

Оптимізація лікування розсіяного склерозу: Рекомендації Канадської робочої групи з РС

Mark S. Freedman (MSF), Virginia Devonshire (VD), Pierre Duquette (PD), Paul S. Giacomini (PSG), Fabrizio Giuliani (FG), Michael C. Levin (MCL), Xavier Montalban (XM), Sarah A. Morrow (SAM), Jiwon Oh (JO), Dalia Rotstein (DR), E. Ann Yeh (EAY) від імені Канадської робочої групи з РС (Canadian MS Working Group)

Анотація Канадська робоча група з розсіяного склерозу оновила свої рекомендації з оптимізації лікування (РОЛ) щодо оптимального використання хворобомодифікувальних препаратів для пацієнтів з усіма формами розсіяного склерозу (РС). Рекомендації містять вказівки стосовно початку ефективного лікування на ранніх стадіях захворювання, моніторингу відповіді на терапію та зміну терапії або перехід на іншу терапію для оптимізації контролю над захворюванням. Поточні РОЛ також стосуються лікування РС з дебютом у дитинстві, прогресивного РС, а також виявлення та лікування агресивних форм захворювання. Нові методи лікування пропонують підвищену ефективність, але також мають потенційні проблеми безпеки, які повинні бути належно збалансовані, особливо під час розгляду послідовності лікування. У цій оновленій версії було додано інформацію щодо ведення вагітності, майбутнього потенціалу біомаркерів та розгляду того, коли може бути доцільно припинити терапію. Ці РОЛ призначені для використання та інтерпретації всіма неврологами, що особливо цікавляться лікуванням РС.

Ключові слова: РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ, ТЕРАПІЯ, Рекомендації, Оптимізація лікування, Послідовність

doi:[10.1017/cjn.2020.66](https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66)

Can J Neurol Sci. 2020; 47: 437–455

Вступ

Значних успіхів було досягнуто в діагностиці та лікуванні розсіяного склерозу (РС) після того, як Канадська робоча група з розсіяного склерозу (CMSWG) опублікувала рекомендації з оптимізації лікування (РОЛ) у 2013 році.¹ Переглянуті Критерії Макдональда 2017 р. полегшили здійснення ранішої точної діагностики РС;² було запропоновано нову фенотипну класифікацію прогресивного РС (ПРС);³ дослідження надали інформацію про РС із дебютом у дитинстві (РСДД); дедалі більше пацієнтоорієнтований підхід підвищив поінформованість про нейропсихіатричні та когнітивні впливи РС на елементарні дії із самообслуговування; крім того, з'являються нові біомаркери активності захворювання й відповіді на терапію, які

які зробили терапевтичний ландшафт складнішим, але також надали клініцистам і пацієнтам безліч варіантів лікування РС протягом усього перебігу захворювання. Протягом останніх 6 років

можуть визначати ухвалення рішень щодо лікування у майбутньому.

Особливе значення для оптимізації лікування має розроблення нових хворобомодифікувальних препаратів (ХМП),

Від Університету Оттави та Науково-дослідного інституту лікарні Оттави, Оттава, Онтаріо, Канада (MSF); Університету Британської Колумбії, Ванкувер, Британська Колумбія, Канада (VD); Лікарняного центру Університету Монреалю, Монреаль, Квебек, Канада (PD); Монреальського неврологічного інституту та лікарні, Монреаль, Квебек, Канада (PSG); Університету Альберти, Едмонтон, Альберта, Канада (FG); Університету Саскачевану, Саскатун, Саскачеван, Канада (MCL); Лікарні Св. Майкла, Торонто, Онтаріо, Канада (XM, JO, DR); Лондонського центру медичних наук, Лондон, Онтаріо, Канада (SAM); та Лікарні для хворих дітей, Торонто, Онтаріо, Канада (EAY)

Отримано в редакції: 15 листопада 2019 р. Подано після доопрацювання: 19 лютого 2020 р. Взято до публікації: 29 березня 2020 р.
Для кореспонденції: Mark S. Freedman, HBSc MSc MD CSPQ FANA FAAN FRCPC, Professor of Medicine (Neurology), Ottawa, Ontario, Canada. Ел. пошта: mfreedman@toh.ca

було схвалено три пероральні препарати (терифлуномід, диметилфумарат і кладрибін) та два інфузійні препарати моноклональних антитіл (MAb) (алемтузумаб та окрелізумаб) для лікування рецидивного РС (РРС). Крім того, три ХМП нещодавно були схвалені в деяких країнах/регіонах для лікування РРС: окрелізумаб для лікування первинно-прогресивного РС (ППРС) і сипонімод та кладрибін (у США) для лікування активної форми вторинно-прогресивного РС (ВПРС).

Дедалі більша складність ухвалення рішень про лікування спонукала CMSWG оновити свої РОЛ, щоб допомогти клініцистам у їхньому веденні пацієнтів з РС.

Загальні цілі цієї статті полягають у тому, щоб розглянути нові аспекти діагностики РС, обговорити клінічні аспекти, що є важливими на початку терапії та під час планування курсу лікування, оновити рекомендації щодо визначення субоптимальної відповіді та розглянути питання безпеки. Є надія, що ці рекомендації допоможуть клініцистам визначити послідовність терапії для оптимізації відповіді на терапію протягом усього перебігу захворювання та проінформують уряди й відповідних держслужбовців про поточні потреби у доступі до лікарських засобів і медичних технологій.

Методологія

Канадська мережа клінік з лікування РС (CNMSC) знову запросила пана Mark S. Freedman (MSF) очолити CMSWG і підготувати оновлену версію своїх рекомендацій 2013 року.¹ CNMSC профінансувала проєкт коштом пожертв від кількох галузевих спонсорів (див. розділ «Розкриття інформації»), щоб компенсувати витрати на координатора засідання, місце проведення засідання та поїздки членів групи, а також допомогти окремим підгрупам у складанні їхніх рекомендацій за допомогою телеконференцій і вебінарів. Жоден член групи не отримав жодної винагороди чи гонорару за участь. CNMSC запросила членів зв'язатися з MSF з приводу долучення до CMSWG; потім MSF склав список і відібрав 10 керівників підгруп, які призначили ще 2 осіб у свої підгрупи. Мета полягала не в тому, щоб розробити формальну настанову з клінічної практики, що потребувало б іншого підходу та значної кількості доказів класу А, рівня І, яких загалом не вистачає для багатьох спірних моментів, що обговорюються тут. Радше завдання кожної підгрупи полягало в тому, щоб розглянути ключові питання, що стосуються оптимізації лікування в клінічній практиці, відповідно до наявної доказової бази та інтерпретованої, але експертної думки. Включені члени повинні були погодитися приділити час і зусилля, необхідні для огляду літератури та обговорення, а також для відвідування одноденного засідання, проведеного під час засідання Канадської федерації неврологічних наук у Монреалі у червні 2019 року. 10 підгруп (у дужках зазначено скорочені імена керівників груп, утворені з перших літер імен та прізвищ) були такими: діагностика (XM); Початок лікування – рецидивний розсіяний склероз (FG); Початок лікування – Прогресивний розсіяний склероз (MCL); Оцінка відповіді на терапію – Рецидиви та прогресування (DR); Оцінка відповіді на терапію – MPT (JO); Оцінка відповіді на терапію – Когнітивні функції (SAM); Послідовність лікування (PSG); Розсіяний склероз у дітей (EAY); Безпека (PD); та Інші важливі питання (VD). Підгрупи обговорили та направили свої рекомендації протягом 6 місяців, що закінчилися у травні 2019 року, після чого результати їхніх обговорень були поширені серед усіх членів у межах підготовки до одноденного обговорення та підсумкового засідання. У червні 2019 року всі члени CMSWG були запрошені на засідання в Монреалі, Квебек, для обговорення рекомендацій підгруп і досягнення консенсусу щодо кожної рекомендації. Заяви, підготовлені підгрупами, докладно обговорювалися та модифікувалися доти, доки не було досягнуто повного схвалення з мінімальними чи відсутніми побоюваннями щодо кожної заяви. У цьому документі узагальнено ці узгоджені РОЛ для РС.

Діагностика РС

Рекомендація 1: Для діагностики РМС та ППРС рекомендується використовувати Критерії Макдональда 2017 р.² Критерії Макдональда потрібно застосовувати тільки до пацієнтів з клінічними проявами, які вважаються дуже підозрілими щодо демієлінізації ЦНС після виключення розумних альтернативних діагнозів.

Швидка й точна діагностика необхідна для раннього початку лікування, що, як було показано, пов'язаний з кращими результатами у пацієнтів з їхнім першим нападом РС або клінічно ізольованим синдромом (КІС) та РРС.^{4,5} Використання Критеріїв Макдональда 2017 р. дозволяє діагностувати РРС у більшій кількості пацієнтів з першим нападом на вихідному рівні з більшою чутливістю, але з меншою специфічністю.⁶ Основною проблемою Міжнародної групи експертів (ІР), яка розробляла Критерії Макдональда, була помилкова діагностика РС, особливо у пацієнтів з неспецифічними неврологічними симптомами та атиповими результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ).^{2,7} З цієї причини ІР рекомендувала використовувати аналіз спинномозкової рідини (СМР), щоб допомогти виключити інші захворювання, які можуть імітувати РС, якщо є нетипові результати або діагностична невизначеність. Класична ознака — СМР-специфічні олігоклональні смуги (ОКС), які демонструють наявність запального процесу в ЦНС, — сьогодні визнано результатом тривалої інтратекальної стимуляції вироблення імуноглобулінів (Іг) й, отже, може замінити інші вимоги в діагностичному критерії «дисемінації у часі».

Відповідно, CMSWG рекомендує передусім застосовувати Критерії Макдональда тільки до пацієнтів з клінічними проявами, які вважаються дуже підозрілими щодо демієлінізації ЦНС, і щоб результати МРТ або СМР завжди інтерпретувалися клініцистами, які мають досвід лікування РС, за винятком розумних альтернативних діагнозів. МРТ потрібно провести якнайшвидше, в ідеалі протягом 1 тижня після початкового звернення пацієнта.⁸ Для МРТ пацієнтам з першим клінічним нападом рекомендується використання контрастної речовини гадолінію (Gd). Це може полегшити ранішу діагностику РС, демонструючи нові (контрастовані гадолінієм) і старіші вогнища, тим самим задовольняючи вимоги для демонстрації «дисемінації в часі», й допоможе виключити інші захворювання, не пов'язані з РС. Вогнища кори головного мозку можна використовувати для демонстрації «дисемінації в просторі», але їх важко ідентифікувати з допомогою звичайних послідовностей МРТ, використовуваних у клінічній практиці.

Варто зазначити, що з'являються нові методи МРТ (наприклад, метод візуалізації зображень, зважених за магнітною сприйнятливістю, включаючи «ознаку центральної вени»⁹), які можуть ще більше підвищити специфічність наявних критеріїв, дозволяючи диференціювати ураження білої речовини, які з більшою ймовірністю можуть бути бляшками типу РС.

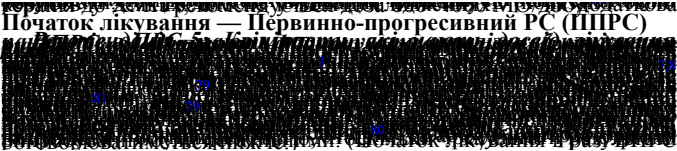
Дослідницька мережа «Магнітно-резонансна томографія при розсіяному склерозі» запропонувала включити параклінічні ознаки ураження зорового нерва (МРТ, зорові викликані потенціали або оптичну когерентну томографію [ОКТ]) для задоволення критерію щодо дисемінації в просторі.¹⁰ Хоча наразі це не рекомендовано,² виявлення безсимптомного ураження зорового нерва у пацієнтів із невритом зорового нерва може бути актуальним як допоміжний доказ в окремих випадках. Двобічний неврит зорового нерва і погане відновлення після нападів можуть більше наводити на роздуми про розлад спектра оптикомієліту або захворювання, пов'язане з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG).

Дослідження СМР корисні для виявлення атипових результатів (наприклад, значно підвищена концентрація білка, плеоцитоз > 50 клітин/мкл або наявність нейтрофілів, еозинофілів та атипових клітин), які передбачають альтернативний діагноз.¹¹

Таблиця 1: Демографічні та клініко-радіологічні фактори, які можуть бути пов'язані з гіршим прогнозом у пацієнтів з РС під час встановлення діагнозу

Демографічні фактори	Клініко-радіологічні фактори
Вік >40 років Чоловіча стать Несвропеїдна расова приналежність Супутні захворювання	Частота рецидивів Ступінь тяжкості рецидивів >1 помірний або тяжкий напад - Пацієнт потребує кортикостероїдів/госпіталізації - Серйозний вплив на елементарні дії із самообслуговування - Уражена >1 функціональна система - Тяжке ураження моторики / мозочка / стовбура головного мозку Відновлення після рецидиву - Неповне відновлення MRT - Нові контрастовані гадолінієм (Gd) вогнища під час T1- або T2-зваженої візуалізації - Зміни об'єму вогнища ураження під час візуалізації T2 - Ураження спинного мозку - Атрофія головного мозку

нейродегенерації, таких як рівень легких ланцюгів нейрофіламентів у СМР або сироватці, рівень гліального фібрилярного кислого білка в СМР та товщина шару нервових волокон сітківки на ОКТ.⁵⁹ Хоча на сьогодні результати багатообіцяльні, передчасно рекомендувати аналізи на біомаркери як критерієм для ухвалення клінічних рішень.^{60,61}



Оцінка відповіді на терапію

Рецидиви

Рекомендація 6: Терапевтичну відповідь потрібно оцінювати на ранній стадії у пацієнтів з РРС, щоб визначити користь терапії протягом перших 2 років після початку використання ХМП. Після цього відповідь на терапію потрібно постійно оцінювати через регулярні проміжки часу. Оцінка ефективності повинна ґрунтуватись на як мінімум двох часових точках з використанням клінічних і рентгенологічних результатів. Рекомендується змінювати лікування у перші 2 роки, якщо є явні ознаки субоптимальної відповіді.

Таблиця 2: Рекомендовані критерії зміни терапії в разі РРС. Зміна ХМП показана пацієнтам, які відповідають будь-якому зі значних критеріїв.

	Незначні критерії	Значні критерії
Частота рецидивів	Один рецидив у перші 2 роки лікування	≥2 рецидивів у перший рік лікування
Ступінь тяжкості	• Легкий • Відсутність функціональних порушень (навчання, робота, елементарні дії із самообслуговування тощо) • Відсутність ураження моторики/мозочка/стовбур а мозку/сфінктера	• Помірний і тяжкий • Функціональні порушення • Ураження моторики/мозочка стовбура мозку/сфінктера
Відновлення	• Повне відновлення за 6 місяців • Відсутність функціональних порушень • Зміна оцінки за шкалою EDSS < 1 бал за 6 місяців	• Неповне відновлення • Функціональні порушення • Зміна оцінки за шкалою EDSS > 1 бал за 6 місяців*
MPT	• Одне нове вогнище	• ≥3 нових вогнищ під час лікування**

* >1 вогнище спинного мозку може бути значним фактором.

** >1 вогнище спинного мозку може бути значним фактором.

Ті самі критерії застосовні для зміни терапії під час 2-10 років лікування, хоча докази того, що рецидиви під час лікування

Вопросы к семинару: Почему не все люди являются инноваторами? Почему инноваторы не всегда являются лидерами? Почему инноваторы не всегда являются предпринимателями? Почему инноваторы не всегда являются предпринимателями? Почему инноваторы не всегда являются предпринимателями?

Year	2015	2016	2017	2018	2019
Revenue	100	100	100	100	100
Expenses	95	95	95	95	95
Profit	5	5	5	5	5

Попередня версія РОЛ включала прогресування інвалідності як один із заходів для визначення рівня занепокоєння.¹ Однак залишкова інвалідність після рецидиву, найімовірніше, означає непевне відновлення після рецидиву, а не істинне, незворотнє прогресування захворювання, що виникає внаслідок кумулятивної нейродегенерації та втрати аксонів. Отже, функціональне порушення або зміна оцінки за шкалою EDSS >1 бал за 6 місяців класифікується як серйозна проблема; рекомендується оптимізація лікування (таблиця 2). Погіршення оцінки за шкалою EDSS за відсутності рецидивів у принципі вказує на те, що пацієнт знаходиться у фазі ВППС (див. нижче), але нещодавно було документально підтверджено, що прогресування, незалежне від активності рецидиву, переважає в разі РРРС, що стирає різницю між РРРС та ВППС.¹²

Під час хворобомодифікувальної терапії МРТ головного мозку/шийного відділу хребта найчастіше використовують для встановлення нового вихідного рівня після початку лікування, виявлення клінічно безсимптомної проривної активності захворювання, спостереження за прогресивною мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ) та повторної оцінки пацієнтів з новим клінічним погіршенням.¹¹³ Оптимальний час проведення МРТ залежить від часу досягнення максимального клінічного ефекту від ХМП (таблиця 3) та рівня активності захворювання у пацієнта.¹¹³ Потрібно використовувати стандартизований протокол МРТ для візуалізації головного мозку/шийного відділу хребта, який відповідає прийнятим мінімальним специфікаціям. Якщо це можливо, одні й ті самі МРТ-апарати та послідовності повинні використовуватися для послідовних МРТ, щоб звести до мінімуму міжекспертну варіабельність у виявленні вогнищ та зміні об'єму вогнища ураження.¹¹³

Візуалізація спинного мозку може виявити безсимптомні вогнища в спинному мозку, які можуть виникати у деяких пацієнтів без клінічних симптомів

Вимірювання атрофії головного або спинного мозку стає важливим показником тяжкості захворювання,¹²⁰ значна частота атрофії головного мозку ($>0,9\text{--}1,2\%/рік$) може мати прогностичне значення й викликати клінічну тривогу.^{121,122} Однак низка технічних проблем перешкоджає її рутинному використанню в клінічній практиці, включаючи відсутність стандартизації отримання знімків, вимоги до обробки після отримання знімків та відсутність стандартизації інтерпретації.

MPT потрібно проводити щорічно під час перших кілька років лікування; частота MPT після цього залишається на розсуд лікаря та залежить від клінічних обставин. Частіші MPT виправдані в разі підозри на високоактивне захворювання, під час подальшого спостереження за пацієнтами, які отримують ефективніші ХМП, для моніторингу ПМЛ та для забезпечення відсутності ПМЛ перед зміною терапії. Менш часті MPT необхідні пацієнтам, які залишалися клінічно стабільними протягом кількох років, але рекомендується періодично виконувати MPT, щоб скерувати подальше лікування (через втрату старіших знімків, зміну MPT-апарата чи переміщення пацієнта).

Рекомендація 9. Нові/збільшені вогнища на T2-зв'язаній MPT під час використання ХМП корелюють з новими рецидивами та прогресуванням клінічної інвалідності з часом. Виявлення ≥ 3 нових/збільшених вогнищ під час використання ХМП вважається субоптимальною відповіддю; в таких випадках рекомендується змінити лікування (таблиця 2).

MPT — це найчутливіший метод для виявлення поточного запалення ЦНС, який дає гарне уявлення про субоптимальну терапевтичну відповідь.^{95,98,99} У кількох дослідженнях повідомлялося, що наявність ≥ 3 нових/збільшених вогнищ у перший рік терапії є прогностичною ознакою погіршення оцінок за шкалою EDSS протягом тривалого подальшого спостереження.^{95,123} Відповідно наявність ≥ 3 нових вогнищ під час лікування є значним критерієм (таблиця 2). Проте будь-які ознаки поточної активності захворювання в пролікованого пацієнта викликають занепокоєння; наявність меншої кількості нових/збільшених вогнищ під час T2 візуалізації, як і раніше, вимагає ранньої переоцінки, особливо якщо вони супроводжуються рецидивом. Було показано, що тягар вогнищ під час T2 візуалізації у перші 5 років сильніше корелює з атрофією головного мозку.¹²⁴ Прогностична цінність вогнищ на MPT, імовірно, знижується на пізнішому етапі перебігу захворювання, оскільки вогнищева запальна активність стає менш значущою для клінічних результатів. Кількість нових безсимптомних вогнищ в спинному мозку, які потребують зміни лікування, не відома. Проте навіть одиничне нове вогнище в спинному мозку може бути серйозною проблемою, оскільки дослідження показали, що ураження спинного мозку пов'язані з погіршенням клінічних результатів.^{125,126}

Пізнання

Рекомендація 10. Когнітивні функції потрібно перевіряти регулярно і як частину загальної оцінки функціональних змін виявлення активності захворювання, відновлення після рецидиву чи відповіді на терапію. Тест на зіставлення символів і цифр (SDMT) є найпростішим методом скринінгу когнітивних порушень і виявлення

Когнітивну дисфункцію виявляють у разі всіх фенотипів РС, включаючи навіть РС і КІС, водночас найчастіше страждають такі домени, як швидкість оброблення інформації, виконавчі функції, швидкість мовлення та пам'ять.¹²⁷ Порушення когнітивних функцій значно впливає на повсякденне функціонування пацієнтів, зайнятість/освіту, вміння водити машину та якість життя.^{128–130}

CMSWG рекомендує проводити вихідну когнітивну оцінку у всіх пацієнтів із РС відповідно до рекомендацій Консорціуму центрів з розсіяного склерозу та Міжнародного товариства когнітивних функцій у разі розсіяного склерозу.¹³¹ Хоча було запропоновано щорічне когнітивне тестування¹³¹, рекомендовано проводити оцінювання рідше (кожні 2–3 роки), щоб мінімізувати практичний ефект.¹³² Оцінювання потрібно проводити в періоди клінічної стабільності з поправкою на вік¹³³, щоб оцінити зміни в когнітивних функціях і перевірити на наявність когнітивних порушень. Короткий міжнародний когнітивний тест при розсіяному склерозі (BICAMS) ідеально підходить для скринінгу когнітивних порушень. Іншим рекомендованим інструментом є SDMT, який може бути проведений швидко (< 5 хвилин) і має високу чутливість і надійність.¹³⁴ Когнітивні зміни часто супроводжують рецидиви та активність на MPT, тому додаткове тестування за допомогою SDMT може бути показане як частина оцінки рецидивів або відновлення або для оцінки відповіді на лікування. Важливо відзначити, що інші симптоми РС, включаючи втомлюваність, розлади настрою та тривога, біль, порушення сну та патологічний сміх і плач, а також деякі лікарські засоби (включаючи канабіс) впливають на когнітивні функції та/або результати когнітивних тестів. Після того як ці умови будуть усунені, може знадобитися раніша оцінка SDMT. Зміна оцінки SDMT на ≥ 4 бали протягом 2–3 років вважається клінічно значущою,¹³² особливо коли вона відбувається у поєднанні з погіршенням нейрокогнітивних симптомів і може вказувати на рецидив запальної активності, інфекцію та/або відсутність прихильності до терапії. Рекомендується термінове обстеження, зокрема MPT. Якщо виявлено когнітивні порушення й немає чіткого пояснення (наприклад, вживання канабісу), може бути виправдано направлення на ширше нейропсихологічне обстеження та обговорення потенційних причинних факторів. Під час обговорення переваг і ризиків різних варіантів лікування пацієнта з когнітивними порушеннями здебільшого корисною є присутність члена сім'ї або особи, яка здійснює догляд.

У кількох дослідженнях було висловлено припущення, що ХМП можуть покращувати когнітивні функції або уповільнювати зниження когнітивних функцій,^{136–141} хоча незрозуміло, чи це пов'язано зі зниженням ураження на MPT, що спостерігаються під час застосування цих препаратів. Загальні доказові дані не пов'язують послідовно якийсь конкретний препарат з поліпшенням когнітивної функції та не підтримують зміну препаратів для поліпшення когнітивних функцій. Відповідно, хоча когнітивна функція є важливим аспектом лікування РС, нині недостатньо доказів, що підтверджують зміну ХМП лише з урахуванням когнітивних функцій. Однак, на вибір лікування можуть впливати когнітивні фактори, такі як простота дотримання певної схеми лікування або здатність усвідомлювати зміни, що вказують на ПМЛ. Наприклад, терапія з нижчим ризиком ПМЛ може бути виправданою, якщо пацієнт не може надійно контактувати зі своїм неврологом щодо нових симптомів, що вказують на ПМЛ, якщо пацієнт

Рекомендація 11. Очікується, що більшість пацієнтів з РРС потребують більше ніж один ХМП протягом курсу лікування, щоб контролювати своє захворювання та обмежити погіршення інвалідності. Ескалація до ефективнішої терапії зазвичай рекомендується для пролікованих пацієнтів, які відповідають значному критерію (таблиця 2). Під час визначення послідовності терапії клініцисти повинні усвідомлювати, що це може вплинути на майбутній вибір лікування. Перед початком лікування клініцист повинен розробити план послідовності використання лікарських засобів, щоб аспекти безпеки чи інші фактори не обмежували варіанти подальшого лікування та не затримували початок застосування наступного ХМП.

Після початку ХМП необхідно ретельне спостереження та раннє виявлення проривної активності захворювання з метою раннього переходу до ефективнішої терапії, якщо це необхідно. Клініцисти повинні розпізнавати наявність негативних прогностичних факторів (таблиця 1) та бути готовими діяти на ранній стадії, переходячи на ефективніший ХМП у цих осіб з підвищеним ризиком. Під час переходу рекомендується виконати МРТ нового вихідного рівня (див. рекомендацію 8). Клінічну відповідь потрібно оцінювати за 6–12 місяців після початку застосування ХМП, оскільки поточна активність захворювання пов'язана з несприятливими наслідками. Зв'язок між раннім загостренням захворювання і наростанням інвалідності найсильніший у перші 2 роки лікування, але залишається прогностичним протягом 5 років після початку лікування.^{97,99}

Ескалація до ефективнішої терапії зазвичай рекомендується для пролікованих пацієнтів, які відповідають значному критерію (таблиця 2), що вказує на проривну активність або тяжкість захворювання.¹⁴² Перевагу можна віддати ХМП з іншим механізмом дії. Латеральний перехід з однієї базової терапії (ін'єкційної або пероральної) на іншу може бути розглянутий у пацієнтів з поганою переносністю/дотриманням режиму лікування. Однак необхідність переходу дає клініцистам можливість посилити терапію для підвищення ефективності, що може бути бажаним, особливо у пацієнтів з негативними прогностичними факторами.

Існує кілька клінічних проблем щодо переведення пацієнтів з базової терапії на ефективніший ХМП. Зазвичай не потрібний період вимивання, тобто період перерви в лікуванні, що дозволяє лікарському засобу вивестися, а фізіологічним параметрам нормалізуватися. Результати аналізу крові (наприклад, кількість лімфоцитів, печінкові ферменти) мають бути в межах норми до початку наступного лікування. У разі припинення використання тифлуоміду для вимивання препарату використовується протокол активної елімінації. Спостереження за ПМЛ рекомендується пацієнтам, які переходять з ХМП з відомим ризиком ПМЛ (диметилфумарат, фінголімод, наталізумаб та окрелізумаб). Люмбальну пункцію можна розглянути для виключення вірусу Джона Каннінгема (JC-вірус) у СМР, особливо в разі переходу з одного з цих препаратів на потужний імуносупресивний препарат, такий як кладрибін або алетмузумаб.

На сьогодні немає досліджень фази III, які порівнюють ефективніші методи лікування. Отже, вибір ефективнішого препарату залежить від ступеня тяжкості поточної активності захворювання, а також від відносних переваг і ризиків терапії з погляду клініциста й пацієнта. Доступні два підходи до лікування: безперервна імунотерапія (наталізумаб, фінголімод та окрелізумаб) та переривчаста імунотерапія з відновленням імунітету (кладрибін та алетмузумаб), причому обидва підходи пов'язані з дещо унікальним профілем ризику.

Наталізумаб, який блокує міграцію імунних клітин у ЦНС, часто використовується як рятувальна терапія у пацієнтів з агресивною формою РС через його високу ефективність і швидкий початок дії. Як правило, його можна використовувати до 18 місяців незалежно від статусу антитіл до JC-вірусу або індексу антитіл до JC-вірусу. Після цього використання цього препарату можна підтримувати у пацієнтів з антитілами до JC-вірусу, з ретельним контролем серологічного статусу JC-вірусу кожні 3–6 місяців та клінічним/МРТ спостереженням щодо ПМЛ. Пацієнти з антитілами до JC-вірусу можуть продовжувати лікування наталізумабом до 24 місяців, якщо значення індексу антитіл до JC-вірусу < 0,9, але рекомендується бути обережними, якщо лікування триває понад 24 місяці. Якщо лікування буде продовжено, важливо вказати у клінічних нотатках, що пацієнт визнає наростаючий ризик ПМЛ у разі кумулятивного застосування лікарських засобів і погодився на ретельне клінічне/МРТ спостереження. Пацієнтів з антитілами до JC-вірусу, які приймають наталізумаб > 2 років, зазвичай переводять на інший ХМП, в ідеалі під час стабілізації захворювання. Збільшений інтервал дозування (300 мг кожні 6–8 тижнів) наталізумабу було запропоновано як засіб можливого зниження ризику ПМЛ; досі про випадки ПМЛ повідомлялося і разі тривалого інтервалу дозування¹⁴⁴, тому пацієнти повинні бути повністю поінформовані про ризик ПМЛ. Усім пацієнтам знадобиться проведення скринінгової МРТ під час припинення використання наталізумабу; можна розглянути можливість проведення люмбальної пункції для виявлення ДНК JC-вірусу в СМР. Ризик реактивації захворювання після скасування наталізумабу може бути дещо знижений, якщо перехід на іншу терапію відбувається в період відносного затишшя захворювання або якщо час переходу становить < 1–2 місяці після початку.^{145,146} Є обмежені дані про те, що перехід з наталізумабу на алетмузумаб є ефективнішим, ніж на фінголімод.⁷ Однак перехід з наталізумабу на будь-який ХМП з тривалою дією можна розглядати як підхід з високим ризиком, оскільки за таких обставин лікування не можна скасувати, якщо у пацієнта виникне субклінічна ПМЛ.

Фінголімод, який секвеструє лімфоцити у вторинних лімфоїдних органах, також можна розглядати в разі потреби переходу на ефективнішу терапію. Основними проблемами безпеки є ризик опортуністичних інфекцій, пов'язаних з хронічною імуносупресією, та клінічне погіршення в разі скасування препарату, про які повідомлялося в деяких, але не у всіх дослідженнях.^{148,149} Є мало даних щодо переходу з фінголімоду на інші високоефективні ХМП. Повідомлялося про випадки клінічного погіршення після переходу з фінголімоду на окрелізумаб, ритуксимаб або алетмузумаб.[~] Навпаки, є повідомлення, що ритуксимаб та алетмузумаб ефективні у пацієнтів з неналежною відповіддю на фінголімод,¹ хоча після заміни фінголімоду на алетмузумаб може спостерігатися стійке виснаження Т-лімфоцитів.¹⁵⁵

Традиційно рекомендується період вимивання під час переходу між препаратами другої лінії, щоб кількість лімфоцитів та інші показники (наприклад, печінкові ферменти) повернулися до норми. Застереження полягає в тому, що блокатори міграції лейкоцитів, такі як фінголімод і наталізумаб, схильні до відновлення захворюванням в перші 3–6 місяців після скасування, тому зазвичай рекомендується період вимивання < 3 місяців. Варто зазначити, що в разі переходу з фінголімоду на алетмузумаб кількість лімфоцитів має повернутися до норми, оскільки алетмузумаб може бути менш ефективним, якщо його починати, коли лімфоцити досі секвестровані у вторинних лімфоїдних органах.

Бажаним підходом під час переходу від базової терапії може бути перехід до анти-В-клітинної терапії (кладрибін, окрелізумаб та алетмузумаб). Кладрибін являє собою пероральний препарат, який вводять 8–10 днів на рік протягом 2 років (кумулятивна доза 3,5 мг/кг) та котрий викликає значне пригнічення Т- та В-клітин. Основним аспектом безпеки є помірна чи важка

Окрелізумаб є моноклональним антитілом до CD20, дозу якого вводять кожні 6 місяців для забезпечення хронічної супресії В-клітин. Інфузійні реакції трапляються часто, але, загалом є легкими та помірними за ступенем тяжкості.¹⁵⁹ Існує підвищений ризик інфекцій (верхніх дихальних шляхів, сечовивідних шляхів та оперізуючого герпесу), але не було повідомлень про збільшення частоти опортуністичних інфекцій.¹⁵⁷ Рідко виникала ПМЛ: повідомлялося про невелику кількість випадків після переходу з ефективнішої терапії, і про один випадок — у пацієнтів похилого віку, які раніше не отримували лікування.¹⁶⁰ Були повідомлення про випадки реактивації вірусу гепатиту В під час терапії.¹⁶¹ Лікування до 6 років, як повідомляється, ефективне.¹⁶² Виникає занепокоєння з приводу того, що хронічна супресія В-клітин за допомогою окрелізумабу або ритуксимабу пов'язана з випадками гіпогаммаглобулінемії.^{163,164} Немає опублікованих даних про безпеку або ефективність послідовностей різних ХМП у пацієнтів із неналежною відповіддю на окрелізумаб.

Алемтузумаб — це моноклональне антитіло до CD52, як вводять протягом 8 днів лікування впродовж 2 років, що призводить до глибокого пригнічення Т- і В-клітин. Виснаження Т-лімфоцитів зберігається протягом кількох років, тоді як гіперпопуляція В-лімфоцитів збільшується протягом 6-9 місяців.¹⁶⁵ У близько 90% пацієнтів виникають інфузійні реакції, попри попереднє лікування кортикостероїдами, жарознижувальними та антигістамінними препаратами.¹⁶⁶ Захворювання щитоподібної залози зустрічаються дуже часто; інші вторинні аутоімунні захворювання зустрічаються рідше. Тривала супресія Т-клітин також пов'язана з ризиком інфекцій, зокрема серйозних опортуністичних інфекцій.¹⁶⁶ Ще однією проблемою є виникнення ішемічного або геморагічного інсульту та розшарування шийних артерій, що потребувало внесенні змін до інструкції для медичного застосування препарату в США.¹⁶⁷ Ефективність 2-річного курсу лікування була продемонстрована протягом 9 років.¹⁶⁸ Пацієнтам, у яких відновилася активність захворювання, може бути корисний третій курс лікування.¹⁶⁹ Є обмежені дані щодо переходу пацієнтів на інший ХМП. Терапія, спрямована на В-клітини, була запропонована для пацієнтів з активацією захворювання, опосередкованого В-клітинами, або аутоімунними захворюваннями, пов'язаними з лікуванням алемтузумабом,¹⁷⁰⁻¹⁷² але потрібні додаткові дані.

Аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК) може бути розглянута на відносно ранньому етапі лікування для молодших пацієнтів (18-31 рік¹⁷³) з РС, що швидко розвивається. Попередні дані свідчать про те, що у пацієнтів з неналежною відповіддю на ХМП АТГСК може бути ефективнішою, ніж перехід на інший ХМП,¹⁷⁴ хоча варто зазначити, що в це дослідження не було включено деякі ефективніші препарати (окрелізумаб та алемтузумаб). АТГСК також можна розглядати у пацієнтів з ранньою агресивною формою захворювання з поганим прогнозом або погіршенням якості життя, попри лікування за допомогою ефективнішого ХМП.¹⁷⁵

Деескалація та припинення терапії в разі РС

Імуносупресивна терапія, що може бути ефективною, триває до

Клініцисти можуть розглянути питання про припинення лікування у пацієнтів з РС віком >60 років, які були клінічно стабільні протягом тривалого періоду (5-10 років).^{180,181} Пацієнти похилого віку мають гіршу відповідь на ХМП; у них зростає ризик інфекцій та інших несприятливих ефектів через імунodefіцит, а також вони мають більший тягар супутніх захворювань.^{182,183} Необхідний ретельний контроль після припинення використання препарату в разі розгляду повторного початку терапії, якщо спостерігається проривна активність захворювання. Застереження полягає в тому, що клінічні наслідки прориву захворювання можуть бути значними, оскільки в пацієнтів на пізніших стадіях захворювання відновлення після рецидивів відбувається гірше.

Рекомендація 12. Перед початком застосування ХМП та протягом усього курсу лікування клініцисти повинні дотримуватися стандартного протоколу скринінгу та моніторингу, щоб мінімізувати ризики, пов'язані з лікуванням. Скринінг повинен охоплювати оцінку протипоказань і супутніх захворювань, які можуть вплинути на вибір лікування.

Перед початком лікування рекомендується низка процедур залежно від обраного ХМП відповідно до інструкції для медичного застосування окремих препаратів. Вони можуть охоплювати повний аналіз клітин крові з лімфоцитами, функціональні проби печінки, артеріальний тиск та аналіз сечі. Аналіз на вагітність рекомендується всім жінкам дітородного віку. Необхідно оцінити статус імунізації пацієнтів, щоб переконатися, що щеплення зроблено вчасно; особливе значення має щеплення проти вітряної віспи у пацієнтів, які раніше не хворіли на вітряну віспу.

Перед початком застосування високоефективного ХМП потрібен комплексний протокол скринінгу та моніторингу, який в ідеалі має виконуватися на ранніх етапах курсу лікування. Протокол повинен охоплювати скринінг на латентні або активні інфекції (наприклад, туберкульоз, гепатит, вірус папіломи людини). Для скринінгу латентної туберкульозної інфекції можна використовувати туберкулінову шкірну пробу або аналіз, заснований на вивільненні гамма-інтерферону (IGRA).¹⁸⁴ Варто зазначити, що лімфопенія під час аналізу IGRA може збільшити ризик хибнонегативного результату.¹⁸⁵

Необхідні вакцини в ідеалі потрібно вводити до початку застосування імуносупресивного ХМП; введення живих вакцин під час лікування категорично протипоказане. Проте для пацієнтів з активною формою захворювання з вищим ризиком рецидиву зазвичай рекомендується починати ХМП якомога раніше, навіть якщо імунізація має бути відкладена; за таких обставин необхідний ретельніший контроль інфекцій. В інструкціях для медичного застосування препаратів не зазначено, коли можна вводити вакцини після припинення використання ХМП. Як правило, вакцинацію можна розглядати, як тільки кількість лімфоцитів повернеться до нормального діапазону відповідно до фармакодинаміки конкретного ХМП.

Оцінка ризику ПМЛ та стратегії мінімізації ризику необхідні для ХМП, що, як відомо, пов'язані з ПМЛ (насамперед

У міру старіння пацієнта необхідно буде переоцінити користь та ризики терапії. Користь від лікування може знизитися внаслідок вікових змін імунної функції (імуностаріння), тоді як ризики зростають через розвиток супутніх захворювань, підвищену сприйнятливості до побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, й інші фактори.¹⁸⁹ Ретельний моніторинг інфекцій рекомендується пацієнтам похилого віку (> 50 років), які продовжують лікування.

Лікування вторинного прогресивного РС

Рекомендація 13. Рекомендується постійне лікування пацієнтів, стан яких переходить у ВПРС, у яких все ще є активне запальне ураження. Можна розглянути можливість використання сипонімоду, нині схваленого у Канаді. Розгляньте припинення лікування у пацієнтів з ВПРС, які характеризуються прогресуванням без активного запального захворювання, з ретельним моніторингом виявлення проривного активного запального захворювання.

ВПРС визначається як прогресивне наростання інвалідності після початкового рецидивного перебігу й може бути класифікований як активний з прогресуванням або без нього, неактивний з прогресуванням і неактивний без прогресування (стабілізація захворювання).³ Необхідна ретельна оцінка рецидивів, оскільки в разі РС псевдорецидиви зустрічаються дуже часто.

Є кілька невідомих факторів щодо лікування ВПРС. Немає даних про потенційні переваги продовження використання ефективнішого ХМП після початку ВПРС, і неясно, чи потрібно продовжувати застосовувати поточний ХМП після переходу стану у ВПРС. Клінічні випробування ефективніших препаратів (наприклад, наталізумаб, алетмузумаб та фінголімод) продемонстрували їхню обмежену користь або відсутність користі у пацієнтів з прогресивним захворюванням.^{190–192}

Як правило, рекомендується продовжувати використання поточного ХМП після початку ВПРС, оскільки у багатьох пацієнтів продовжується запальне ураження,^{193,194} субклінічна активність захворювання може погіршитися, якщо лікування буде припинено. Зміна лікування може бути виправдана у пацієнтів з активним ВПРС, у яких продовжуються рецидиви або нові вогнища на МРТ, із застереженням, що немає достатніх доказів для визначення критеріїв субоптимальної відповіді у пацієнтів із ВПРС. Відповідно, CSMWG рекомендує зберегти поточну дозу ХМП або ескалювати лікування у пацієнтів, стан яких переходить у ВПРС та які продовжують мати активне захворювання (рецидиви, нові вогнища на МРТ). Лікування можна продовжувати, але його не потрібно починати у пацієнтів з стабільним (без рецидивів чи прогресування інвалідності) ВПРС.

Сипонімод, селективний модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора-1,5, був схвалений у Канаді та інших країнах для лікування активної форми ВПРС;¹⁹⁵ схвалення ґрунтувалося на результатах випробування фази III, яке продемонструвало відносно зниження 3-місячного ППП на 21%

Пероральний кладрибін, аналог пурину, також був схвалений в деяких країнах (крім Канади) для лікування активної форми ВПРС¹⁹⁷ на підставі попередніх результатів рандомізованих випробувань ін'єкційних препаратів.^{198,199} Сьогодні пероральний кладрибін зазвичай не рекомендується для лікування неактивної форми ВПРС. Немає даних про те, чи одержать користь пацієнти, які отримують кладрибін, стан котрих переходить у ВПРС, від продовження лікування або переходу на сипонімод чи інший високоефективний ХМП.

Припинення лікування в разі РС

CSMWG рекомендує розглянути питання про припинення лікування у неактивних пацієнтів з прогресуванням, особливо у літніх (>60 років) з тривалим періодом (>5 років) без нової запальної активності захворювання. Попередні дані дозволяють припустити, що лікування може бути припинено у пацієнтів віком >60 років без ознак запальної активності протягом >2 років.^{180,181} Аналіз MSBase виявив, що час до рецидиву був подібним у пацієнтів із ВПРС, які припинили лікування та продовжили використання інтерферону-β, але час до погіршення інвалідності був значно коротшим.²⁰⁰ Проте варто зазначити, що відсутність активності захворювання може свідчити про терапевтичний ефект, а припинення використання може призвести до посилення активності захворювання. Крім того, продовження лікування може покращити результати, відмінні від оцінки за шкалою EDSS, такі як запальна активність, прогресування за шкалою MSFC, функція верхніх кінцівок і якість життя пацієнта.^{190,201,202} Рекомендація щодо припинення лікування в деяких випадках не призначена для обмеження використання ХМП: окремі пацієнти можуть мати клінічні особливості або переваги, які роблять постійне використання ХМП розумним варіантом.²⁰³ Для виявлення проривної активності захворювання рекомендується ретельний клінічний та МРТ спостереження кожні 6–12 місяців протягом перших кількох років після припинення лікування. У пацієнтів з ППРС потенційні користь та ризики терапії змінюються в ході курсу лікування; їх необхідно постійно переоцінювати, особливо у людей похилого віку та пацієнтів, у яких більше не проявляється активне захворювання.

Безпека та інші аспекти

Рекомендація 14. Спільне ухвалення рішень є важливим під час вибору оптимального лікування для окремих пацієнтів. Потенційні переваги конкретних ХМП мають бути зіставлені з ризиком короткострокових і довгострокових побічних реакцій, пов'язаних із цим препаратом. Усі пацієнти повинні бути цілком поінформовані про потенційні ризики, пов'язані з лікуванням, до початку використання ХМП.

Безпека ХМП ґрунтується передусім на даних, отриманих у ході клінічних випробувань і дослідженнях, проведених в умовах реальної клінічної практики, які дають чіткіше уявлення про потенційні короткострокові, ніж про довгострокові побічні реакції. Нові побічні реакції з'являються в післяреєстраційний період; важливо, щоб клініцисти виявляли обережність під час використання нових препаратів та повідомляли про побічні реакції регуляторні органи. Це особливо важливо зараз, коли багато пацієнтів застосовують більш ніж один ХМП протягом курсу лікування, а ризик кумулятивної токсичності в разі послідовної терапії практично не відомий. Неврологи повинні бути знайомі з аутоімунними, інфекційними та онкологічними захворюваннями та бути готовими до ще невідомих ускладнень.

Усі пацієнти повинні бути цілком поінформовані про потенційні побічні реакції та можливу довгострокову токсичність, пов'язану з лікуванням.²⁰⁴ Клініцисти повинні документально підтвердити, що пацієнти усвідомили потенційні ризики. У разі переходу на ефективніший ХМП вони повинні заздалегідь домовитися про дотримання передлікувального протоколу та вимог моніторингу безпеки для цього препарату.

Інші питання

Рекомендація 15. Жінки дітородного віку, які страждають на РС, повинні використовувати надійний метод контрацепції. Припинення використання ХМП зазвичай рекомендується до зачаття.

Клініцисти та пацієнти повинні розробити план вагітності, який дозволить би протягом періоду лікування стабілізувати захворювання, уникаючи водночас потенційно шкідливого впливу лікарських засобів на плід. Кілька місяців лікування та стабілізація захворювання в пацієнтки з активною формою захворювання перед вагітністю можуть знизити ризик післяпологового рецидиву.²⁰⁵ В ідеалі вагітність потрібно планувати на період, коли активність захворювання була низькою протягом року.²⁰⁶ Для пацієнтів із мінімальною активністю захворювання глатирамеру ацетат та препарати інтерферону- β можна застосовувати до вагітності без періоду вимивання.²⁰⁷ Лікування можна продовжувати під час вагітності та грудного вигодовування, якщо переваги переважають ризики. Вимивання може не знадобитися в разі використання диметилфумарату внаслідок короткого періоду напіввиведення препарату. Терифлуномід потрібно використовувати тільки в тих випадках, коли пацієнтка розуміє та згодна на сувору контрацепцію до вагітності й на проходження протоколу активної елімінації до вагітності; рекомендується підтвердження елімінації препарату за допомогою аналізу крові до зачаття.²⁰⁷

Пацієнтам з високоактивною формою захворювання, які планують вагітність протягом 2 років, потрібно уникати застосування блокаторів міграції лейкоцитів (фінголімод та наталізумаб) через ризик погіршення РС.²⁰⁸ Перевага віддається анти-В-клітинним препаратам тривалої дії (наприклад, кладрибін, алетмузумаб і окрелізумаб); пацієнти повинні почекати 4 місяці після останньої дози алетмузумабу або 6 місяців після останньої дози кладрибіну або окрелізумабу, перш ніж намагатися завагітніти.²⁰⁷ У пацієнтів групи високого ризику застосування наталізумабу та окрелізумабу можна розглядати до моменту зачаття після детального обговорення потенційних переваг і ризиків з досвідченим клініцистом.²⁰⁹ Є певні дані, які дозволяють припустити, що ці препарати не транспортуються через плаценту до другого триместру. Застосування наталізумабу (кожні 4-8 тижнів) може бути розглянуте протягом перших двох триместрів у пацієнок з агресивним РС під час вагітності, але потрібний гематологічний контроль новонародженого після пологів.²¹⁰ У разі застосування алетмузумабу рекомендується ретельне спостереження за вперше виниклою дисфункцією щитоподібної залози під час вагітності. Потрібно уникати застосування цитостатиків (наприклад, мітоксантрону, циклофосфаміду) у жінок дітородного віку; якщо активність захворювання виправдовує їх використання, потрібно заздалегідь обговорити з пацієнткою ризик безпліддя.

Рецидиви під час вагітності потрібно лікувати лише у тому разі, якщо вони інвалідизують. Лікуванням, якому віддається перевага, є преднізон, преднізолон або метилпреднізолон протягом 3-5 днів, але цих препаратів потрібно за можливості уникати у першому триместрі. Недостатньо доказів на підтримку використання рутинних кортикостероїдів або щомісячної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами під час вагітності. Плазмаферез можна використовувати в разі тяжких рефрактерних рецидивів.

Висновок: діагноз РСДД потрібно встановлювати відповідно до

Діагноз РСДД потрібно встановлювати відповідно до Критеріїв Макдональда 2010 та 2017 рр.^{2,215} Фактори ризику охоплюють низький рівень вітаміну D у сироватці, куріння, пасивне куріння та ожиріння. Препубертатний дебют трапляється рідко. Для діагностики РСДД високу специфічність має мінімум одне перивентрикулярне вогнище під час візуалізації T1- або T2-зваженої гіперінтенсивності на МРТ. Антитіла до MOG виявляються у третини дітей/підлітків з гострим демієлінізуювальним синдромом (ГДС) і є предикторами діагнозу, відмінного від РС; у всіх випадках ГДС рекомендується рутинний аналіз на антитіла. У підлітків зазвичай проявляються типові для дорослих монофокальні симптоми. РСДД дуже рідко зустрічається у дітей; прогресивний перебіг захворювання зазвичай передбачає альтернативний діагноз. Пацієнтам та особам, які здійснюють догляд за ними, потрібно наголошувати на необхідності раннього лікування, а також необхідне ретельне обговорення цілей терапії, варіантів лікування, потенційних побічних реакцій, переносності ризику пацієнтом і важливості прихильності до терапії для покращення результатів. Усі ХМП використовувалися у дітей; їхня ефективність може бути подібною до ефективності, що спостерігається в разі РС у дорослих,²¹⁷ але на сьогодні опубліковано тільки одне проспективне випробування фази ІІІ.²¹⁸ У цьому дослідженні фінголімод був ефективніший за інтерферон-(3), і був продемонстрований профіль безпеки, який, загалом, був подібним до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів. У дослідженні спостерігалася вища частота судом, тому рекомендується моніторинг судомних подій на додаток до стандартного моніторингу безпеки фінголімоду. Якщо використовуються інші ХМП, моніторинг безпеки, що застосовується для дорослих, має бути адаптований для педіатричних пацієнтів. У значній частини педіатричних пацієнтів на тлі терапії інтерфероном-(3) або глатирамеру ацетатом можуть виникати заострення, тому можна розглянути можливість застосування ефективніших препаратів. Однак варто зазначити, що у більшості пацієнтів продовжуватиметься активність на МРТ навіть при використанні ефективнішого ХМП, такого як фінголімод.^{218,219} Жоден із сучасних ХМП не впливає на зріст чи статеве дозрівання. Проте під час лікування рекомендується контролювати зріст, масу тіла та стадію статевого дозрівання не рідше як один раз на 6 місяців. Пацієнтам потрібно рекомендувати уникати факторів ризику (куріння та ожиріння); є дані, які свідчать, що ожиріння пов'язане зі слабшою відповіддю на інтерферони. Додаткове вживання вітаміну D (максимум 4000 МО/добу) рекомендується відповідно до рекомендацій Товариства з РС Канади.⁷ Рекомендується регулярний скринінг на когнітивні порушення через високий тягар когнітивної дисфункції у цій віковій групі та вищий ризик погіршення когнітивних результатів у пізнішому віці.²²¹ Ще одне занепокоєння викликає довгострокова безпека високоефективних ХМП, зокрема вплив лікування на гормональні зміни й фертильність, а також ризик вторинних злоякісних новоутворень, пов'язаних із хронічною імуносупресією. Необхідні додаткові дані з рандомізованих випробувань або з реєстрів пацієнта про безпеку та ефективність ХМП в разі РСДД.

Висновки

ЧЛЕНИ КАНАДСЬКОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Douglas L. Arnold, Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Québec; Philippe Beauchemin, CHU de Québec-Université Laval, Québec, Québec City; Virender Bhan, Fraser Health MS Clinic, Burnaby, British Columbia; Jodie M. Burton, University of Calgary, Calgary, Alberta; Virginia Devonshire, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia; Pierre Duquette, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec; François Émond, CHU de Québec - Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Québec; Mark S. Freedman, The Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario; Paul S. Giacomini, Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Québec; Marc Girard, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec; Fabrizio Giuliani, University of Alberta, Edmonton, Alberta; Francois Grand'Maison, Clinique de SP Neuro Rive-Sud, Greenfield Park, Québec; Marika Hohol, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; Olinka Hrebicek, Royal Jubilee Hospital, Victoria, British Columbia; Liesly Lee, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario; Michael C. Levin, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan; James J. Marriott, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Suresh Menon, McMaster University, Hamilton, Ontario; Xavier Montalban, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; Sarah A. Morrow, London Health Sciences Centre, London, Ontario; Mary Lou Myles, University of Alberta, Edmonton, Alberta; Jiwon Oh, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; David Patry, Foothills Medical Centre, Calgary, Alberta; Daniela Pohl, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario; Alexandre Prat, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec; Dalia Rotstein, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; Daniel Selchen, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; Penelope Smyth, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta; Sunita Venkateswaran, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario; Reza Vosoughi, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario; and E. Ann Yeh, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario.

Розкриття інформації

Канадські рекомендації щодо оптимізації лікування були проектом Канадської робочої групи з РС (CMSWG) під егідою Канадської мережі клінік з лікування РС. Усі автори розглянули остаточну версію цього рукопису та погодилися з рекомендаціями. Члени CMSWG не отримували винагороди за розробку рекомендацій чи супровідного рукопису. Учасникам було відшкодовано витрати, пов'язані з відвідуванням засідання у червні 2019 року. Фінансування було надано Канадською мережею клінік РС внаслідок необмежених грантів, отриманих від EMD Serono, Roche, Biogen, Sanofi-Genzyme, Teva та Pendopharm. Корпоративні донори не брали участь у дискусіях CMSWG, розробленні рекомендацій чи рецензуванні рукопису. CMSWG вдячна Anne St-Michel та Steven Manners з Communications Lansdowne за допомогу в логістиці та редакційному розвитку шляхом фінансування внаслідок грантів, отриманих Канадською мережею клінік з лікування РС.

Розкриття інформації про авторів

Mark S. Freedman отримував гранти від Sanofi Genzyme, Hoffmann La Roche та EMD Serono; гонорари від Sanofi Genzyme, Hoffmann La Roche, EMD Serono, Actelion, Janssen/J&J, Alexion, Biogen, Novartis та Teva Canada Innovation; та виступав у ролі доповідача для Sanofi Genzyme та EMD Serono.

Virginia Devonshire отримувала гонорари за участь у засіданнях консультативної ради від EMD Serono, Roche, Sanofi та Biogen.

Pierre Duquette отримував гранти на клінічні випробування, ініційовані дослідниками, від компаній Biogen та EMD Serono.

Paul S. Giacomini отримував винагороду за виступи, консультації та участь у консультативній раді компаній Novartis, Biogen, EMD Serono, Sanofi Genzyme, Hoffmann La Roche, Teva, Actelion, Alexion, Celgene та Pendopharm.

Fabrizio Giuliani отримував гранти від компаній Biogen та Hoffmann La Roche; та гонорари від Novartis, EMD Serono та Teva.

Michael C. Levin отримував гонорари від компаній Biogen, Pendopharm, Hoffmann La Roche, Merck та Sanofi Genzyme; та нефінансову підтримку з боку компаній Biogen, Pendopharm та Sanofi Genzyme.

Xavier Montalban отримував гонорари за виступи та витрати на відрядження від компаній Biogen, Novartis, Sanofi Genzyme, Teva, Hoffmann La Roche, Celgene, Actelion, Excemed та EMD Serono; брав участь у наукових зустрічах та засіданнях консультативної ради компаній Biogen, Novartis, Sanofi Genzyme, Teva, Hoffmann La Roche, Celgene, Actelion, Excemed та EMD Serono; і одержував покриття витрат на поїздки для участі в наукових засіданнях Міжнародної федерації з РС і Національного товариства з РС.

Sarah A. Morrow отримувала гранти Канадського товариства з розсіяного склерозу та CIHR; виступала як головний дослідник у дослідженнях компаній Novartis, Roche та EMD Serono; та отримувала кошти на клінічні випробування, ініційовані дослідниками, від Hoffmann La Roche, Biogen, Sanofi Genzyme та EMD Serono.

Jiwon Oh отримував гранти від компаній Biogen, Hoffmann La Roche та Sanofi Genzyme; та гонорари від Biogen, Hoffmann La Roche, EMD Serono, Celgene, Novartis та Sanofi Genzyme.

Dalia Rotstein отримувала дослідницьку підтримку від Консорціуму центрів з РС, Канадського товариства з РС та компанії Hoffmann La Roche; і виступала як доповідач або консультант для Alexion, Biogen, EMD Serono, Novartis, Hoffmann La Roche та Sanofi Aventis.

E. Ann Yeh отримувала гранти від Biogen, Національного товариства з РС, Консорціуму центрів з РС, Канадського товариства з РС, Ontario Institute for Regenerative Medicine, SCN, the Sick Kids Foundation, CBMH, Teva та the Guthy Jackson Foundation; та гонорари від ACI, US FDA та Juno.

Заява про авторство

MSF призначив підгрупи, які опрацювали попередні рекомендації. Інші 10 авторів були керівниками підгруп під час розробки попередніх рекомендацій своїми підгрупами. 10 підгруп (у дужках зазначено скорочені імена керівників груп, утворені з перших літер імен та прізвищ) були такими: діагностика (XM); Початок лікування – рецидивний розсіяний склероз (FG); Початок лікування – Прогресивний розсіяний склероз (MCL); Оцінка відповіді на терапію – Рецидиви та прогресування (DR); Оцінка відповіді на терапію – MPT (JO); Оцінка відповіді на терапію – Когнітивні функції (SAM); Послідовність лікування (PSG); Розсіяний склероз у дітей (EAY); Безпека (PD); та Інші важливі питання (VD). MSF очолив повноцінну дискусію у робочій групі, щоб остаточно узгодити рекомендації. Усі автори (MSF, XM, FG, MCL, DR, JO, SAM, PSG, EAY, PD та VD) переглянули всі проекти та редакції рукопису. Усі автори розглянули остаточну версію цього рукопису та погодилися з висновками.

СЛОВА ПОДЯКИ

CMSWG висловлює подяку докторам Ruth Ann Marrie, Університет Манітоби, і Luanne Metz, Університет Калгарі, за критичне рецензування рукопису. Д-р F. Emond висловлює подяку д-ру Josée Masson-Roy, CHU de Québec, за роботу з огляду літератури та вагітності та грудного вигодовування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:307–323.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173.
3. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:1–5.
4. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370:389–397.
5. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:147–155.
6. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 revised McDonald Criteria for multiple

- sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA Neurol.* 2018;75:1392–1398.
7. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, et al. “Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup: a 3-year longitudinal study. *Neurology.* 2019;92:e2527–e2537.
 8. Traboulsee A, Létourneau-Guillon L, Freedman MS, et al. Canadian Expert Panel Recommendations for MRI use in MS diagnosis and monitoring. *Can J Neurol Sci.* 2015;42:159–167.
 9. Sati P, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:714–722.
 10. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018;17:133–142.
 11. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:267–276.
 12. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018;15:134.
 13. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event (abstract 97). Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, October 11–13, 2019.
 14. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9:e90509.
 15. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5:2055217319836664.
 16. Suthiphosuwat S, Sati P, Guenette M, et al. The central vein sign in radiologically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40:776–783.
 17. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, Miller AE, Hughes M. Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: evolution of treatment practices. *Neurol Clin Pract.* 2016; 6:329–338.
 18. Alshamrani F, Alnajashi H, Freedman M. Radiologically isolated syndrome: watchful waiting vs. active treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17:441–447.
 19. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:898–904.
 20. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357:1576–1582.
 21. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Лікування інтерферон бета-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67:1242–1249.
 22. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503–1511.
 23. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:33–41.
 24. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology.* 2014;13:977–986.
 25. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurology.* 2014;13:257–267.





- multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20:705–716.
45. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.* 2019;published May 25, 2019.
 46. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
 47. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
 48. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819–1828.
 49. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2013;324:29–33.
 50. Saeedi J, Rieckmann P, Yee I, Tremlett H. UBC MS clinic neurologists. Characteristics of multiple sclerosis in aboriginals living in British Columbia, Canada. *Mult Scler J.* 2012;18:1239–1243.
 51. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808–817.
 52. Manouchehrinia A, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, Ramanujam R. Association of pre-disease body mass index with multiple sclerosis prognosis. *Front Neurol.* 2018; 9:232.
 53. Tetey P, Siejka D, Simpson S Jr, et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016;46:106–113.
 54. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90:e1316–e1323.
 55. Tomassini V, Fanelli F, Prosperini L, Cerqua R, Cavalla P, Pozzilli C. Predicting the profile of increasing disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25:1306–1315.
 56. Spelman T, Meyniel C, Rojas JJ, et al. Quantifying risk of early relapse in patients with first demyelinating events: prediction in clinical practice. *Mult Scler.* 2017;23:1346–1357.
 57. Tintore M, Rovira A, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(Pt 7):1863–1874.
 58. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20:1511–1522.
 59. Novakova L, Axelsson M, Malmström C, et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: diagnostic value of biomarkers. *PLoS One.* 2018;13:e0194828.
 60. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:287–300.
 61. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther.* 2009;13:225–244.
 62. Heidari M, Radcliff AB, McLellan GJ, et al. Evoked potentials as a biomarker of remyelination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; published December 16, 2019.
 63. Chisari CG, Toro MD, Cimino V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and higher relapse frequency may predict poor recovery after optic neuritis in MS patients. *J Clin Med.* 2019;8. pii: E2022.
 64. Kim NH, Kim HJ, Park CY, Jeong KS. Retinal degeneration after first-ever optic neuritis helps differentiate multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol.* 2019;10: 1076.
 65. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86:1287–1295.
 66. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* 2017;89:2455–2461.

- of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 4:2055217318778610.
88. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:329-337.
 89. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4:2055217318760642.
 90. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-1839.
 91. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72:152-158.
 92. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2018;25:1107-e101.
 93. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler*. 2019;25:837-847.
 94. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BA, Gourraud PA, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80:499-510.
 95. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-β-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24:322-330.
 96. Prosperini L, Mancinelli CR, Haggia S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;epublished January 23, 2020.
 97. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-1929.
 98. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β. *Ann Neurol*. 2013;73:95-103.
 99. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80:89-100.
 100. Mowry EM, Pestic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology*. 2009;72:602-608.
 101. Naldi P, Collimedaglia L, Vecchio D, et al. Predictors of attack severity and duration in multiple sclerosis: a prospective study. *Open Neurol J*. 2011;5:75-82.
 102. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:266-276.
 103. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33: 1444-1452.
 104. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 11): 3287-3298.
 105. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler*. 2000;6:286-290.
 106. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*. 2002;58:1294-1296.
 107. Feys P, Lammers I, Francis G, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:711-720.
 108. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL. Disease steps in multiple sclerosis: a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology*. 1995;45:251-255.
 109. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2013;13:37.
 110. Norris M, Anderson R, Motl RW, Hayes S, Coote S. Minimum number of days required for a reliable estimate of daily step count





130. Morrow SA, Classen S, Monahan M, et al. On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: a prospective study. *Mult Scler*. 2018;24:1499–1506.
131. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24:1665–1680.
132. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:721–733.
133. Walker LAS, Marino D, Berard JA, Feinstein A, Morrow SA, Cousineau D. Canadian normative data for minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2017;44:547–555.
134. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler*. 2010;16:1385–1392.
135. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:1745–1752.
136. Riepl E, Pfeuffer S, Ruck T, et al. Alemtuzumab improves cognitive processing speed in active multiple sclerosis—a longitudinal observational study. *Front Neurol*. 2018;8:730.
137. Gudesblatt M, Wissemann K, Zarif M, et al. Improvement in cognitive function as measured by NeuroTrax in patients with relapsing multiple sclerosis treated with natalizumab: a 2-year retrospective analysis. *CNS Drugs*. 2018;32:1173–1181.
138. Benedict RH, de Seze J, Hauser SL, et al. Impact of ocrelizumab on cognition in patients at increased risk of developing progressive disease (abstract DX67). Presented at the Consortium of Multiple Sclerosis Centers annual meeting, Nashville TN, May 30–June 2, 2018.
139. Zipoli V, Tortorella P, Goretti B, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on cognition in Italian patients with relapsing remitting multiple sclerosis: the phase 4 StarTec study (abstract P457). Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Berlin, Germany, October 10–12, 2018.
140. Cree BA, Goldman MD, Corboy JR, et al. Effect of fingolimod on functional disability, cognition and quality of life outcomes versus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: results from the ASSESS study (abstract EPO1230). Presented at the 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway, June 29–July 2, 2019.
141. Sprenger T, Kappos L, Radue EW, et al. Association of brain volume loss and long-term disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide. *Mult Scler*. 2019; epublished June 14, 2019.
142. Chalmer TA, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M, Members of Danish Multiple Sclerosis Group. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *J Neurol*. 2019;266:306–315.
143. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:885–889.
144. Scarpazza C, De Rossi N, Tabiadon G, Turrini MV, Gerevini S, Capra R. Four cases of natalizumab-related PML: a less severe course in extended interval dosing? *Neurol Sci*. 2019;40:2119–2124.
145. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809.
146. Vollmer B, Honce JM, Sillau S, et al. The impact of very short transition times on switching from natalizumab to fingolimod on imaging and clinical effectiveness outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2018;390:89–93.
147. Pfeuffer S, Schmidt R, Straeten FA, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS after natalizumab cessation. *J Neurol*. 2019;266:165–173.
148. Fragozo YD, Adoni T, Gomes S, et al. Severe exacerbation of multiple sclerosis following withdrawal of fingolimod. *Clin Drug Investig*. 2019;39:909–913.

- alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:709–717.
167. Lemtrada (alemtuzumab) Product Monograph. Sanofi Genzyme, January 16, 2019.
 168. Montalban X, Arnold DL, Boyko AN, et al. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS I follow-up (TOPAZ study) (abstract P974). Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, September 11–13, 2019.
 169. Schippling S, Bass AD, Boster A, et al. Additional courses of alemtuzumab improved clinical and MRI outcomes in pooled CARE-MS I and II patients with disease activity after three courses: analysis of patients who received ≥ 4 courses (abstract P628). Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Berlin, Germany, October 10–12, 2018.
 170. Hyun JW, Kim Y, Kim G, Kim SH, Kim HJ. Severe B cell-mediated disease activation despite two cycles of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25:1942–1945.
 171. Wehrum T, Beume LA, Stich O, et al. Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90:e601–e605.
 172. Massey J, Barnett Y, Curnow J, Sutton I. B cell depletion therapy resulting in sustained remission of severe autoimmune complications following alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:100–103.
 173. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74:459–469.
 174. Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:165–174.
 175. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:379–389.
 176. Fox RJ, Cree BAC, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE – a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82:1491–1498.
 177. Havla J, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*. 2011;258:1665–1669.
 178. Cohan SL, Edwards K, Lucas L, et al. Reducing return of disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis transitioned from natalizumab to teriflunomide: 12-month interim results of teriflunomide therapy. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5: 2055217318824618.
 179. Cohan SL, Moses H, Calkwood J, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: a multi-center retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:27–34.
 180. Salavisa M, Serrazina F, Ladeira F, Correia AS. Discontinuation of disease-modifying therapy and its clinical impact in MS patients over 60 years (abstract P703). Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, September 11–13, 2019.
 181. Birnbaum G. Stopping disease-modifying therapy in nonrelapsing multiple sclerosis: experience from a clinical practice. *Int J MS Care*. 2017;19:11–14.
 182. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:305–312.
 183. Kalincik T, Malpas C, Sharmin S, et al. Modifiers of the effectiveness of MS immunotherapies (abstract P1421). Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, October 11–13, 2019.
 184. Bastian I, Coulter C. National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC). Position statement on interferon- γ release assays for the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2017;41:E322–E336.
 185. Kwon YS, Kim YH, Jeon K, et al. Factors that predict negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in patients with culture-confirmed tuberculosis: a multicenter retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10:e0129792.
 186. Baber U, Bouley A, Egnor E, Sloane JA. Anti-JC virus antibody index changes in rituximab-treated multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2018;265:2342–2345.
 187. Kadish R, Robertson D, Sweeney M. Fatal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis following treatment with ocrelizumab. *Neurology*. 2018;90(15 Supplement): P5.353.
 188. Sinnecker T, Othman J, Kühl M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple sclerosis patient diagnosed after switching from natalizumab to fingolimod. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:5876798.
 189. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:61.
 190. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17:405–415.
 191. Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, et al. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology*. 1999;53:751–757.
 192. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1075–1084.
 193. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol*. 2018;135:511–528.
 194. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78:710–721.
 195. Mayzent (siponimod) U.S. Product Monograph. Novartis Pharmaceuticals Corp., March 26, 2019.
 196. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263–1273.
 197. Mavenclad (cladribine) U.S. Product Monograph. EMD Serono, March 29, 2019.
 198. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Cladribine MRI Study Group. Neurology*. 2000;54:1145–1155.
 199. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Kozio JA, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:1716–1720.
 200. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1133–1137.
 201. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002;59:679–687.
 202. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B, North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63:1788–1795.
 203. Knox KB, Saini A, Levin MC. The dilemma of when to stop disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a narrative review and Canadian regional reimbursement policies. *Int J MS Care*. 2019. Published online: 22 May 2019. doi:10.7224/1537-2073.2018-107
 204. Aygnac X, Bilodeau PA, Prat A, et al. Assessing the risk of multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Expert Rev Neu-rother*. 2019;19:695–706.

205. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:739–746.
206. Portaccio E, Tudisco L, Pastò L, et al. Pregnancy in women with active multiple sclerosis increases the risk of disability progression (abstract P409). Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, October 11–13, 2019.
207. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:54–63.
208. Gilenya (fingolimod) Product Monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada, May 2, 2019.
209. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology*. 2018;90:e823–e831.
210. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71:891–895.
211. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:247–253.
212. Avila-Ornelas J, Avila M, Stosic M, et al. The role of postpartum intravenous corticosteroids in the prevention of relapses in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2011;13:91–93.
213. Winkelmann A, Rommer PS, Hecker M, Zettl UK. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a prospective,

22454
 10.1017/cjn.2020.66
 Published online by Cambridge University Press