

Różnorodność przebiegu stwardnienia rozsianego a indywidualizacja doboru terapii – analiza populacji pacjentów ośrodka leczonych w ramach programu lekowego

Diversity in the course of multiple sclerosis and individualisation of therapy – analysis of the centre's population of patients treated under the drug programme

Kliniczny Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarów Mózgu, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Olga Florkiewicz-Szufla, Kliniczny Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarów Mózgu, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu, ul. Weigla 5, 53-114 Wrocław, e-mail: olga.florkiewicz.szufla@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/AN.2024.0015>

ORCID iD

Olga Florkiewicz-Szufla  <https://orcid.org/0009-0009-0508-5369>

Streszczenie

Wstęp: Stwardnienie rozsiane to przewlekła zapalna, demielinizacyjna choroba o podłożu immunologicznym, z wciąż nieopisaną patogenezą. Pozostaje jednostką o bardzo różnorodnej manifestacji klinicznej. Niegdyś nieuchronnie prowadziła do niepełnosprawności, dziś – dzięki wprowadzaniu do leczenia terapii modyfikującej przebieg choroby – istnieje możliwość zatrzymania postępu tego schorzenia. Duża liczba zarejestrowanych cząsteczek umożliwia wybór najkorzystniejszego preparatu, w zależności od indywidualnego modelu choroby. **Cel pracy:** Celem niniejszej analizy była ocena pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programu lekowego w ośrodku, pod kątem różnych aspektów przebiegu choroby i terapii. **Materiał i metody:** Dokonano retrospektywnie analizy historii choroby 372 pacjentów ośrodka pod kątem długości trwania oraz jej przebiegu: aktywności klinicznej w postaci rzutów, aktywności radiologicznej w postaci powstawania nowych zmian demielinizacyjnych, postępu niepełnosprawności, wymaganej modyfikacji leczenia przewlekłego. Oceniano osobno grupy leczone poniżej oraz powyżej 5 lat, przy czym w drugiej grupie znaleźli się chorzy z okresem obserwacji 6–10, 11–15 oraz powyżej 15 lat. Wiek pacjentów poddanych analizie mieścił się w przedziale 18–73 lat. Stopień niepełnosprawności określany był za pomocą Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS). **Wyniki:** Zaobserwowano, że dzięki stosowaniu terapii modyfikujących przebieg choroby u 75,5% pacjentów utrzymywał się niski stopień niepełnosprawności z EDSS 0–2,5, w omawianej grupie 3,5% osób wymagało pomocy podczas poruszania się (EDSS \geq 6,0). Stabilizację stanu klinicznego i obrazu radiologicznego w ostatnim roku osiągnęło 78,2% osób. 41,9% pacjentów uzyskało długoterminowe wyciszenie aktywności choroby od początku wdrożenia leczenia, często stosując preparaty należące do grupy o umiarkowanej skuteczności. U części chorych przebieg schorzenia był niekorzystny mimo kilkukrotnych modyfikacji terapii. Wraz z czasem trwania choroby w całej populacji obserwowano zmniejszanie się odsetka pacjentów utrzymujących status braku aktywności choroby oraz nasilenie stopnia niepełnosprawności. Do najczęściej stosowanych terapii należały fumaran dimetylu, preparaty interferonu beta oraz okrelizumab. Leczenie pierwszym preparatem kontynuowało 48,9%, 51,1% wymagało modyfikacji terapii, w tym 67,9% z powodu aktywności choroby, a 32,1% z powodu działań niepożądanych. W kohorcie leczącej się poniżej 5 lat stosowanie pierwszego preparatu utrzymano u 80,9% osób, 19,1% wymagało zmiany na inny lek – 56% wobec nieskuteczności leczenia, a 44% ze względu na działania niepożądane. W grupie z 5-letnią obserwacją wszystkich 13 pacjentów rozpoczynających leczenie terapiami wysokoefektywnymi kontynuowało je z dobrym skutkiem terapeutycznym; spośród chorych, u których leczenie zapoczątkowano cząsteczkami umiarkowanej skuteczności, 23,4% wymagało zmiany terapii. Istotnym zagadnieniem pozostaje bezpieczeństwo i tolerancja stosowanych cząsteczek. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały odczyny i zmiany skórne w miejscu iniekcji (50,7%), objawy grypopodobne (19,7%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (14,1%). **Wnioski:** W leczeniu stwardnienia rozsianego należy jak najwcześniej wdrażać leczenie dające możliwość zahamowania postępu niepełnosprawności oraz aktywności choroby, mając jednocześnie na uwadze jej różnorodny przebieg i personalizację

potrzeb pacjentów. Dotychczas zebrane dane na temat terapii wysokoefektywnych potwierdzają ich skuteczność, wymagają one jednak dalszych analiz i dłuższego okresu obserwacji. Należy dążyć do równowagi między skutecznością a profilem bezpieczeństwa terapii, optymalizując dobór preparatu do indywidualnego modelu choroby.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, terapia modyfikująca przebieg choroby, skuteczność terapii, bezpieczeństwo terapii

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory, demyelinating disease with a still unknown pathogenesis. It remains a condition with diverse clinical manifestations. Once inevitably leading to disability, due to disease-modifying therapies, it is now possible to halt its progression. A large number of registered molecules enables the selection of the most appropriate treatment, depending on the individual disease pattern. **Aim the study:** The aim of this analysis was to assess patients with multiple sclerosis treated as part of the drug programme at the centre, focusing on various aspects of the disease and treatment. **Materials and methods:** Medical records of 372 patients from the centre were retrospectively analysed in terms of duration of the disease and its course: clinical activity in the form of relapses, radiological activity in the form of new demyelinating lesions, progression of disability, and required treatment modifications. Groups treated for less than and more than 5 years were assessed separately, with the second group including patients with an observation period of 6–10 years, 11–15 years, and more than 15 years. The age of the analysed patients ranged from 18 to 73 years. The degree of disability was determined using the Expanded Disability Status Scale. **Results:** It was observed that, due to the use of disease-modifying therapies, 75.5% of patients maintained a low degree of disability, with an EDSS of 0–2.5, while 3.5% required assistance when moving, with an EDSS ≥ 6.0 . Importantly, 78.2% of the population achieved stabilisation of the clinical condition and radiological image over the past year. Also, 41.9% of patients achieved long-term suppression of disease activity since the beginning of treatment, often using molecules belonging to the group of moderate efficacy. In some patients, the course of the disease was unfavourable despite several modifications of therapy. As disease duration increased, a decrease in the percentage of patients maintaining the status of no evidence of disease activity and an increase in the degree of disability were observed across the entire population. The most frequently used therapies included dimethyl fumarate, interferon beta, and ocrelizumab. Of all patients, 48.9% continued treatment with the first drug, while 51.1% required therapy modification—including 67.9% due to disease activity and 32.1% due to side effects. In the cohort undergoing treatment for less than 5 years, 80.9% remained on the first drug, while 19.1% required switching to another drug – 56% due to the inefficacy of the treatment and 44% due to side effects. In the group with 5 years of follow-up, all 13 patients who started treatment with high-efficacy therapies continued them with good therapeutic effect. Among the patients whose treatment was initiated with moderately effective molecules, 23.4% required a change in therapy. The safety and tolerability of the drugs remain important issues. The most frequently observed side effects in the population included skin reactions and lesions at the administration site (50.7%), flu-like symptoms (19.7%), and abnormalities in laboratory tests (14.1%). **Conclusion:** In the treatment of multiple sclerosis, efforts should focus on initiating therapy as early as possible to slow down the progression of disability and disease activity, while taking into account its diverse course and the individual needs of patients. The data collected so far on high-efficacy therapies confirm their effectiveness, but require further analyses and longer observation periods. A balance should be sought between the efficacy and safety profile of therapies, optimising the selection of treatments for the individual disease model.

Keywords: multiple sclerosis, disease-modifying therapy, treatment efficacy, therapy safety

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to zapalno-demielinizacyjna choroba obejmująca ośrodkowy układ nerwowy. Najczęściej przebiega w postaci rzutowo-remisyjnej (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), charakteryzującej się okresami zaostrzenia objawów, po których następuje poprawa stanu pacjenta. Schorzenie może się z czasem przekształcić w postać wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS). U części osób od początku brak jest typowej aktywności rzutowej, dominuje obserwowana progresja niepełnosprawności, wówczas rozpoznawana jest postać pierwotnie postępująca (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) (Lublin *et al.*, 2014).

Obecnie w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia dostępne są refundowane terapie modyfikujące przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) dla

chorych ze wszystkimi postaciami SM, z czego najbogatszą gamę preparatów zarejestrowano w leczeniu RRMS (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.). Poszczególne dostępne substancje czynne różnią się nie tylko mechanizmem działania, ale także skutecznością i profilem bezpieczeństwa (Fogarty *et al.*, 2016; Gonzalez-Lorenzo *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2020). Miarą ich skuteczności jest między innymi brak jawnej aktywności choroby (*no evidence of disease activity*, NEDA), najczęściej określany jako NEDA-3 – oceniany pod kątem braku nowych zmian demielinizacyjnych wykazywanych w badaniach obrazowych, braku nowych rzutów choroby oraz braku postępu niepełnosprawności.

Rozpoczęcie terapii można planować według jednego z dwóch modeli. Początkowo w większości ośrodków stosowano model eskalacyjny, polegający na wdrożeniu po

rozpoznanie choroby leków o umiarkowanej skuteczności, a w momencie wykazania ich niedostatecznego działania zmiany na preparat o wyższej skuteczności, jednakże potencjalnie obciążony większym ryzykiem działań niepożądanych. Alternatywny jest tzw. model indukcyjny, który polega na zaordynowaniu terapii wysokoefektywnej (*high-efficacy therapy*, HET) w momencie postawienia diagnozy. Aktualnie w wielu placówkach prowadzących program lekowy SM obserwowany jest trend stosowania właśnie takiego podejścia (Comi *et al.*, 2017; Freeman *et al.*, 2022). Liczne publikacje sugerują, że rozpoczynanie DMT od leków wysokoskutecznych przynosi lepsze efekty długoterminowe. Zagadnienie to jest poruszane w rekomendacjach European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) i pozostaje w sferze zainteresowań wielu klinicystów, stanowiąc podłoże do dalszych analiz. Idea tego modelu oparta jest na założeniu, że na początku aktywność kliniczna i radiologiczna choroby jest najwyższa, wobec czego terapia HET na tym etapie może przynieść najlepszy efekt, przewyższający ryzyko działań niepożądanych. W Polsce dostępność HET istotnie zmieniła się po modyfikacjach zapisów programu lekowego w listopadzie 2022 oraz lipcu 2023 roku, dzięki którym obecnie preparaty z grupy HET są dostępne dla pacjentów już od początku trwania choroby. Zgodnie z rekomendacjami ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego pacjenci z chorobą o niskiej lub umiarkowanej aktywności mogą rozpocząć leczenie preparatami interferonu beta, fumaranem dimetylu, fumaranem diroksymelu, octanem glatirameru, teryflunomidem, okrelizumabem, ozanimodem i ponesimodem. Pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności powinni rozpocząć leczenie od preparatów HET: natalizumabem, ofatumumabem, okrelizumabem, alemtuzumabem, fingolimodem, ozanimodem, ponesimodem lub kładrybiną. Przed wyborem terapii powinno się przeanalizować szereg aspektów – nie tylko czynniki prognostyczne przebiegu schorzenia, ale również plany prokreacyjne, styl życia i preferencje pacjenta. Należy mieć świadomość przewlekłej, wieloletniej terapii chorych i ich współistniejących schorzeń (Kułakowska *et al.*, 2023).

Celem niniejszej pracy była analiza historii choroby pacjentów z SM leczonych w jednym ośrodku w ramach programu lekowego B.29, wcześniej podzielonego na programy B.29 i B.46. Ocenie poddawano wybrane aspekty przebiegu schorzenia, takie jak wykładniki aktywności i postępu choroby oraz kursu stosowanych terapii pod kątem ich skuteczności i tolerancji.

MATERIAŁ I METODY

Praca stanowi retrospektywną analizę danych zebranych do listopada 2023 roku w ramach Poradni Programu Lekowego Stwardnienia Rozsianego. W momencie gromadzenia materiałów pod opieką ośrodka leczonych było 372 pacjentów,

których historie choroby poddano przeglądowi. W ocenie nie uwzględniono osób, które przed rokiem 2023 na przestrzeni lat zrezygnowały z leczenia w tutejszej poradni. Pierwsze dostępne do analizy wizyty odnotowane w obecnym systemie komputerowym sięgają 2007 roku, choć niektóre osoby pozostające pod opieką poradni otrzymały diagnozę i podejmowały próby leczenia jeszcze przed 2000 rokiem. Najdłużej chorująca pacjentka miała ustalone rozpoznanie w 1985 roku.

Wśród pacjentów ośrodka większość stanowiły kobiety – 70,7% ($n = 263$) (mężczyźni $n = 109$). Grupa chorych poniżej 30. roku życia liczyła 44 osoby (11,8%), przeważali pacjenci w wieku 30–59 lat (80,6%, $n = 300$), najmniejszy był udział chorych po 60. roku życia (7,5%, $n = 28$). W momencie zakończenia analizy najstarsza osoba miała 73 lata. Podział na poszczególne grupy pod kątem długości trwania terapii (zamiennie określanej jako okres obserwacji) uwzględniał czas od rozpoczęcia leczenia, bez względu na czas, jaki upłynął od rozpoznania SM. Ujęto pacjentów nowo zdiagnozowanych, bez wcześniejszej historii DMT, jak również przenoszonych z innych ośrodków, stosujących preparaty w sposób przerywany czy włączanych po zakończeniu badań klinicznych.

Populację pacjentów ośrodka analizowano pod kątem wybieranych terapii (ich skuteczności czy konieczności modyfikacji) oraz przebiegu klinicznego SM u poszczególnych osób, uwzględniając cechy aktywności choroby i stanu neurologicznego. W związku ze zmianami w programie lekowym, które umożliwiły wdrażanie leczenia wysokoaktywnego już od momentu rozpoznania choroby, dodatkową analizę przeprowadzono osobno dla grup pozostających w terapii poniżej i powyżej 5 lat. Rozkład pod kątem terapii uwzględnia chorych z PPMS, SPMS oraz RRMS z podziałem na dwie linie: jako I linię uwzględniono pacjentów przyjmujących preparaty fumaranu dimetylu, interferonu beta, octanu glatirameru, teryflunomidu, ofatumumabu i ponesimodu. Do II linii przypisano pacjentów przyjmujących fingolimod, kładrybinę, natalizumab i okrelizumab. Mimo obecnej możliwości rozpoczynania terapii – niezależnie od nasilenia aktywności choroby – również okrelizumabem (od lipca 2023 roku) lek ten w tutejszym ośrodku nie był dotychczas wybierany jako pierwsza terapia u chorych z RRMS; wdrażano go jedynie w przypadku obserwowania dużej aktywności choroby na innej DMT. Dlatego został on uwzględniony w preparatach II linii, gdzie wymienione leki stosowano w związku z dużą aktywnością choroby, najczęściej wobec nieskuteczności innych cząsteczek, a wybrani chorzy w momencie zmiany terapii spełniali kryteria współwystępowania aktywnych zmian demielinizacyjnych i rzutów choroby, uwzględnione w programie B.46 obowiązującym do końca października 2022 roku.

Zgromadzone dane pochodzą z zapisów wizyt prowadzonych w ramach Poradni Programu Lekowego Ośrodka. Zgodnie z wymogami aby ocenić skuteczność leczenia u pacjentów, przeprowadza się regularnie analizę stanu neurologicznego oraz coroczne (lub częściej w przypadku wskazań)

Okres trwania w terapii	1–5 lat	6–10 lat	11–15 lat	>15 lat
Liczba pacjentów ogółem	35,2% (n = 131)	28,8% (n = 107)	26,9% (n = 100)	9,1% (n = 34)
Liczba pacjentów utrzymujących stały status NEDA-3	62,6% (82/131)	37,4% (40/107)	30% (30/100)	11,8% (4/34)
Średni wynik w skali EDSS	1,45	2,03	2,16	2,93

Tab. 1. Stabilizacja przebiegu SM i stopień niepełnosprawności pacjentów ośrodka w zależności od długości obserwacji

Cechy aktywności choroby	Status NEDA-3	Aktywność rzutowa i radiologiczna	Aktywność radiologiczna	Aktywność rzutowa	Postęp niepełnosprawności niezależny od rzutów
W całej badanej populacji pacjentów (n = 372)	41,9% (n = 156)	22,8% (n = 85)	14,2% (n = 53)	7,8% (n = 29)	5,6% (n = 21)
W grupie pacjentów leczonych <5 lat (n = 131)	64,9% (n = 85)	9,9% (n = 13)	10,7% (n = 14)	3,8% (n = 5)	5,4% (n = 7)
W grupie pacjentów leczonych >5 lat (n = 241)	29,5% (n = 71)	29,9% (n = 72)	16,2% (n = 39)	10% (n = 24)	5,8% (n = 14)

Tab. 2. Występowanie cech aktywności choroby od momentu rozpoczęcia terapii u pacjentów ośrodka

kontrolne obrazowanie mózgowia badaniem rezonansu magnetycznego. W szpitalu dostępny był aparat o mocy 1,5 tesla. Oceniając radiologiczną aktywność choroby, brano pod uwagę każdą nową zmianę demielinizacyjną widoczną w badaniu, w tym nowe zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 oraz nowe zmiany ulegające wzmocnieniu kontrastowemu. Podczas wizyt kontrolnych oceniano także tolerancję i bezpieczeństwo stosowanych preparatów, rozpatrując wyniki badań laboratoryjnych oraz oceniając tkanki w miejscu podawania leków iniekcyjnych. Zbierano od pacjentów informacje na temat innych ewentualnych reakcji niepożądanych, takich jak występowanie objawów grypopodobnych czy dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Decyzje o zmianie leku podejmowano, kierując się zapisami w programie, zgodnie z którymi modyfikacji terapii należy dokonać w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, rzutu choroby, pojawienia się co najmniej 1 nowego ogniska wzmacniającego się po podaniu kontrastu gadolinowego lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2, a także jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

WYNIKI

W ośrodku najliczniej reprezentowana była grupa osób leczonych do 5 lat – stanowili oni ponad 1/3 populacji, choć grupy obserwowane 6–10 oraz 11–15 lat były niemal równie liczne; jedynie populacja lecząca się powyżej 15 lat była istotnie mniejsza (tab. 1).

Analiza wykazała, że większość (75,5%, n = 281) pacjentów pozostawała sprawna lub wykazywała nieznacznie niepełnosprawność w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (Kurtzke, 1983), utrzymując wynik 0–2,5 pkt. Grupa 21% (n = 78) osób wykazywała stopień niepełnosprawności wynoszący 3,0–5,5 pkt. Zdecydowana mniejszość (3,5%, n = 13) doświadczała cięższego przebiegu, skutkującego narastającą niesprawnością i koniecznością używania wsparcia podczas poruszania się (EDSS 6,0–7,0 pkt). Pomimo stosowania

DMT wraz z długością trwania schorzenia wykazano tendencję wzrostową średniego wyniku w skali EDSS (tab. 1). Spośród wszystkich pacjentów pozostających pod opieką ośrodka w ostatnim roku status NEDA-3 osiągnęło 78,2% omawianej populacji, w tym 84,7% grupy leczącej się poniżej 5 lat i 74,7% grupy obserwowanej dłużej. Status ten od początku wdrożenia leczenia przez cały jego dotychczasowy okres trwania utrzymywało ponad 40% pacjentów, z których 79,5% (33,3% całej kohorty) kontynuowało terapię pierwszym wybranym preparatem. Pozostali stabilni pacjenci wymagali modyfikacji z powodu nietolerancji leku. W grupie leczącej się do 5 lat istotnie wyższy był odsetek osób (62,6%) utrzymujących stale status NEDA-3 od momentu rozpoczęcia terapii niż u pacjentów z dłuższą historią chorobową (tab. 1).

U mniej niż 1/4 całej kohorty zaobserwować można było aktywność w postaci jednoczesnych rzutów choroby i nowych zmian radiologicznych. Część pacjentów wykazywała jedynie niemą klinicznie aktywność w zakresie powstawania nowych ognisk demielinizacji, przy czym brano tu również pod uwagę pojawianie się pojedynczej, nowej zmiany w sekwencji T2, niewzmacniającej się po kontraście, niespełniającej tym samym kryteriów nieskuteczności leczenia. Mniejsza grupa doznawała samych rzutów choroby bez towarzyszących zmian w obrazowaniu, w niektórych przypadkach zgłaszano jedynie przejściowe, subiektywne poczucie pogorszenia stanu neurologicznego, bez wpływu na wynik w skali EDSS i wskazań do zmiany preparatu. W najmniejszym odsetku odnotowano mierzalny postęp niepełnosprawności niezależny od rzutów. Analizując osobno grupy według długości trwania terapii, pacjenci obserwowani dłużej istotnie częściej doświadczaali aktywności choroby wyrażonej klinicznie i/lub radiologicznie, rozbieżność ta nie była jednak widoczna w przypadku postępu niepełnosprawności (tab. 2). U 7,5% (n = 28) badanej populacji nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności, co wynikało między innymi z przerw na okres ciąży, samowolnych przerw w przyjmowaniu leku, zmian ośrodka prowadzącego.

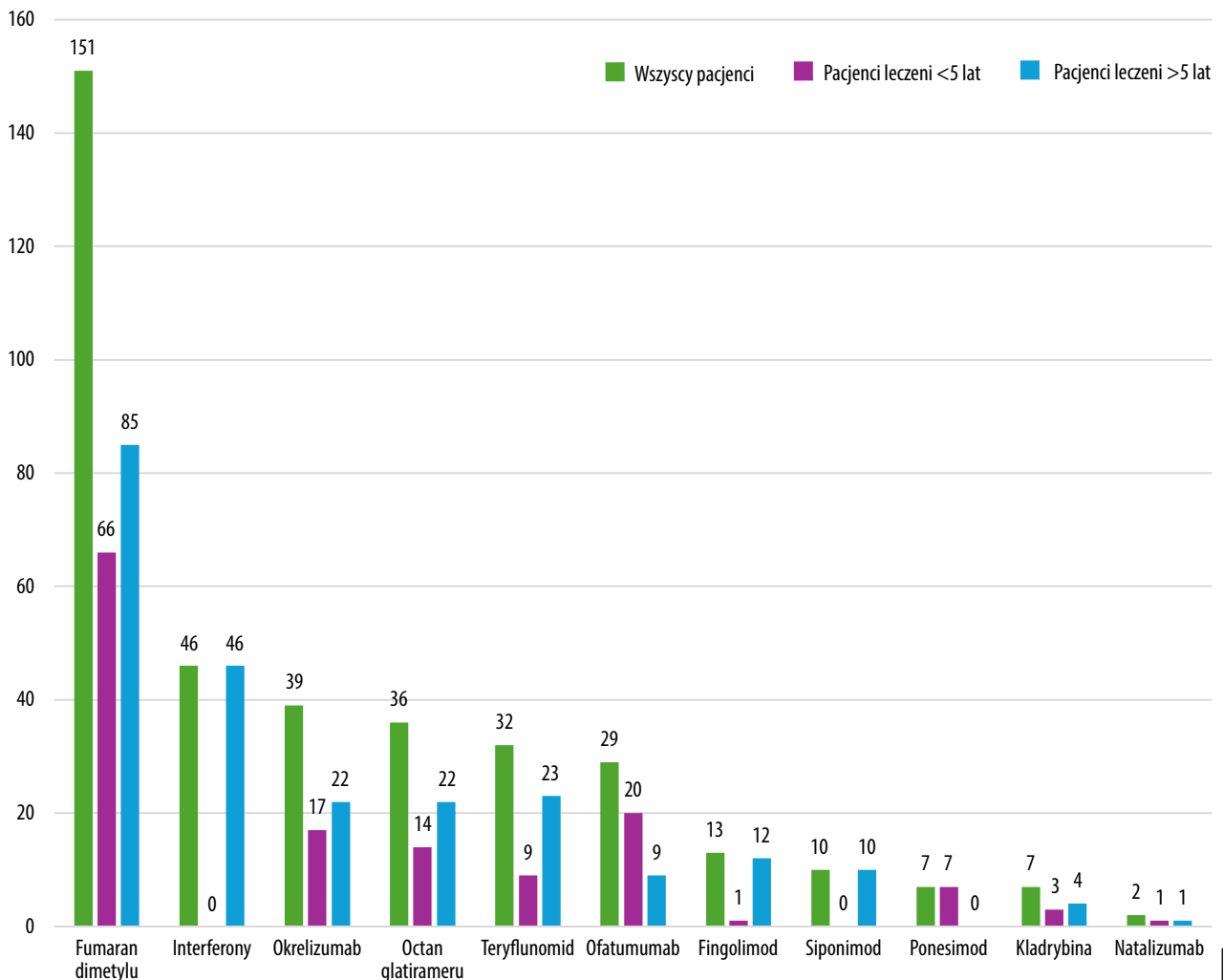
W ramach ośrodka leczenia są pacjenci z każdym podtypem SM. Większość stanowili chorzy z RRMS, korzystający z szerokiej gamy preparatów – zarówno o umiarkowanej, jak i wysokiej skuteczności. W terapii pierwszoliniowej pozostawało 80,9% ($n = 301$) chorych, do II linii przypisano 9,7% ($n = 36$) osób. Modyfikacje programu lekowego z ostatnich lat umożliwiły także leczenie pacjentów z PPMS, w której leczeniu jako jedyną cząsteczkę zarejestrowano okrelizumab, a także SPMS, dzięki rejestracji w tym wskazaniu siponimodu oraz interferonu beta-1b. Spośród osób będących pod opieką ośrodka 6,7% ($n = 25$) stanowili chorzy z PPMS, a 2,7% ($n = 10$) z SPMS.

W zakresie wybieranych leków, bez względu na długość pozostawania w terapii, znaczącą większość stanowiła grupa otrzymująca fumaran dimetylu – 40,6% ($n = 151$). Na drugim miejscu plasowały się ujęte wspólnie preparaty interferonu (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a), które przyjmowało 12,4% ($n = 46$); w momencie analizy nie stosował go żaden chory leczący się poniżej 5 lat. Trzecią co do częstości stosowania cząsteczką

był okrelizumab – 10,5% ($n = 39$). Lekami wdrażanymi w pierwszej terapii chorych z RRMS w grupie leczonej <5 lat były najczęściej kolejno fumaran dimetylu, octan glatirameru, ofatumumab. W ośrodku prowadzone jest również leczenie teryflunomidem, fingolimodem, siponimodem, ponesimodem, kladrybiną i natalizumabem (ryc. 1).

W grupie osób z RRMS leczonych poniżej 5 lat 74,2% pozostaje w terapii lekami platformowymi, a 25,8% otrzymuje preparaty z grupy HET (tendencja wzrostowa częstości stosowania HET). W grupie pacjentów obserwowanych powyżej 5 lat w ramach leczenia RRMS preparaty te otrzymuje 18,9%; leki umiarkowanej skuteczności stosuje 81,1% pacjentów.

Niemal połowa pacjentów leczona była jednym preparatem od momentu diagnozy (48,9%, $n = 182$), dla grupy leczonej się poniżej 5 lat odsetek ten wynosił 80,9% ($n = 106$). Z całej populacji 33,9% ($n = 126$) miało wskazania do zmiany na drugi lek. Mniejszość pacjentów (17,2%, $n = 64$) wymagała trzech i więcej prób terapii do osiągnięcia skutecznego leczenia.



Ryc. 1. Liczba pacjentów ośrodka leczonych poszczególnymi preparatami w ramach programu lekowego

Reakcje niepożądane związane z lekiem	Odczyny skórne w miejscu iniekcji	Objawy grypopodobne	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Inne
Liczba przypadków w całej badanej populacji	50,7% (36/71)	19,7% (14/71)	14,1% (10/71)	15,5% (11/71)
Liczba przypadków w grupie leczonej do 5 lat	27,3% (3/11)	0	18,2% (2/11)	54,5% (6/11)

Tab. 3. Reakcje niepożądane związane z lekiem prowadzące do zmiany terapii u pacjentów ośrodka

DMT modyfikowano przynajmniej raz u 190 chorych, przyczyną zmiany była najczęściej utrzymująca się aktywność choroby – w 67,9% przypadków, pozostałe 32,1% stanowiły reakcje niepożądane związane z lekiem. Część osób wymagała kilkukrotnej zmiany leczenia ze współwystępujących powodów. W całej grupie leczącej się poniżej 5 lat 19,1% wymagało zmiany na inny lek – niemal tak samo często z powodu nieskuteczności leczenia (56% przypadków) jak z powodu działań niepożądanych (44%). Rozpatrując osobno chorych z RRMS pod kątem odmiennego modelu terapii, należy zauważyć, że wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli terapię od preparatów HET, kontynuowali daną kurację (13 osób). Co istotne, 12 z nich leczenie rozpoczęło w ostatnim roku okresu gromadzenia danych. Spośród chorych, u których leczenie zapoczątkowano cząsteczkami umiarkowanej skuteczności, 23,4% wymagało zmiany terapii. Przyczyną modyfikacji u części pacjentów był obserwowany postęp niepełnosprawności, prowadzący po ocenie retrospektywnej do rozpoznania PPMS.

Reakcje niepożądane związane z lekiem (*adverse drug reactions*, ADRs) będące przyczyną zmiany terapii odnotowano w 71 przypadkach w grupie 61 pacjentów (u niektórych na kilku preparatach). Najczęściej były to odczyny i zmiany skórne w miejscu iniekcji, objawy grypopodobne, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takie jak limfopenia czy wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych. Pacjenci zgłaszali też pojedyncze przypadki bólu, sztywności mięśni, nasilonego *flashingu*, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, wypadania włosów czy reakcji alergicznych (tab. 3). W analizowanej populacji nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

OMÓWIENIE

Zestawienie pacjentów ośrodka według poszczególnych typów SM zbliżone jest do rozkładu znajdowanego w piśmiennictwie, choć zwraca uwagę relatywnie niski odsetek w grupie SPMS. Przyczyną tej dysproporcji jest zapewne przede wszystkim krótki czas od rejestracji preparatów dostępnych do leczenia PPMS oraz SPMS w warunkach polskiego programu lekowego.

Dla porównania w 2019 roku zespół autorów opublikował rozległą analizę obejmującą 4398 polskich pacjentów chorujących na SM – w opisanej populacji RRMS miało 66,5%, PPMS – 9,6%, a SPMS – 23,9% chorych (Brola *et al.*, 2019).

Według danych z analizy niemieckiej (na podstawie informacji z zakładów ubezpieczeń zdrowotnych) w roku 2010 spośród pacjentów dorosłych RRMS odnotowano u 73%,

PPMS u 8%, natomiast SPMS u 19% osób (Engelhard *et al.*, 2022).

W pracy dotyczącej jednego z tureckich ośrodków, mającego pod opieką 504 pacjentów, można znaleźć następujący rozkład poszczególnych postaci choroby – RRMS 77,2%, PPMS 8,9%, SPMS 13,9% (Souissi *et al.*, 2021).

Wśród omawianej populacji 75,5% osób było sprawnych lub miało niewielką niepełnosprawność – EDSS nie więcej niż 2,5 pkt. Średni wynik wykazuje tendencję wzrostową wraz z długością trwania choroby. Z uwagi na fakt, że niemal 2/3 pacjentów pozostaje pod opieką ośrodka poniżej dekady, w tym 1/3 poniżej 5 lat, a jedynie niespełna 10% grupy jest w obserwacji dłużej niż 15 lat, trudno porównywać omawianą kohortę pod kątem nasilenia niepełnosprawności z danymi długookresowymi dostępnymi w literaturze.

Jako przykład badania z dłuższym, kilkunastoletnim okresem obserwacji może posłużyć doniesienie Lublina i wsp. (2022). Autorzy przeanalizowali populację ponad 27 000 pacjentów rekrutowanych wyjściowo z minimalną niepełnosprawnością. Badanie wykazało, że w grupie kontrolnej leczonej placebo mniej więcej po 8,95 roku nastąpiło nasilenie trudności podczas chodu (EDSS 4 pkt), a po 18,48 roku konieczna była pomoc podczas chodzenia (EDSS 6 pkt). U pacjentów otrzymujących DMT moment osiągnięcia tych kamieni milowych uległ odroczeniu odpowiednio o 3,51 i 3,09 roku (Lublin *et al.*, 2022).

Inna analiza, obejmująca 31 394 wizyty lekarskie w kohorcie ponad 2000 chorych, wykazała, że średni czas do osiągnięcia EDSS 2, 3, 4, 5 oraz 6 wynosił odpowiednio 4,8, 15,1, 28,2, 31,2 oraz 32,4 roku (Zurawski *et al.*, 2019).

Ciekawy kontrast stanowi analiza islandzkiego zespołu, który analizował dane pacjentów obserwowanych przez 50 lat (1950–1999), w czasach, gdy nie było dostępne DMT. Po 30 latach od rozpoznania 52% chorych utrzymywało niewielką lub umiarkowaną niepełnosprawność – EDSS $\leq 3,5$ (Benediktz *et al.*, 2002).

Coraz częściej poruszane jest zagadnienie tak zwanego wypalonego SM – dane z literatury wskazują, że mniej więcej po 45.–55. roku życia u chorych z wieloletnim przebiegiem może dojść do wyciszenia aktywności choroby (Corboy *et al.*, 2023; Vollmer *et al.*, 2022). Rozległa metaanaliza zależności skuteczności terapii od wieku chorych (Weideman *et al.*, 2017) wykazała, że terapie wysokoaktywne są efektywniejsze od innego leczenia tylko na wczesnych stadiach SM. Modele sugerują, że około 53. roku życia leki te tracą swoją przewagę nad innymi preparatami.

Dla kontrastu w przypadku analizy z ośrodka w Nowym Jorku po decyzji o dyskontynuacji leczenia 32,9% wcześniej

stabilnych pacjentów doświadczyło postępu niepełnosprawności, bez wyraźnego związku z wiekiem i typem choroby (Jakimovski *et al.*, 2022).

W grupie pacjentów ośrodka obserwowano, że chorzy dłużej leczenia, a więc i statystycznie starsi niż pacjenci nowo diagnozowani, po latach terapii dalej wykazują aktywność, niejednokrotnie stanowiącą wskazanie do modyfikacji leczenia. Rozbieżności te mogą wynikać z odmienności dostępnych wcześniej możliwości terapeutycznych, m.in. mniejszej liczby dostępnych cząsteczek czy limitu czasowego pozostawania w terapii refundowanej. Praca włoskiego zespołu analizowała podobne zagadnienie, a dokładniej opóźnienie momentu osiągnięcia kamieni milowych EDSS w zależności od tego, w jakich latach rozpoczęto leczenie (Capra *et al.*, 2017). Stwierdzono, że wśród osób zdiagnozowanych w latach 1980–2000 odsetek pacjentów osiągających EDSS 6 pkt nie różnił się istotnie, z kolei w grupie pacjentów zdiagnozowanych w latach 2001–2005 i 2006–2010 roku okazał się niższy odpowiednio o 37% i 46%. Być może obecnie leczona młodsza część populacji chorych w przyszłości będzie mogła faktycznie odnieść korzyść z deeskalacji terapii po okresie efektywnego leczenia na początkowym etapie schorzenia.

W naszym ośrodku status NEDA-3 w ostatnim roku osiągnęło 78,2% pacjentów, a brak jakiegokolwiek aktywności choroby utrzymujący się od momentu wdrożenia pierwszej terapii stwierdzono u 41,9% pacjentów. Blisko połowa (48,9%) chorych pozostaje w pierwszej wybranej DMT. Zaobserwowano, że 71,2% pacjentów kontynuuje leczenie preparatami o niskiej/umiarkowanej skuteczności – część rozpoczęła taką terapię za czasu popularności modelu eskalacyjnego lub wybrane preparaty były wówczas jedną z nielicznych dostępnych opcji. Wobec dobrej tolerancji leczenia, a przede wszystkim zatrzymania aktywności SM, nie było wskazań do zmiany na inne preparaty. U niektórych chorych włączanych do programu w ostatnich latach cząsteczki o umiarkowanej skuteczności pozostają preferowaną opcją pierwszego wyboru.

Wobec coraz liczniejszych danych sugerujących wyższość HET poddano analizie różnice w przebiegu terapii w grupie pacjentów z RRMS leczonych poniżej 5 lat, u których cząsteczki te można było zastosować od początku lub na drodze eskalacji na wczesnym etapie leczenia. Preparaty o wysokiej aktywności zostały wdrożone w ostatnim czasie jako pierwsza DMT u 10,8% osób z omawianej grupy chorych z RRMS (3,9% całej populacji z RRMS), u 15% stanowiły wybór przy modyfikacji leczenia. Okres obserwacji tych osób w ośrodku wynosi średnio 1,15 roku. Zaobserwowano, że pacjenci, którzy rozpoczęli terapię HET bądź stosowali ją w drodze eskalacji w okresie do 5 lat, nie wymagali modyfikacji leczenia, podczas gdy zmiana preparatu była konieczna u niespełna 1/4 chorych rozpoczynających leczenie od preparatów o umiarkowanej skuteczności. Spośród pacjentów pozostających w dłuższej terapii u 19,5% chorych z RRMS (uwzględniając osoby z PPMS i SPMS – 14,5%) otrzymujących cząsteczki wysokoskuteczne obserwowano cechy aktyw-

ności choroby, podczas gdy w całej kohorcie z ponad 5-letnią obserwacją aktywność wykazywało 61,8% badanych.

Przedstawione wyniki sugerują korzystny przebieg i wysoką skuteczność terapii HET. Jednakże rozpatrując wyniki dotyczące grup leczonych poniżej i powyżej 5 lat, należy mieć na uwadze, że populacja pacjentów z RRMS pozostająca w leczeniu powyżej 5 lat jest niemal dwukrotnie większa (217 vs 120 osób) i bardziej zróżnicowana. Ponadto na przebieg choroby u dłużej obserwowanych chorych wpływać mogła istotnie mniejsza dostępność DMT w przeszłości, w tym ograniczenia czasowe refundacji czy odroczenie ostatecznego postawienia diagnozy SM, w związku z modyfikacją kryteriów rozpoznania. Jest to też grupa z wywiadem liczniejszych zmian terapii oraz statystycznie starsza. Wobec tych rozbieżności obecnie w pełni zobiektywizowana ocena porównawcza różnych podejść terapeutycznych w warunkach danego ośrodka wydaje się niemiarodajna. Krótki okres obserwacji aktualnie utrudnia wyciąganie wniosków na temat potencjalnych działań i zdarzeń niepożądanych. Ponowna ocena populacji po okresie dłuższej ekspozycji na terapię HET, w tym większa reprezentacja grupy stosującej je od momentu rozpoczęcia leczenia, umożliwi zapewne wyciąganie dalszych konkluzji i może stanowić obszar przyszłych analiz.

Doniesień z innych ośrodków, wskazujących na przewagę skuteczności HET, dostarcza retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru MSBase oraz rejestru szwedzkiego. Analizie pod kątem wpływu wczesnego (0–2 lata) i późnego (4–6 lat) wdrażania HET na stopień niepełnosprawności po 6–10 latach od rozpoznania SM zostały poddane 544 historie chorób. Po 6 latach średni wynik EDSS wynosił 2,2 dla grupy leczonej wcześniej oraz 2,9 w grupie leczonej później. Po 10 latach różnica między grupami była jeszcze bardziej istotna, z EDSS wynoszącym odpowiednio 2,3 i 3,5 (He *et al.*, 2020).

Ciekawych danych dostarcza kolejna analiza szwedzkiej populacji, dotycząca 7331 pacjentów z RRMS, zdiagnozowanych między 1995 a 2010 rokiem, obserwowanych pod kątem postępu niepełnosprawności w średnim okresie 8,5 roku. Uwzględniając płeć, liczbę wizyt w klinice, opóźnienie diagnostyczne i wiek zachorowania, odnotowano zmniejszenie ryzyka osiągnięcia EDSS 3,0 o 3% na rok kalendarzowy. Ryzyko było niższe odpowiednio o 6% dla osiągnięcia EDSS 4,0 oraz 7% dla EDSS 6,0. Dla pacjentów z postępującym przebiegiem nie odnotowano istotnego spadkowego trendu, co wynikać mogło z ówczesnego braku dostępności leku zarejestrowanego dla tej postaci (Beiki *et al.*, 2019).

Zmniejszenie na przestrzeni lat ryzyka osiągnięcia kolejnych kamieni milowych w zakresie niepełnosprawności stanowi odzwierciedlenie sukcesywnie wprowadzanych pozytywnych zmian w zakresie możliwości i wytycznych prowadzenia terapii. Jest wynikiem nie tylko wdrażania wczesnej HET, ale także większej czułości diagnostycznej i łatwiejszej dostępności programów lekowych.

Kolejnym punktem analizy była ocena pod kątem bezpieczeństwa stosowanych preparatów. Wśród sytuacji wymagających

modyfikacji leczenia 71 przypadków zmian wynikało z ADRs – dotyczyło to 16,4% populacji. Dominowały odczyny skórne po iniekcjach, objawy grypopodobne czy nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Podobne obserwacje poczyniono w badaniu dotyczącym włoskiej grupy chorych, w którym zebrano dane z 13 880 raportów z lat 2002–2020 – najczęściej zgłaszanymi ADRs były odczyny w miejscu podania (47,3%), następnie zaburzenia nerwowe (22,3%), skórne (19,9%) i odchylenia w badaniach krwi (15,7%) (Barbieri *et al.*, 2022).

Autorzy analizujący dane grupy 190 tureckich pacjentów przyjmujących preparaty doustne stwierdzili, że 32% pacjentów zgłaszało przynajmniej jedno ADR, ale incydenty te były przyczyną dyskontynuacji terapii w 10,3% przypadków (Vural *et al.*, 2023).

WNIOSKI

SM bywa nazywane przypadłością o stu obliczach – w wielu jednostkach chorobowych obserwuje się tak heterogenną grupę pacjentów. Spotykamy przypadki o agresywnym przebiegu, nieuzyskujące stabilizacji stanu neurologicznego niezależnie od licznych prób terapii, z drugiej strony pozostaje grono osób z brakiem aktywności choroby w wieloletniej obserwacji, stosujących leki określane do niedawna mianem preparatów o niskiej/umiarkowanej skuteczności. Dowiedziono ponad wszelką wątpliwość, że leczenie należy wdrożyć jak najszybciej po postawieniu diagnozy (Chalmer *et al.*, 2018), a autorzy kolejnych modyfikacji kryteriów McDonalda dążą do ich łagodzenia, pozwalając szybciej rozpoznać SM (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2021; Thompson *et al.*, 2018). Rozpoczynanie leczenia od HET, które uchodzi dziś za standard (Schmierer *et al.*, 2021), jest niewątpliwie wskazane w przypadku pacjentów o istotnej aktywności choroby, z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (Briggs *et al.*, 2019; Tintore *et al.*, 2015). Obecnie intensywnie poszukuje się coraz bardziej precyzyjnych, wymiernych czynników predykcyjnych, takich jak standaryzacja oznaczenia neurofilamentów czy możliwe wykorzystanie mikroRNA (Kwinta *et al.*, 2022; Selmaj *et al.*, 2022). Tymczasem decydując o wyborze leku, należy kierować się nie tylko dostępnymi sugestiami rokowniczymi, ale także planami i preferencjami pacjenta, jego chorobami przewlekłymi, rozpatrując bilans korzyści i ryzyka potencjalnych działań niepożądanych stosowania wybranych cząsteczek (Kulakowska *et al.*, 2023). Krótki okres obserwacji w ośrodku pacjentów rozpoczynających leczenie HET utrudnia wyciąganie obiektywnych wniosków na tym etapie, jednak dotychczasowe dane potwierdzają wysoki efekt terapeutyczny i dobrą tolerancję tych cząsteczek. W niniejszej pracy wskazano jednocześnie, że większość pacjentów uzyskała pełną kontrolę schorzenia na terapiach o umiarkowanej skuteczności i pozostaje w dobrym stanie. Warto więc przy rozpoznaniu SM wyłączać z populacji te osoby, dla których korzystniejszym wyborem może być wdrożenie preparatu z tej grupy. Zmieniający się krajobraz terapii pozwala na coraz

efektywniejsze i zindywidualizowane leczenie pacjentów z SM, dając większości z nich możliwość aktywnego życia, bez odczuwalnego wpływu tej choroby, niegdyś nieuchronnie prowadzącej do niepełności.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji orazścić sobie prawo do publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu: OFS.

Piśmiennictwo

- Adamczyk-Sowa M, Kalinowska A, Siger M *et al.*: Diagnostyka stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2021; 17: 149–164.
- Barbieri MA, Sorbara EE, Battaglia A *et al.*: Adverse drug reactions with drugs used in multiple sclerosis: an analysis from the Italian pharmacovigilance database. *Front Pharmacol* 2022; 13: 808370.
- Beiki O, Frumento P, Bottai M *et al.*: Changes in the risk of reaching multiple sclerosis disability milestones in recent decades: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *JAMA Neurol* 2019; 76: 665–671.
- Benedikz J, Stefánsson M, Guomundsson J *et al.*: The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 208–210.
- Briggs FBS, Thompson NR, Conway DS: Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 9–16.
- Brola W, Sobolewski P, Żak M *et al.*: Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 33: 33–38.
- Capra R, Cordioli C, Rasia S *et al.*: Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017; 23: 1757–1761.
- Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M *et al.*: Danish Multiple Sclerosis Group: Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol* 2018; 25: 1262–e110.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P: Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347–1356.
- Corboyr JR, Fox RJ, Kister I *et al.*: DISCOMS investigators: Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 568–577.
- Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S *et al.*: Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103326.
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N *et al.*: Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 23–30.
- Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK *et al.*: High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2022; 36: 1285–1299.
- Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S *et al.*: Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 1: CD011381.
- He A, Merkel B, Brown JW *et al.*: MSBase study group: Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307–316.

- Jakimovski D, Kavak KS, Vaughn CB et al.: New York State Multiple Sclerosis Consortium (NYSMSC): Discontinuation of disease modifying therapies is associated with disability progression regardless of prior stable disease and age. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103406.
- Kuśkowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A et al.: Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19: 163–189.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Kwinta R, Marciniak D, Nowak-Kiczmer M et al.: Neurofilament lekkie w stwardnieniu rozsianym. *Pol Przegl Neurol* 2022; 18: 103–109.
- Li H, Hu F, Zhang Y et al.: Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267: 3489–3498.
- Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H et al.: How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022; 145: 3147–3161.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.
- Schmierer K, Sørensen PS, Baker D: Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol* 2021; 34: 286–294.
- Selmaj KW, Mycko MP, Furlan R et al.: Fluid phase biomarkers in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2022; 35: 286–292.
- Souissi A, Mrabet S, Nasri A et al.: Clinical predictors of disease progression in a cohort of Tunisian progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103232.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Tintore M, Rovira À, Río J et al.: Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 1863–1874.
- Vollmer BL, Wolf AB, Sillau S et al.: Evolution of disease modifying therapy benefits and risks: an argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2022; 12: 799138.
- Vural E, Engin E, Sünter G et al.: Real-life outcomes for oral disease-modifying treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: adherence and adverse event profiles from Marmara University. *Turk J Med Sci* 2023; 53: 771–779.
- 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.
- Zurawski J, Glanz BI, Chua A et al.: Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 98–103.