

Ziektemodulerende behandeling van multiple sclerose bij volwassenen; addendum bij de richtlijn Multipiele sclerose

Treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies in adults; addendum to the guideline of the Dutch Society for Neurology

dr. J. Smolders¹, dr. ir. J.J.A. de Beer², dr. S.T.F.M. Frequin³, K. Harrison⁴, drs. B.J.A. van Hoeve⁵, dr. E. Hoitsma⁶, dr. E.L.J. Hoogervorst³, prof. dr. J. Killestein⁷, drs. A.W. Lenderink⁸, dr. B. Moraal⁹, dr. J. Mostert¹⁰, drs. T.A.M. Siepman¹¹, D.T. Witte¹², dr. B.A. de Jong⁷

SAMENVATTING

De afgelopen jaren zijn verschillende nieuwe ziektemodulerende therapieën voor multiple sclerose geïntroduceerd. Daarbij is de visie op de optimale behandeling van multiple sclerose veranderd. Een proactieve aanpak om inflammatoire ziekteactiviteit tijdig op te sporen is nodig, maar daarnaast is goede controle noodzakelijk om bijwerkingen en risico's van therapieën te beheersen. Recentelijk is het richtlijnaddendum Ziektemodulerende behandeling van multiple sclerose bij volwassenen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie verschenen. In dit artikel worden een aantal conceptuele onderbouwingen uit deze richtlijn uiteengezet, en worden enkele praktische adviezen besproken.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2021;122(1):17-21)

SUMMARY

Several novel disease modifying treatments for multiple sclerosis have been introduced over the past years. This resulted into an adjusted view on the optimal multiple sclerosis treatment. A proactive approach to track down inflammatory disease activity on time is warranted, but also a careful safety monitoring to mitigate side-effects and risks of novel therapies. Recently, the guideline-addendum Disease modifying treatment of adults with multiple sclerosis of the Dutch Society for Neurology has been published. The current paper discusses some concepts underlying this guideline, as well as some practical advices.

¹neuroloog, afdeling Neurologie en immunologie, MS centrum ErasMS, Erasmus MC, Rotterdam, ²zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht, ³neuroloog, afdeling Neurologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, ⁴verpleegkundig specialist, afdeling Neurologie, Tergooi, Hilversum, ⁵neuroloog, afdeling Neurologie, ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen, ⁶neuroloog, afdeling Neurologie, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp, ⁷neuroloog, afdeling Neurologie, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, ⁸ziekenhuisapotheker, AllCare4IT, Loon op Zand, ⁹radioloog, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, ¹⁰neuroloog, afdeling Neurologie, Rijnstate, Arnhem, ¹¹neuroloog, afdeling Neurologie, MS centrum ErasMS, Erasmus MC, Rotterdam, ¹²ervaringsdeskundige, MS Vereniging Nederland, Den Dolder.

Correspondentie richten aan: mw. dr. B. de Jong, Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Neurologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 44 44, e-mailadres: b.dejong@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: alle auteurs zijn lid van de werkgroep Richtlijn Ziektemodulerende behandeling van multiple sclerose van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en hebben zich bij aanvang en gaande het traject geconfirmeerd aan de afspraken die gelden voor (potentiële) belangenversterving. Zie voor aanvullende informatie in de richtlijn. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, multiple sclerose, richtlijn, ziektemodulerende therapie.

Keywords: disease-modifying therapies, guideline, multiple sclerosis, treatment.

Dankwoord: met dank aan B. Bakker en B.S. Niël-Weise, eveneens lid van de werkgroep.

ONTVANGEN 11 NOVEMBER 2020, GEACCEPTEERD 22 DECEMBER 2020.

INLEIDING

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel.¹ Volgens recente schattingen zijn in Nederland ongeveer 25.000 mensen gediagnosticeerd met MS.² Multidisciplinaire zorg en symptomatische behandelingen zijn voor mensen met MS van groot belang. Het ziekteproces van MS wordt medicamenteus behandeld met ziektemoduleerende therapieën (ZMT's), die specifieke cellen van het afweersysteem in aantal verlagen of in functie moduleren. Het aantal ZMT's is de afgelopen jaren flink toegenomen. In 2012 is de richtlijn Multipole Sclerose uitgebracht door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.³ Nu is een addendum uitgebracht om de recente ontwikkelingen in het ZMT-veld te wegen. Dit addendum is gebaseerd op de richtlijn van het European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) en de European Academy of Neurology (EAN) met betrekking tot ZMT bij MS.⁴ In dit artikel wordt op enkele hoofdstukken en essentiële onderliggende principes dieper ingegaan. Het betreft geen samenvatting van het gehele addendum.

ALGEMENE AANBEVELINGEN

In het klinisch beloop van MS wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fenotypen. Een grote groep patiënten heeft een aanvankelijk 'relapsing remitting' MS (RRMS)-beloop, met aanvallen van passagiere neurologische uitval ('relapse') zonder progressieve achteruitgang in neurologische beperking.¹ De eerste klinische manifestatie van symptomen passend bij een demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel wordt een klinisch geïsoleerd syndroom genoemd ('clinically isolated syndrome'; CIS). Hiernaast ervaart een kleine groep vanaf het ontstaan van klachten een (langzame) neurologische achteruitgang onafhankelijk van aanvallen. Dit wordt primair progressieve MS (PPMS) genoemd. Tijdens het beloop van MS ontwikkelt een gedeelte van de RRMS-patiënten ook een progressief ziektebeloop, wat secundair progressieve MS (SPMS) wordt genoemd. In de klinische praktijk is het onderscheid tussen en overgang van RRMS naar SPMS niet eenvoudig te maken en blijkt - hoewel vaak in mindere mate - ook bij PPMS inflammatoire ziekteactiviteit een rol te spelen.

In een consensuspaper uit 2014 wordt een lans gebroken voor het stratificeren in 'MS-ziektemodificatoren'-fenotypen.⁵ Hierbij wordt in 2 dimensies het klinisch en radiologisch beloop van MS gekarakteriseerd: 1) enerzijds aanwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit, in de vorm van relapses of nieuwe en/of aankleurende laesies op MRI van de hersenen en/of het ruggenmerg, 2) anderzijds

BOX 1. Definities van ziekteactiviteit van MS.

Over **actieve MS** wordt gesproken bij:

1. de aanwezigheid van 1 of meer relapses met hierop volgend volledig of partieel herstel, en/of
2. radiologisch 1 of meer gadoliniumaankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2-laesies.

Klinisch relevante actieve RRMS wordt gedefinieerd als klinisch en/of radiologisch actieve ziekte in het afgelopen jaar.

Over **zeer actieve MS** wordt gesproken bij:

1. de aanwezigheid van 2 of meer invaliderende relapses* in 1 jaar
en
2. 1 of meer gadoliniumaankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2-laesies ($\geq 50\%$ toename maximale diameter).

*Ook bij beperkte klinische ziekteactiviteit maar zeer uitgebreide radiologische activiteit kan gesproken worden van zeer actieve RRMS.

ziektereprogressie, in de vorm van progressieve, objectief gedocumenteerde toename van neurologische uitval.

In het addendum bij de richtlijn houdt de werkgroep vast aan de onderverdeling in RRMS, PPMS en SPMS, omdat deze in de klinische trials aangehouden is. De commissie grijpt in de adviezen met betrekking tot behandeling echter ook terug op het nieuwe model. Een kanttekening hierbij is dat de beoordeling van neurologische disfunctie/beperking in klinische studies vooral op loopfunctie is gericht, terwijl betekenisvolle maten als cognitie, handfunctie en vermoeidheid beperkt tot niet zijn meegenomen.

Bij de afwegingen rondom starten van therapie, en de keuze van therapie, komt de werkgroep bij herhaling terug op het belang van prognostische factoren voor het beloop van MS. Uit cohortstudies komt naar voren dat een vroege behandeling met een ZMT in het algemeen geassocieerd is met een grotere kans op behoud van de loopfunctie tijdens follow-up.⁶ Anderzijds is er ook een subgroep van 10-20% van mensen met MS die tijdens het hele ziektebeloop loopfunctie behoudt zonder interventie met ZMT's. In deze groep kan langdurige behandeling met ZMT's meer nadelen dan voordelen opleveren.⁷ Inschatten van het te verwachten ziektebeloop is dus aangewezen. Op groepsniveau zijn er een aantal voorspellers die met een ernstiger ziektebeloop geassocieerd zijn (zie *Tabel 1*).⁸ Een aantal van deze klinische en radiologische karakteristieken is door de richtlijncommissie geoperationaliseerd in de termen 'actieve MS' en 'zeer actieve MS' (zie *Box 1*).

Bij alle aanbevelingen en in een separaat hoofdstuk in dit addendum wordt aandacht besteed aan adviezen met betrekking tot ZMT en zwangerschap/kinderwens. Aangezien een groot gedeelte van de behandelde MS-patiënten vrou-

TABEL 1. Demografische, klinische, MRI- en biomarkerkarakteristieken geassocieerd met een ongunstige prognose van multiple sclerose in onderzoeksverband.

Demografisch	Klinisch	MRI	Biomarkers
Hoge leeftijd	PPMS	Hoog aantal T2-laesies	Aanwezigheid unieke oligoklonale banden in liquor
Mannelijk geslacht	Hoge aanvalsfrequentie	Aanwezigheid gadoliniu-maankleurende laesies	Hoge lichte keten neurofilament-waarden in liquor en bloed
Niet-Europese afkomst	Korte duur tussen eerste en tweede aanval	Aanwezigheid infratentoriële laesies	Hoge chitinasewaarden in liquor
Roken	Infratentoriële of spinale eerste aanval	Aanwezigheid myelumlaesies	Verdunning retinale zenuwvezellaag geanalyseerd met OCT
Comorbide aandoeningen	Slecht herstel van eerste aanval	Hoog volume T2-laesies	Lage vitamine D-waarden in bloed
	Hoge EDSS-score bij diagnose	Atrofie gehele brein	
	Polysymptomatische eerste aanval	Atrofie grijze stof	
	Vroege cognitieve stoornissen		

De blauw gedrukte variabelen worden in de klinische praktijk beperkt toegepast en de waarde hiervan moet nog blijken. Tabel afgeleid van Rotstein & Montalban.⁸
 EDSS='expanded disability status scale', OCT='optical coherence tomography', PPMS=primair progressieve MS.

wen in de vruchtbare leeftijd betreft, is dit een belangrijke factor in de keuze tot starten van therapie. Een aantal ZMT's dienen bij kindervens en borstvoeding te worden vermeden. In dit artikel wordt daar niet in detail op ingegaan. 'Shared decision making' wordt door de commissie aangehouden bij de keuzemomenten rondom beginnen, wisselen en stoppen van ZMT's. Er zijn veel verschillende variabelen die bij het opstarten van therapie meespelen, waarover patiënt en arts in gesprek hun waarden en voorkeuren kunnen afwegen. 'Shared decision making' wordt door patiënten hoog gewaardeerd en er is redelijk bewijs dat deze benadering therapietrouw bevordert.⁹

INDICATIE TOT STARTEN ZMT

Bij patiënten met recent een eerste relapse passend bij MS en actieve RRMS wordt geadviseerd het starten van een ZMT te bespreken. Hierin spelen voorkeuren van de patiënt, eerder genoemde prognostische karakteristieken, en bij vrouwen de zwangerschapswens een rol. Net zoals de mate van inflammatoire ziekteactiviteit bij RRMS een grote rol in de indicatiestelling voor ZMT's heeft, heeft de commissie ervoor gekozen de behandeling van SPMS en PPMS op eenzelfde manier te benaderen. Wanneer er bij deze patiënten in het afgelopen jaar inflammatoire ziekteactiviteit aangetoond is, wordt geadviseerd het starten van een ZMT te overwegen. Hierbij hoort wel duidelijk het relatief beperkte effect van ZMT's op ziekteprogressie - zeker bij reeds flinke mate van invaliditeit - te worden afgewogen tegen de draagzaamheid en de mogelijke risico's van de behandeling voor de patiënt. Voor de behandeling van PPMS is de waarde van ocrelizumab aangetoond in klinische trials.

KEUZE VOOR ZMT

De onderlinge vergelijkbaarheid in doelmatigheid en uitwisselbaarheid van verschillende ZMT's is slechts beperkt onderzocht in 'head-to-head' vergelijkende studies. De commissie heeft een netwerkmeta-analyse uitgevoerd om enige onderbouwing over de vergelijkbaarheid tussen afzonderlijke ZMT's te geven. Een netwerkmeta-analyse maakt een indirecte vergelijking tussen geneesmiddelen mogelijk door het verschil in effect op specifieke uitkomsten tussen placebo- en interventiegroep tussen verschillende studies te vergelijken. Onderlinge vergelijkbaarheid tussen verschillende studiepopulaties is hiervoor een vereiste, en is in het geval van MS-geneesmiddelenstudies een aandachtspunt.¹⁰ Een bekend voorbeeld is de afname van de aanvalsfrequentie over de tijd in placebogroepen van klinische studies.¹¹ Elke vorm van indirecte vergelijking van ZMT's zal dus het product zijn van verschillen in doeltreffendheid tussen deze middelen, en verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Naast de effectiviteit van ZMT's in het voorkomen van aanvallen van en neurologische beperking door MS, spelen ook het bijwerkingenprofiel en de mogelijke risico's een belangrijke rol in de therapiekeuze. Over het algemeen is een grotere effectiviteit van een ZMT geassocieerd met een hoger risico op ernstigere bijwerkingen.¹² Met name het risico op (ernstig verlopende) infecties en maligniteiten vraagt bij effectievere therapieën om uitgebreidere strategieën om deze risico's te beheersen. Met deze gegevens in het achterhoofd, worden MS-therapieën ingedeeld in eerstelijns en tweedelijns therapieën (zie Tabel 2 op pagina 20). Alemtuzumab wordt als derdelijns therapie beschouwd.

TABEL 2. Ziektemoderende therapieën bij MS.

Lijn	Middel	Toediening	Werking
1	interferon- β	injectie intramusculair/subcutaan	moduleren immuunrespons
1	glatirameeracetate	injectie subcutaan	moduleren immuunrespons
1	teriflunomide	tablet	remmen klonale expansie
1	dimethylfumaraat	tablet	remmen celactivatie
2	fingolimod	tablet	remmen migratie lymfocyten uit lymfeklier
2	cladribine	tablet	depletie T- en B-cellen
2	ocrelizumab	infuus	depletie B-cellen
2	natalizumab	infuus	remmen migratie leukocyten naar hersenen
3	alemtuzumab	infuus	depletie T- en B-cellen

De uitdaging bij de MS-behandeling is het bepalen welke behandeling het beste is voor een patiënt op een zeker moment in zijn of haar ziektebeloop. Meer ziekteactiviteit en een ernstiger beloop van MS sporen aan tot het inzetten van een effectievere, maar risicovollere therapie. Anderzijds vragen comorbiditeit en factoren als zwangerschapswens om terughoudendheid. Voorkeuren en gedachten van patiënten ten aanzien van therapieën zijn essentieel om een succesvol behandeltraject in te gaan. Bij een indicatie tot starten met ZMT adviseert de commissie te starten met een eerstelijns therapie, tenzij er sprake is van een zeer actieve MS, een zeer ernstig ziektebeloop, en/of veel prognostisch ongunstige factoren. In dit laatste geval is een directe start met een tweedelijns middel te overwegen. In alle gevallen dient de doeltreffendheid van interventies met ZMT's klinisch en radiologisch te worden geëvalueerd.

WISSELEN VAN ZMT

In het geval van bijwerkingen van ZMT's die ongemak geven voor de patiënt of de veiligheid in het geding brengen, kan wisselen van therapie worden overwogen. Er is geen enkele ZMT in klinische studies geassocieerd met een universele afwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit. Hoewel deze 'no evidence of disease activity' (NEDA) als ultiem doel wordt gepostuleerd, is de toegevoegde waarde vergeleken met het bereiken van 'minimal evidence of di-

sease activity' (MEDA) onzeker.¹³ Behandeling met een ZMT vraagt om klinische en radiologische monitoring op maat, om falen van therapie tijdig op te sporen. De commissie geeft als handvat om bij een adequate behandeling met een ZMT in termen van therapietrouw en ziekteduur, bij klinisch duidelijke aanvallen, 3 of meer nieuwe MRI-laesies in een jaar, of minstens 1 gadoliniumaankleurende laesies, een effectievere therapie aan te bieden. Hierbij dienen de ernst van de aanval, de stabiliteit van het ziektebeloop in voorgaande jaren, de verdraagzaamheid van het middel, en prognostische factoren te worden meegewogen. Indien dit laatste profiel gunstig is, kan continueren van ZMT of wisselen naar een middel uit dezelfde lijn worden overwogen. Bij therapieontrouw is motiverende gespreksvoering of wisseling naar een ander middel uit dezelfde lijn aangewezen. Progressie van neurologische disfunctie zonder inflammatoire ziekteactiviteit is volgens de commissie geen indicatie tot escalatie.

STOPPEN VAN ZMT

Het stoppen van ZMT's is slecht beperkt onderzocht. Cohortstudies suggereren dat een hogere leeftijd, en langdurig vrij zijn van klinische aanvallen en radiologische ziekteactiviteit voorspellend zijn voor een grotere kans op een rustig ziektebeloop na stoppen.¹⁴ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de effectiviteit van ZMT's afneemt met het ouder worden van patiënten.¹⁵ De commissie adviseert om bij patiënten zonder klinische aanvallen, zonder nieuwe MRI-afwijkingen passend bij MS, en zonder toename van neurologische beperkingen de voorgaande 5 jaren, het stoppen van een eerstelijns ZMT te overwegen. Omdat leeftijd de belangrijkste voorspeller van het wegblijven van ziekteactiviteit lijkt, wordt geadviseerd tot de leeftijd van 45 jaar ZMT's niet te staken. Tweedelijns medicatie wordt bij afwezigheid van ziekteprogressie, actieve ziekte en contra-indicaties in principe gecontinueerd. Bij patiënten met PPMS of SPMS zonder aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit klinisch of op MRI bij langdurige follow-up hoort het stoppen met een ZMT (of in het geval van PPMS ocrelizumab) te worden overwogen indien er sprake is van geleidelijke progressie.

LEVENDE RICHTLIJN

Het nadeel van richtlijnen is dat deze alweer verouderd zijn op het moment dat ze worden gepubliceerd. Ook voor MS zijn er inmiddels nieuwe geneesmiddelenstudies en zijn een aantal nieuwe ZMT's ter beoordeling aangeboden bij het European Medicines Agency en Zorginstituut Nederland. De plaatsbepaling van deze middelen zal binnenkort gaan plaatsvinden, om vervolgens opgenomen te wor-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Monitor klinisch en radiologisch de patiënt met multiple sclerose (MS) op de aanwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit. Bij aanwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit valt het starten met of switchen van ziektemodulerende therapie (ZMT) te overwegen.**
- 2 Bij progressieve MS met inflammatoire ziekteactiviteit kan behandeling met een ZMT worden overwogen.**
- 3 Neem besluiten rondom het starten, continueren, escaleren en stoppen van ZMT's samen met de patiënt, en neem hier prognostische factoren en bij vrouwen de kinderwens in mee.**
- 4 Start bij een indicatie tot starten met ZMT bij RRMS met een eerstelijns middel, tenzij er sprake is van een zeer actieve MS, een zeer ernstig ziektebeloop, en/of veel prognostisch ongunstige factoren. In deze gevallen kan een directe start met een tweedelijns middel worden overwogen.**

den in de dynamische richtlijn. Het volgende addendum zal ook worden uitgebreid met een specifiek hoofdstuk over veiligheidsmonitoring.

Behandelbeslissingen zoals beschreven in de richtlijn vragen ook om reflectie op de actualiteit. De onzekerheid rondom nadelige effecten van ZMT's in de COVID-19-crisis heeft in de klinische praktijk meegewogen bij het opstarten en escaleren van ZMT's. Hoewel de impact van ZMT's op het verloop van COVID-19 op groepsniveau lijkt mee te vallen,¹⁶ zal deze en ook een eventuele volgende pandemie van invloed zijn op de afwegingen zoals in de richtlijn omschreven.

Dit addendum heeft uitsluitend betrekking op de behandeling van volwassenen met MS met ZMT's die in Nederland voor MS geregistreerd zijn. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (AHSCT) is op dit moment in onderzoek als potente behandeling voor zeer actieve MS. De resultaten van deze onderzoeken zullen moeten uitwijzen welke plaats AHSCT bij de behandeling van MS krijgt.

REFERENTIES

1. Thompson AJ, Barazini SE, Geurts J, et al. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622-36.
2. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:269-85.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Multipelle Sclerose. 2012. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipelle_sclerose/multipelle_sclerose_-_startpagina.html.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
6. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-74.
7. Chung KK, Altmann D, Barkhof F, et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2020;87:63-74.
8. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15:287-300.
9. Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, et al. Impact of shared decision making on disease-modifying drug adherence in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018;20:287-97.
10. Sormani MP. Indirect comparisons of treatment effects: network meta-analyses. *Mult Scler* 2017;23:510-2.
11. Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Coyle PK, et al. The changing face of multiple sclerosis clinical trial populations. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1529-37.
12. Klotz L, Havla J, Schwab N, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1-31.
13. Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:271-7.
14. Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler* 2017;23:1241-8.
15. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017;8:577.
16. Loonstra FC, Hoitsma E, van Kempen ZL, et al. COVID-19 in multiple sclerosis: the Dutch Experience. *Mult Scler* 2020;26:1256-60.