical activity. Up to EDSS 7.0, the WHO recommends a minimum of 75 minutes of intensive or 150 minutes of moderate endurance training per week. Ideally, fitness status should be assessed regularly. The level of physical activity should be regularly assessed to provide motivational support.

Modified 2024

8.7.3 NICE

8.7.3.1 Exercise

Help the person with MS continue to exercise, for example, by referring them to a physiotherapist with expertise in MS or to exercise referral schemes. [2014, amended 2022]

Although adequate exercise is part of general healthy-living advice, participants from two studies expressed a need to know more about exercise in the context of having MS.

Encourage people with MS to exercise. Advise them that regular exercise may have beneficial effects on their MS and does not have any harmful effects on their MS. [2014]

8.7.3.2 Lifestyle

Advise people with MS not to smoke and explain that it will increase the progression of disability. (See NICE's guideline on tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence.) [2014, amended 2022]

Smoking appeared to have a strong association with deterioration in function and conversion of relapsing remitting MS to progressive MS.

No recommendation was made on stress

Stress was associated with higher relapse rates and functional deterioration.

Nutrition

Do not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS. [2014]

Low vitamin D levels have been associated with a number of conditions such as heart disease, diabetes, and multiple sclerosis. Many studies have shown that the prevalence of MS increases with distance from the equator, and this effect may be mediated by the lower levels of sunlight, and therefore lower serum vitamin D levels, in the more temperate zones. A recent study has shown a more direct association between lower serum vitamin D levels and faster and more severe progression of MS. It has therefore been suggested that low vitamin D levels may act as a trigger for MS or may affect the course of established MS.

Relapse rates were not affected by vitamin D, when compared to placebo. However, two studies looking at high-dose and low-dose vitamin D found that relapse rates were significantly higher with high-dose vitamin D, suggesting a potential harm of higher doses. There were clinically important benefits for vitamin D compared to placebo in mobility but these were not sustained over time. In addition, vitamin D also led to a greater proportion of people with an improvement in EDSS compared to placebo.

The GDG noted that there were no serious adverse effects from vitamin D use, although there were clinically important gastrointestinal harms in terms of slightly increased rates of diarrhoea, dyspepsia, and constipation.

Overall, the benefits observed for vitamin D were not felt to be large or consistent enough by the GDG to outweigh the harms.

The GDG were concerned not to make any blanket recommendation on vitamin D use as there are other important reasons to use it. Particularly it is recommended in pregnancy and for bone health. The recommendation is only for use of vitamin D for management of MS.

Do not offer omega-3 or omega-6 fatty acid compounds to treat MS. Explain that there is no evidence that they affect relapse frequency or progression of MS. [2014]

The results of the omega-6 versus placebo studies showed no benefits in global improvement but a possible benefit in terms of decreasing the number and severity of relapses. The omega-3 versus placebo studies showed that omega-3 improves SF36 scores (physical component) at 6 months, but worsens fatigue and causes some adverse events. However, the vast majority of outcomes show that omega-3 has no clinically important effects.

The evidence available came from the 1970's when treatments available for MS were very different, in particular disease modifying drugs. The evidence therefore does not help understanding of how omega fatty acid compounds might be used in the present context. However no other evidence was available so the studies were included in the review.

The GDG agreed that because omegas compounds show no appreciable effect with a relatively high cost, they should not be recommended.