

Методичні рекомендації щодо діагностичної терапії в неврології

опубліковано під назвою:

Діагностика та терапія розсіяного склерозу, розсіяного спектра оптико-нейромієліту та захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну



Німецьке товариство неврології

Беруть участь професійні товариства та організації



Німецьке товариство
неврології

Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



Професійна асоціація
німецьких неврологів



Німецьке товариство психіатрії та
психотерапії, психосоматики та
неврології e.V.



dgppn

Товариство з
невропедіатрії



NeurologyFirst



Німецьке
Розсіяний склероз
Товариство
Федеральна
асоціація e.V.



Deutsche
Multiple Sklerose
Gesellschaft
Bundesverband e.V.



DGKJ

Німецьке суспільство
для дитячої та юнацької медицини e.V. der- und Jugendmedizin e.V.



DGNR

Німецьке товариство
нейрорадіології e.V.

tsche Gesellschaft
Neuroradiologie e.V.



НИМЕЦЬКЕ
ТОВАРИСТВО
УРОЛОГІЇ



Швейцарське товариство неврології

ological Society
sche Neurologische Gesellschaft
sse de Neurologie
zzeria di Neurologia

NEMOS

Дослідницька група з вивчення нейромієліту оптики
yelitis optica Studiengruppe



Deutschsprachige
Medizinische
Gesellschaft für
Paraplegiologie

Німецькомовне
медичне
товариство
параплегіології



ÖGNL
Самовизначене
життя.

ISL

Selbstbestimmt
Leben.



Німецьке товариство гінекології та акушерства e.V.
Наукове товариство з 1885 року

ologie und Gebur
esellschaft seit 1885

PHIZIO

НИМЕЦЬКИЙ

PHYSIO DEUTSCHLAND

Відмова від відповідальності: Відсутність відповідальності за помилки в інструкціях DGN e.V.

Медико-наукові рекомендації Німецького товариства неврології (DGN) e.V. є систематично розробленими допомогамі лікарям для прийняття рішень у конкретних ситуаціях. Вони базуються на сучасних наукових відкриттях і процедурах, які були випробувані на практиці та забезпечують більшу безпеку в медицині, але також мають враховувати економічні аспекти. «Керівні принципи» не є юридично обов'язковими; Медична оцінка індивідуального обстеження чи лікування завжди є вирішальною. Таким чином, керівні принципи – у разі відхилень – не створюють відповідальності та – якщо їх дотримуються – не звільняють від відповідальності.

Члени кожної керівної групи, Робочої групи наукових медичних товариств e.V. та організованих у ній наукових медичних асоціацій Професійні товариства, такі як DGN, записують і публікують вказівки професійних товариств з максимально можливою ретельністю, однак вони не можуть нести жодної юридичної відповідальності за правильність змісту. Особливо, коли мова йде про інформацію про дозування для використання ліків або певних активних інгредієнтів, завжди слід дотримуватися інформації виробника в інформації для медичних працівників та вкладишах, а також індивідуальне співвідношення користі та ризику в індивідуальному випадку лікування! Звільнення від відповідальності стосується, зокрема, інструкцій, термін дії яких закінчився.

Настанова про життя – Версія 6.0

Повністю переглянуто: листопад 2022 р

Термін придатності: Листопад 2023 р.

(Оновлення відбувається приблизно раз на рік або раніше, якщо необхідно)

Розділ: Запальні та патогенні захворювання

Примітка до цитування

Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assozierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Онлайн: www.dgn.org/leitlinien (дата доступу: ДД.ММ.РРРР)

Листування

hemmer@tum.de

В інтернеті

www.dgn.org

www.awmf.org

Редактор

Німецьке товариство неврології (DGN) e. V

Беруть участь професійні товариства та організації

- Швейцарське неврологічне товариство (SNG-SSN)
- Австрійське товариство неврології (ÖGN)
- Професійна асоціація німецьких неврологів (BDN) e. V
- Професійна асоціація німецьких неврологів (BVDN) e. V
- Німецьке товариство гінекології та акушерства (DGGG) e. V
- Німецьке товариство дитячої та підліткової медицини (DGKJ) e. V
- Німецьке товариство нейрорадіології (DGNR) e. V
- Німецьке товариство нейрореабілітації (DGNR) e. V
- Німецьке товариство психіатрії та психотерапії, психосоматики та неврології (DGPPN) e. V
- Німецьке товариство урології (DGU) e. V
- Німецькомовне товариство параплегіології (DMGP) e. V
- Німецьке товариство розсіяного склерозу (DMSG) Bundesverband e. V
- Німецька асоціація фізіотерапії (ZVK) e. V
- Товариство нейропедіатрів (GNP) e. V
- Представлення інтересів Самовизначене життя (ISL) e. V
- NeurologyFirst, незалежна ініціатива неврологів
- Дослідницька група з вивчення нейромієліту оптики (NEMOS)

Координація рекомендацій

проф. док. Bernhard Hemmer (уповноважена особа)

Клінічний центр Ізар Мюнхенського технічного університету

Клініка та поліклініка неврології

Ismaninger Str. 22

81675 München

Редакція Німецького товариства неврології

Katja Ziegler / Sonja van Eys

Німецьке товариство неврології е. В
Reinhardstr. 27 C
10117 Berlin

Керівна група

- Bayas, док. філ. наук Antonios (координаційна група)
- Berthele, проф. док. Achim (координаційна група)
- Domurath, док. Burkhard (власник мандату DMGP (нейроурологія))
- Faßhauer, док. Edeltraud (представник пацієнта / власник мандату DMSG)
- Flachenecker, проф. док. Peter
- Gärtner, проф. док. Jutta (власник мандату DGKI)
- Gehring, док. Klaus (власник мандату BVDN)
- Heesen, проф. док. Christoph (координаційна група)
- Hegen, док. філ. наук Harald (власник мандату Австрійського товариства неврології)
- Hemmer, проф. док. Bernhard (координатор)
- Henze, проф. док. Thomas
- Huppke, проф. док. Peter (власник мандату DGKI)
- Kirschner-Hermanns, проф. док. Ruth (власник мандату DGU)
- Korn, проф. док. Thomas
- Kümpfel, проф. док. Tania (власник мандату NEMOS)
- Lamprecht, Sabine (власник мандату ZVK) Lüssi, док. філ. наук Felix
- Mäurer, проф. док. Mathias (власник мандату DMSG)
- Meier, док. Uwe (власник мандату BDN) Meyer zu Hörste, проф. док. Gerd
- Priller, проф. док. Josef (власник мандату від DGPPN)
- Pröbstel, проф. док. Anne-Katrin (власник мандату SNG-SSN)
- Rostasy, проф. док. Kevin (власник мандату GNP)
- Sailer, проф. док. Michael (власник мандату DGNR (нейрореабілітація))
- Salmen, док. філ. наук Anke (координаційна група, представник SNG-SSN)
- Scheiderbauer, док. Jutta (координаційна група, представник пацієнта / власник мандату ISL)

- Schmidt, проф. док. Markus (власник мандату DGGG)
- Stark, проф. док. Erwin (координаційна група, власник мандату NeurologyFirst)
- Trebst, проф. док. Corinna (власник мандату NEMOS; координаційна група)
- Trollmann, проф. док. Regine (власник мандату GNP)
- Warnke, проф. док. Clemens (координаційна група)
- Wattjes, проф. док. Mike Peter (власник мандату DGNR (нейрорадіологія))
- Wiestler, док. філ. наук Benedikt (власник мандату DGNR (нейрорадіологія))
- Wildemann, проф. док. Brigitte (власник мандату НЕМОС)
- Zimmerman, док. філ. наук Uwe (власник мандату DGU)

Методичне забезпечення

Док. Susanne Blödt / Simone Witzel

Робоча група наукових медичних товариств (AWMF)
Birkenstr. 67
10559 Berlin

Подяка

Ілюстрації в цьому посібнику: Gunther Fuchs, Bad König

Поради щодо харчування: Доктор рер. біол. гул Док. Karin Riemann-Lorenz, Гамбург

Рекомендації цієї настанови класифікуються таким чином (сумісні з AWMF):

- Сильна позитивна рекомендація: «Повинен»
- Ослаблена позитивна рекомендація: «Слідувало б»
- Відкрита рекомендація: «можу»
- Сильна негативна рекомендація: «Не повинен»
- Зменшена негативна рекомендація: «Не слідувало б»

Джерело Робоча група наукових медичних товариств (AWMF).

Керівні принципи набору правил AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.

Зміст

Вступ	9
I. Обґрунтування необхідності методичних рекомендацій	9
II. Цілі методичних рекомендацій	9
III. Цільова група пацієнтів	10
IV. Сфера застосування	10
V. Адресати методичних рекомендацій	10
VI. Що нового?	10
VII. Короткий огляд найважливіших рекомендацій	12
A Розсіяний склероз: Діагностика - терапія рецидиву – імунотерапія	16
A.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз	16
A.2 Зниження гостроти рецидивних атак при РС	23
A.3 Імунотерапія, схема лікування та вибір методу лікування	33
A.4 Додаток Визначення термінів для клінічних досліджень	57
B Імунотерапія	65
B.1 Бета-інтерферон	65
B.2 Глатирамер	69
B.3 Диметилфумарат і диросимелю фумарат	72
B.4 Терифлуноміди	75
B.5 Модулятори рецептора сфінгозин-1-фосфату (C1Ф)	79
B.6 Кладрибін	87
B.7 Наталізумаб	92
B.8 Окрелізумаб та інші антитіла до CD20	97
B.9 Алемтузумаб	102
B.10 Інші імунотерапевтичні препарати	106
B.11 Інші методи лікування	109
B.12 Файл Дослідження	117
C Особливі ситуації	147
C.1 РС та вагітність	147
C.2 РС у людей похилого віку, дітей та підлітків	161
C.3 Особливості при зміні терапії	164
D Симптоматичне лікування	169
D.1 Вступ	169
D.2 Спастичність	171
D.3 Порушення ходи та обмеження рухливості	174
D.4 Атаксія і тремор	177
D.5 Втома	180
D.6 Когнітивні обмеження	184
D.7 Розлади статевої сфери	186

D.8	Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів	190
D.9	Нейрогенна кишкова дисфункція	195
D.10	Порушення рухів очних яблук	197
D.11	Біль	199
D.12	Дизартрія/дизартрофонія	202
D.13	Дисфагія	204
D.14	Депресія	206
D.15	Пароксизмальні симптоми	209
D.16	Епілептичні напади	211
D.17	Мультимодальна реабілітація	212
D.18	Паліативна допомога	216
E	Супутні клінічні картини: РСОНМ, захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну	219
E.1	Розлад спектра оптиконеуромієліту (РСОНМ)	219
E.2	Захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну	254
	Література	265
A	Розсіяний склероз: Діагностика - терапія рецидиву – імунотерапія	265
B	Імунотерапія	273
C	Особливі ситуації	296
D	Симптоматичне лікування	305
E	Супутні клінічні картини: РСОНМ, захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну	329

Вступ

I. Обґрунтування необхідності настанови

У Німеччині на розсіяний склероз (РС) страждають близько 280 000 людей, і він є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням ЦНС у молодих людей. У 2021 році була опублікована повна нова версія змісту настанови, яка востаннє була розроблена в 2012 році, як настанова S2k. Ця нова версія стала необхідною для того, щоб оцінити нові знання та варіанти терапії, отримані в результаті інтенсивних досліджень і розробок протягом останніх років, і таким чином підтримати найкращий догляд за хворими на РС на основі поточного стану знань.

Крім того, було вирішено використовувати новостворену настанову S2k як *Керівництво по життю* постійно оновлювати. Таке перше оновлення тепер доступне тут.

Діагностика та терапія розсіяного склерозу та пов'язаних із ним захворювань вимагають рішень, які повинні прийматися спільно терапевтом і хворими. Для того, щоб надати більшої ваги точці зору тих, кого це стосується, участь тих, кого це стосується, у створенні, розробці та оновленні цієї настанови має велике значення.

II. Цілі настанови

Метою цієї настанови є підсумувати сучасні знання щодо діагностики та терапії РС та пов'язаних із нею захворювань. Однак навіть сьогодні існує мало або недостатньо доказів для багатьох питань, що стосуються повсякденного життя. Для того, щоб мати можливість також розглянути ці аспекти, ця настанова структурована як настанова S2k на основі консенсусу, яка може надавати орієнтовані на дії рекомендації щодо багатьох тем, пов'язаних із охороною здоров'я, через рішення більшості. Ці рекомендації мають рекомендаційний характер і не накладають жодних нових обмежень на медичну свободу терапії.

У цьому сенсі настанова S2k, також у першій редакції, представлений тут як діюча настанова, стосується поточних стандартів діагностики, невідкладної терапії рецидивів та профілактичної імуномодуючої терапії РС, РСОНМ та MOG-IgG. Усі доступні імунотерапії представлені та оцінені з точки зору ефективності, безпеки та переносимості. Ще однією метою є опис лікування розсіяного склерозу в особливих життєвих ситуаціях, таких як вагітність, молодість і старість, і багато місця також було приділено симптоматичній терапії РС.

Методичні рекомендації дотримуються, зокрема, основних принципів медичної етики *Повага до автономії пацієнта і не боляче*.¹

III. Цільова група пацієнтів

Люди з підозрою на хронічне запальне захворювання ЦНС, хворі на рецидивуючий або прогресуючий перебіг РС (включаючи дітей/підлітків, вагітних жінок і людей похилого віку), хворі на розлад спектра оптиконеуромієліту (РСОНМ), хворі на захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендропатичного глікопротеїну.

IV. Зона покриття

Рекомендації мають застосовуватися до всіх сфер надання допомоги (амбулаторне лікування, догляд за §116/ASV, денний стаціонар, стаціонар; клініка невідкладних станів, спеціалізована клініка, реабілітаційна клініка) і поширюватися від діагностики до рецидиву та імунотерапії до симптоматичної терапії.

V. Адресати методичних рекомендацій

Методичні рекомендації призначені для неврологів, нейрорадіологів, гінекологів, педіатрів, урологів, реабілітологів та фізіотерапевтів, які працюють у приватних/амбулаторних і (частково) стаціонарних лікарнях, а також для самих пацієнтів.

VI. Що нового?

- Група настанови, яка оновила настанову як настанову щодо життя на 2022/3 рік, налічує загалом 35 членів. У період з лютого по листопад 2022 року 65 рекомендацій і заяв було переглянуто або створено заново під час восьми відеоконференцій і чотирьох онлайн-голосувань за допомогою методу Delphi. Усі заяви та рекомендації ґрунтуються на доказах, доступних станом на листопад 2022 року.
- Правління наступних професійних товариств підтримують і схвалили настанову: Швейцарське неврологічне товариство (SNG-SSN); Австрійське товариство неврології (ÖGN); Професійна асоціація німецьких неврологів (BDN) e. v.; Професійна асоціація німецьких неврологів (BVDN) e. v.; Німецьке товариство гінекології та акушерства (DGGG) e. v.; Німецьке товариство дитячої та підліткової медицини (DGKJ) e. v.; Німецьке товариство для

¹ T. L. Beauchamp & J. F. Childress: Principles of Biomedical Ethics, 2009. Oxford University Press

Нейрорадіологія (DGNR) e. v.; Німецьке товариство нейрореабілітації (DGNR) e. v.; Німецьке товариство психіатрії та психотерапії, психосоматики та неврології (DGPPN) e. v.; Німецьке товариство урології (DGU) e. v.; Німецькомовне товариство параплегіології (DMGP) e. v.; Німецьке товариство розсіяного склерозу (DMSG) Bundesverband e. v.; Німецька асоціація фізіотерапії (ZVK) e. v.; Товариство нейропедіатрів (GNP) e. v.; NeurologyFirst, незалежна ініціатива неврологів; Дослідницька група з вивчення нейромієліту оптики (NEMOS).

У поточну інструкцію щодо життя внесено такі оновлення та доповнення порівняно з інструкцією S2k від 2021 року:

- Більша вага надається МРТ-зображенню в оцінці активності захворювання та прийнятті рішень щодо лікування (розділ A).
- Офатумумаб, який з тих пір був нещодавно схвалений, було віднесено до категорії ефективності 3 так само, як і існуючі антитіла до CD20.
- Фінголімод, озанімод і нещодавно схвалений понесімод розглядаються разом із сипонімодом як група речовин модуляторів рецепторів C1Ф (розділ A).
- Мітоксантрон більше не слід використовувати для лікування РС (рекомендація A19).
- Рекомендації щодо лікування РС та НМОСР під час вагітності та годування груддю були розширені (розділи C та E).
- Рекомендації щодо імунотерапії AQP4-IgG-позитивного РСОНМ були повністю переглянуті з урахуванням нещодавно затверджених антитіл інебілізумабу та сатралізумабу (розділ E).
- Рекомендації щодо лікування симптомів були переглянуті та доповнені із залученням інших професійних товариств (розділ D).
- Оновлено описи окремих речовин для імунотерапії РС (Розділ B).

Що стосується конкретних відмінностей у схваленнях згаданих препаратів у Швейцарії, зверніться до поточного коментаря Швейцарського неврологічного товариства (<https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2>).

VII. Короткий огляд найважливіших рекомендацій

Діагностика РС

- Діагностика РС була спрощена та полегшена завдяки перегляду критеріїв Макдональда. У рамках уточнення слід провести МРТ-сканування зі стандартизованими послідовностями та дослідження ліквору. Подальші лабораторні дослідження для широкої диференціальної діагностики необхідні лише за наявності конкретної клінічної підозри.

Терапія рецидиву РС

- Показання до терапії при загостренні глюкокортикостероїдами (ГКС) повинні бути визначені залежно від тяжкості загострення, переносимості та ефективності будь-якої попередньої високодозової терапії ГКС, супутніх захворювань і відносних протипоказань. Стандартом лікування є перш за все високодозоване лікування ГКС з внутрішньовенним введенням метилпреднізолону; однак пероральне введення може бути альтернативою.
- Якщо неврологічний дефіцит, що викликає інвалідизацію, зберігається, аферезну терапію можна розглянути перед іншим лікуванням ГКС високою або максимальною дозами, якщо індивідуальна ситуація не дозволяє внутрішньовенну пульсову терапію ультрависокими дозами ГКС або пацієнт вже дуже добре відповів на лікування аферезом у події попереднього нападу.

Імунотерапія рецидивного РС

- Велика кількість імунотерапевтичних засобів все більше дозволяє адаптувати терапію РС до перебігу захворювання та індивідуального профілю ризику. Цілі імунотерапії повинні полягати в запобіганні або зниженні клінічної активності захворювання та підтримці якості життя. Іншою метою має бути зменшення активності субклінічної хвороби, яка вимірюється за допомогою магнітно-резонансної томографії. Перед початком терапії необхідно узгодити з пацієнтом реалістичні цілі терапії.
- Імунотерапія РС повинна базуватися на активності захворювання (*лікування до досягнення цілі*).
- Імунотерапія повинна бути розпочата у людей з КІС або РС Імунотерапія повинна бути запропонована нелікованим людям з РРРС, якщо протягом двох попередніх років було виявлено принаймні один клінічно об'єктивний рецидив або активність МРТ.

- Відповідно до впливу на зниження частоти рецидивів, імунотерапевтичні препарати слід розділити на 3 категорії: Категорія ефективності 1 (бета-інтерферони, фумарати, глатирамери, терифлуномід); категорія ефективності 2 (кладрибін, модулятори рецепторів C1Ф); категорія ефективності 3 (алемтузумаб, анти-CD20 антитіла, окрелізумаб, ритуксимаб (застосування поза зареєстрованими показаннями) та офатумумаб, наталізумаб)
- Речовини категорії ефективності 1 вказуються за відсутності *високоактивного* перебігу. Речовини категорій ефективності 2 і 3 слід пропонувати пацієнтам, які раніше не отримували лікування за наявності *високоактивного* перебігу.
- У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, можна припустити *високоактивний* перебіг, якщо (а) рецидив призвів до серйозного дефіциту, що стосується повсякденного життя після того, як терапія рецидиву була вичерпана, та/або (b) погане одужання від перших двох рецидивів та/або (c) висока частота рецидивів та/або (d) при досягненні EDSS $\geq 3,0$ протягом першого року та/або (e) із залученням пірамідного шляху протягом першого року захворювання та/або (f) якщо на момент встановлення діагнозу наявні такі результати МРТ: ≥ 2 уражень контрастною речовиною і високий тягар ураження T2 з особливим акцентом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях.
- Для пацієнтів, які проходять терапію речовинами категорії ефективності 1 *запальний активний* залежно від ступеня активності захворювання, має відбутися перехід на речовину 2 або 3 категорії ефективності.

Перебіг РС такий *запальний активний* підлягає класифікації, якщо під час імунотерапії (а) принаймні один клінічно чітко об'єктивований напад або (b) можливий клінічний напад і принаймні одне нове типове для РС ураження на МРТ або (c) у разі безнападного перебігу, принаймні два рази принаймні одне нове типове для РС ураження може бути виявлено на МРТ протягом періоду до двох років або (d) у певний момент часу значне збільшення навантаження на ураження T2 може бути виявлено на МРТ.
- У категорії ефективності 3 антитіла до CD20 мають бути терапією першого вибору для пацієнтів із серопозитивними антитілами до JCv, незалежно від рівня індексу.

Імунотерапія прогресуючого РС

- Згідно з поточною ситуацією дослідження, лише анти-CD20 антитіла окрелізумаб і ритуксмаб (застосування поза зареєстрованими показаннями) слід використовувати для лікування первинно прогресуючого РС.

У пацієнтів старше 50 років - особливо за відсутності запальної активності МРТ - показання для анти-CD20 антитіл при ППРС повинні бути дуже суворими.

- При активному ВПРС можна розглянути використання сипонімоду, бета-інтерферонів, кладрибіну та анти-CD20 антитіл. Молодий вік, коротка тривалість захворювання, низький ступінь інвалідності, накладені рецидиви або швидке збільшення інвалідності та ознаки запальної активності на МРТ є аргументами на користь імунотерапії.

Тривалість терапії та закінчення терапії

- Пацієнти, які мали низьку активність захворювання перед початком імунотерапії та не виявляли активності захворювання під час терапії препаратом у категорії ефективності 1, можуть розглянути можливість припинення терапії через період щонайменше п'ять років, якщо пацієнт цього бажає.

Діагностика та терапія РСОНМ

- РСОНМ та захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, є різними захворюваннями.
- Діагноз РСОНМ необхідно ставити відповідно до критеріїв IPND, опублікованих у 2015 році та відповідно до класифікації *PCOHM з AQP4 IgG* або *PCOHM без AQP4 IgG*. Категорію *невідомий статус антитіл* слід уникати.
- Оскільки РСОНМ зазвичай асоціюється з повторюваними і часто важкими спалахами, імунотерапію слід розпочинати після першого рецидиву, якщо позитивний AQP4-IgG PCOHM був точно діагностований.
- Екулізумаб, інебілізумаб, ритуксимаб або сатралізумаб слід використовувати для терапії першої лінії AQP4-IgG-позитивного РСОНМ. Факторами, які слід враховувати при виборі методу лікування, є вік, тип застосування/відповідність, супутні захворювання, планування сім'ї, бажання вакцинуватися/потреба у щепленнях, багаторічний досвід, побажання пацієнта, соціально-економічні аспекти, переносимість і побічні ефекти, попередні терапії, початок і тривалість дії, механізм дії.

Діагностика та терапія захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

- Серологічний скринінг на захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, слід проводити особам із негативними антитілами до РСОНМ AQP4, поздовжним обширним поперечним мієлітом (LETM), одночасним двостороннім, рецидивуючим або стероїднозалежним невритом зорового нерва, енцефалітом стовбура мозку або енцефалітом без іншої етіології та можливим ADEM.

- Якщо підтверджено, що антитіла MOG-IgG можна виявити, залежно від ступеня тяжкості, профілактика рецидиву за допомогою внутрішньовенних імуноглобулінів або імунодепресантів, напр. азатіоприн, метотрексат, мікофенолату мофетил або ритуксимаб або тоцилізумаб.

Терапія, пов'язана з симптомами

- Слід регулярно запитувати про симптоми РС, бажано використовуючи стандартизований контрольний список. У разі функціонального порушення слід запропонувати відповідне лікування з урахуванням профілю побічних ефектів.
- У разі обмеженої рухливості немедикаментозну терапію слід проводити за допомогою однієї або кількох різноманітних методик, оцінених у рекомендаціях Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR). Якщо основна увага зосереджена на опусканні стопи, слід розглянути ортопедичний протез або функціональну електростимуляцію перонеальних м'язів.
- Щоб зменшити втому, необхідно запропонувати фізичне тренування (тренування на витривалість у поєднанні з силовими тренуваннями) та охолодження на додаток до раніше рекомендованих немедикаментозних заходів.

Всі хворі на РС повинні активно займатися розладами функції сечового міхура (*нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів/НННМП*), Запитали про полакіурію/ніктурию, симптоми позиву, епізоди нетримання, уповільнене сечовипускання/затримку сечі та частоту інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців. Крім анамнезу та кількості інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців, для діагностики необхідні журнал сечовипускання та УЗД сечі.

- Паліативну допомогу слід надавати відповідно до критеріїв нової настанови EAN щодо паліативної медицини при РС, цієї настанови та - у випадку симптомів, незалежних від РС, і щодо психологічних, соціальних і духовних проблем - настанови DGP.
- Мультиmodalьна реабілітація завжди повинна бути спрямована на індивідуальні наявні порушення (інваліди) у розумінні ICF. Цілі терапії також повинні бути розроблені спільно пацієнтами та тими, хто отримує терапію, як частину структурованого процесу.

А Розсіяний склероз: Діагностика - терапія рецидиву - імунотерапія

А.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

А.1.1 Визначення та епідеміологія

Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим аутоімунним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС). Це призводить до мультифокальних уражень ЦНС, які можуть клінічно проявлятися у вигляді дефіциту в усіх неврологічних функціональних системах, що виникають епізодично (у *рецидиви*) або розвиватися прогресивно. У фазі рецидиву захворювання периферичний імунний відділ - особливо лімфоцити - здається, має вирішальне значення. При прогресуючій формі на прогресування захворювання істотно впливають процеси в ЦНС. На цій фазі периферичний імунний відділ має лише другорядне значення для прогресування захворювання (Hemmer та співавт., 2015).

Захворювання зазвичай починається у віці від 20 до 40 років; однак віковий діапазон розширюється від дитинства до старості. У найпоширенішій формі (рецидивуючий ремітуючий РС (PPC)) жінки хворіють у два-три рази частіше, ніж чоловіки.

Понад два мільйони людей у всьому світі страждають від РС (Browne та співавт., 2014). Згідно з поточними епідеміологічними даними контрактного медичного обслуговування для тих, хто має державне медичне страхування, поширеність РС у Німеччині становила 0,34 % у 2019 році (Holstiege та співавт., 2022); Екстрапольовано на загальну кількість населення Німеччини, це відповідає приблизно 280 000 пацієнтів. Останніми роками спостерігається значне зростання поширеності захворювання (Daltrozzi та співавт., 2018; Holstiege та співавт., 2022) - у 1997 році в Німеччині це було приблизно 120 000 осіб (Hein та співавт., 2000). Незрозуміло, якою мірою це збільшення зумовлене фактичним збільшенням кількості захворювань або новими діагностичними критеріями, які дозволяють ранню діагностику.

Згідно з поточними даними медичних страхових компаній, у 2017 році близько 80 % хворих на РС у Німеччині страждали від PPC, близько 15 % від СПРС (вторинний прогресуючий РС, див. нижче) і близько 5 % від ППРС (первинно прогресуючий РС, див. нижче). (Engelhard та співавт., 2022).

А.1.2 Діагностика

Для діагностики РС необхідні клінічні симптоми та ознаки РС, отримані завдяки *часовому (ЧД)* та *просторовому (ПД)* дозволу для уражень ЦНС (див. рис. А1).

Рисунок A1: Критерії Макдональда 2017 (Thompson та співавт., 2018)

Критерії діагностики <u>рецидивного РС</u> :		
кількість рецидивів	об'єктивні ураження	додаткові необхідні критерії
2 або більше	2 або більше	немає
2 або більше	1	ПД: інший напад з об'єктивним ураженням або МРТ-ПД*
1	2 або більше	ЧД: ще одне загострення або МРТ-ЧД** або ОКВ
1	1	ПД/ЧД

ПД: просторовий дозвіл

ЧД: часовий дозвіл

ОКВ: специфічні для ліквору олігоклональні смуги

*МРТ-ПД:	принаймні одне гіперінтенсивне ураження T2 [#] принаймні в 2 з 4 областей ^{###} : <i>перивентрикулярний, кортикальний/юстакортикальний^{####}, інфратенторіальний, спінальний</i>
**МРТ-ЧД:	одночасний доказ посилення та непоміщення уражень [#] або нове гіперінтенсивне ураження T2 [#] під час контрольного МРТ
	[#] симптоматичні та безсимптомні ураження враховуються однаково
	^{###} так звані критерії Суонтона (використовуються з критеріїв Макдональда 2010)
	^{####} юстакортикальний: Ураження в мозковій речовині, яке досягає або торкається кори

Критерії діагностики первинно прогресуючого РС:

Клінічне прогресування протягом принаймні 1 року (проспективне або ретроспективне)

і два з наступних критеріїв:

- принаймні одне гіперінтенсивне ураження T2[#] принаймні в одній із ділянок *перивентрикулярний, кортикальний/юстакортикальний або інфратенторіальний*
- принаймні два гіперінтенсивних ураження T2[#] *спинальне*
- Виявлення ліквор-специфічних олігоклональних смуг

[#]симптоматичні та безсимптомні ураження враховуються однаково

РС є діагнозом виключення. Додатковою вимогою є відсутність кращого пояснення (*немає кращого пояснення* (Thompson та співавт., 2018)) для симптомів або параклінічних ознак пацієнта.

З 2001 року використовуються так звані критерії Макдональда, які дозволяють адекватно підтвердити діагноз РС або суто клінічно, або за допомогою

параклінічних знахідок. Основна увага тут приділяється критеріям магнітно-резонансної томографії (МРТ),

які застосовуються для визначення як просторового, так і часового дозволу після першої клінічної події. Ці критерії МРТ кілька разів переглядалися та спрощувалися. Оскільки критерії Макдональда востаннє переглядалися в 2017 році (Thompson та співавт., 2018), виявлення специфічних для СМР олігоклональних смуг може замінити виявлення тимчасової дисемінації на основі МРТ.

А.1.3 Прогресивні форми

Традиційно розрізняють наступні форми РС (Lublin та співавт., 1996):

- *Рецидивуючий ремітуючий РС (РРРС)*: найпоширеніша початкова форма; характеризується рецидивами з повним або неповним згасанням симптомів
- *Вторинно-прогресуючий РС (ВПРС)*: розвивається з РРРС; характеризується прогресуванням інвалідності із загостреннями або без них. Не існує єдиного визначення тривалості прогресування; Часто потрібен незалежний від рецидиву період прогресування щонайменше від шести до дванадцяти місяців (Plantone та співавт., 2016).
- *Первинно-прогресуючий РС (ППРС)*: від початку прогресування інвалідності. Можуть виникати ізольовані спалахи

Інша категорія, запроваджена критеріями Макдональда, така

- *клінічно ізольований синдром (КІС)*: передбачуваний перший клінічний прояв РС; характеризується нападом із неврологічним дефіцитом, що відповідає розсіяному склерозу, але який ще не може бути діагностований як РС, оскільки не відповідає критерію поширення з часом (Lublin та співавт., 2014).

Однак для діагностики ІГС необхідно довести просторове поширення уражень ЦНС. Отже, ізольований неврит зорового нерва або ізольований мієліт не є ІГС, якщо критерії просторової дисемінації на МРТ не відповідають.

Оскільки поточна версія критеріїв Макдональда від 2017 року (Thompson та співавт., 2018) значно полегшує часовий дозвіл, а тому діагноз РРРС можна поставити раніше, ніж раніше, частка діагнозу КІС значно зменшилася.

Запальні явища, при яких не виконуються критерії ПД/ЧД та не пов'язані з іншою клінічною картиною (наприклад, РСОНМ), класифікуються як *Події демієлінізації неясного значення*.

Востаннє класифікація форм РС була переглянута в 2013 році (Lublin та співавт., 2014). Категорія так званого прогресуючого рецидивуючого РС (ППРС), яка існувала до того часу, але рідко використовувалася або використовувалася лише неправильно через неточне визначення, була скасована, а інші форми перебігу були замінені описом *діяльність і прогресування* далі диференційовані. На додаток до клінічно ізольованого синдрому (KIC), це призводить до наступних типів перебігу:

- Рецидивуючий ремітуючий РС (РРРС): *активний/неактивний*
- Вторинно-прогресуючий РС (ВПРС): *активний і прогресивний/активний і не прогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і не прогресивний*
- Первинно-прогресуючий РС (ППРС): *активний і прогресивний/активний і не прогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і не прогресивний*

В цьому *під діяльністю*, що поява рецидивів та/або активність МРТ (ураження контрастною речовиною, або нові або збільшені ураження T2). *прогресування* незалежне від рецидиву, об'єктивне збільшення інвалідності, у кожному випадку пов'язане з певним періодом часу, наприклад, попереднього року (Lublin та співавт., 2014).

Для використання цієї настанови група настанов також пропонує визначення а *ймовірно дуже активний* прогресування РС у людей, які раніше не отримували лікування, з рецидивуючим РС (див. твердження A27).

Іншою категорією є радіологічно ізольований синдром (PIS), який за визначенням не є формою РС. Він характеризується випадковими результатами МРТ, які відповідають РС, без клінічних або анамнезних симптомів, характерних для РС. За словами Okuda (Okuda та співавт., 2009), овальні, чітко обмежені, гомогенні T2-гіперінтенсивні ураження діаметром щонайменше 3 мм, які відповідають принаймні трьом із чотирьох критеріїв Баркгофа (≥ 1 ураження контрастною речовиною або ≥ 9 T2 гіперінтенсивні ураження; ≥ 1 інфратенторіальне ураження; ≥ 1 юстакортикальне ураження; ≥ 3 перивентрикулярні ураження), необхідно (див. рекомендацію A21).

З точки зору регулювання лікарських засобів, також важливою є класифікація форм прогресування РС *Європейське агентство з лікарських засобів* (ЕМА) (ЕМА 2015).

Він відрізняється РРС (*рецидивуючий РС*: РС із рецидивами), ВПРС та ППРС, де РРС є РРРС та ВПРС із рецидивами (тобто *активний* ВПРС). КІС не є незалежною категорією, а визначається окремо та окремо для певної речовини для деяких лікарських засобів.

А.1.4 Прогноз

Когортні дослідження 1980-х років все ще часто використовуються для відповіді на питання про прогноз. У цих дослідженнях близько 50 % усіх пацієнтів досягли ступеня непрацездатності (EDSS) принаймні 6,0 через 15 років, і близько 50 % усіх хворих на РРРС розвинули ВПРС після того, як хвороба прогресувала протягом приблизно 20 років (Confavreux та співавт., 1980; Weinshenker та співавт., 1989). Однак останні когортні дослідження 2010-х років надають надійні докази того, що прогноз зараз значно кращий (Tintoré та співавт., 2015; Bsteh та співавт., 2016; Cree та співавт., 2016). Відповідно до цих досліджень, наприклад, менше 10 % усіх пацієнтів досягають EDSS 6,0 через 10 або 16 років. У довгостроковій когорті KIC у Лондоні менше 40 % пацієнтів досягли EDSS 6,0 або вище через 30 років, хоча менше 10 % пацієнтів коли-небудь отримували імунотерапію (Chung та співавт., 2020). З поправкою на вік смертність від РС також знизилася в Німеччині між 1990 і 2016 роками (GBD 2016). Причини цього тим часом покращеного прогнозу частково, але не виключно, можна знайти в покращених терапевтичних варіантах. Іншими факторами є ефекти розрідження через більш ранню та більш чутливу діагностику та, можливо, незалежний факт, що тяжкість РС, виміряна щорічною частотою рецидивів у нелікованих пацієнтів, у середньому зменшилася за останні роки (Sørensen та співавт., 2020). У цьому відношенні загальні довідкові показники прогресування захворювання не підходять для індивідуального консультування пацієнтів.

Це стосується і прогностичних факторів. Час досягнення EDSS 4 вважається прогностично значущим. Багато досліджень показали, що чоловіча стать і більш пізній початок захворювання є прогностично несприятливими демографічними факторами. Полісимптомний початок захворювання, моторні, мозочкові або сфінктерні симптоми, а також неповна ремісія або висока частота рецидивів на початку також вважаються несприятливими (Bergamaschi 2006; Malpas та співавт., 2020; Le та співавт., 2021). Зовсім нещодавні дослідження на великих когортах людей із KIC також показують, що тягар уражень, виявлений на МРТ під час діагностики, та збільшення уражень на ранній стадії захворювання корелюють з EDSS (Chung та співавт., 2020; Tintoré та співавт., 2020).

А.1.5 Диференціальна діагностика

Сучасні критерії Макдональда (Thompson та співавт., 2018) дають змогу діагностувати РС на ранніх стадіях. Однак результати МРТ, що лежать в основі, не є специфічними для захворювання, і зі збільшенням спрощення необхідних результатів МРТ можна очікувати зростання кількості хибнопозитивних діагнозів. Тут може допомогти стандартизація МРТ-зображень (Lukas та співавт., 2015; Rovira та співавт., 2015). Крім того, для забезпечення специфічності діагнозу

можливі диференціальні діагнози РС або клінічні *per se* бути достатньо малоймовірними або постійно виключеними (Miller та співавт., 2008; Solomon та співавт., 2016). Таким чином, ретельний анамнез і неврологічне обстеження є основою діагностичного обстеження, а дослідження спинномозкової рідини (Tumani та співавт., 2019) є важливим параклінічним результатом на додаток до діагностики МРТ.

Рекомендація A1 (сильний консенсус): З метою діагностики та диференціальної діагностики кожному пацієнту з підозрою на РС необхідно провести наступну діагностику:

- МРТ черепа (послідовності: FLAIR аксіальний і сагітальний або 3D ізотропний, T2-зважений аксіальний або 3D ізотропний, T1-зважений до і після контрастної речовини. товщина шару максимум 3 мм; *в літаку*-Роздільна здатність максимум 1 x 1 мм)
- МРТ хребта (послідовності: T2-зважений сагітальний та аксіальний по всьому спинному мозку, T1-зважений сагітальний до та після контрастної речовини. товщина зрізу не більше 3 мм сагітально або 5 мм аксіально; *в літаку*-Роздільна здатність сагітальний максимум 0,75 x 0,75 мм, аксіальний максимум 0,5 x 0,5 мм)
- Обстеження спинномозкової рідини (підрахунок клітин і диференціальне зображення клітин, коефіцієнт лактату, альбуміну та Ig за Рейбером, дослідження ліквор-специфічних олігоклональних смуг (ОКБ))
- Серологічне дослідження на боррелії та сивіль (у сироватці, якщо результат позитивний, також у лікворі)

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A2 (Консенсус): Також можна розглянути тестування на інтратекальне утворення антитіл проти вірусів кору, краснухи та вітряної віспи (реакція MRZ).

- Електрофізіологічні методи дослідження (особливо зорові викликані потенціали (VER)) можуть бути розглянуті, особливо для диференціальної діагностики.

Перевірено у 2022 р.

Крім того, стандартна «лабораторна панель» не потрібна (Becker та співавт., 2017).

Рекомендація A3 (Консенсус): Проте завжди слід проводити додаткову лабораторію або додаткове діагностичне уточнення, якщо є ознаки можливого диференціального діагнозу, наприклад:

- Діагностичні аномалії ліквору: відсутність олігоклональних смуг у лікворі; Плеоцитоз > 50/мкл, виражена бар'єрна дисфункція, інтратекальний синтез IgA:
 - ДД, включаючи вірусні або бактеріальні інфекції; інші (системні) аутоімунні захворювання (див. також розділ E: РСОНМ, захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну); судинного генезу
- Аномалії МРТ: ураження, що займають простір, злиті медулярні ураження на початковій маніфестації, вогнищеві атрофії (смуги, мозочки), ураження базальних гангліїв, посилення менінгеальних оболонок, поперечний мієліт, ураження задньої колони:
 - ДД та співавт., демієлінізуючі або гранулематозні захворювання, вірусний енцефаліт, лейкоцистоз/нейрогенетичні захворювання, дегенеративні захворювання ЦНС, аліментарно-токсичні захворювання, неопластичний менінгеоз
- Демографічні та анамнестичні відхилення: старший вік перших проявів (> 55. Lj.), позитивний анамнез системних захворювань (очей, вух, легень, серця, нирок, периферичної нервової системи, скелета), імунна недостатність, відповідний профіль серцево-судинного ризику, позитивний сімейний анамнез (нейро)генетичних захворювань, спеціальна дієта або порушення всмоктування, анамнез ліків (наприклад, В. інгібітори TNF-альфа, інгібітори контрольних точок):
 - Диференціальні діагнози, включаючи судинні захворювання, ревматологічні захворювання, генетичні захворювання, метаболічно-токсичні захворювання, (опортуністичні) інфекції
- Клінічні ознаки: перебіг з часом (наприклад, раптова поява або постійне поглинання контрастної речовини в місцях ураження), супутні загальні симптоми (наприклад, лихоманка, симптоми В), незвичайні симптоми (постійний головний біль, епілептичний напад, зміни шкіри/слизової оболонки, проблеми з суглобами, черепно-мозкові нерви залучення, менінгізм):
 - ДД та співавт., запальні/інфекційні захворювання, захворювання судин, пухлини
- Топологічні аномалії: двосторонній неврит зорового нерва, дистанційний мієліт, синдроми стовбура мозку:
 - ДД напр. інші запальні захворювання (наприклад, РСОНМ), судинні/токсичні/інфекційні захворювання.

Перевірено у 2022 р.

A.2 Зниження гостроти рецидивних атак при РС

A.2.1 Визначення рецидиву РС

Рецидив РС визначається як поява нового неврологічного дефіциту або реактивація раніше встановленого неврологічного дефіциту, про який можна повідомити суб'єктивно або об'єктивно під час огляду та який

- a. тривати не менше 24 годин і
- b. виникають з інтервалом > 30 днів від початку попередніх рецидивів і
- c. не через зміни температури тіла (феномен Утгофа) або як частину, напр. інфекцій, які не спричинені жодною іншою фізичною чи органічною причиною (Polman та співавт., 2011).

Як правило, спалах проявляється у вигляді невриту зорового нерва, вогнищевого супратенторіального або мозочкового або стовбурового синдрому або неповного мієліту. Однак також можуть виникати атипові прояви, напр. нейропсихіатричні симптоми, ізольовані нейрокогнітивні симптоми, включаючи ізольовану втому, епілептичні напади, неспецифічні енцефалопатії/головні болі (Thompson та співавт., 2018).

За визначенням, поодинокі пароксизмальні епізоди, що тривають кілька секунд або хвилин (такі як тонічні спазми, невралгія трійчастого нерва), не класифікуються як рецидиви. Однак тривалі епізоди такого типу, що тривають понад 24 години, можна вважати спалахом (Polman та співавт., 2011).

A.2.2 Лікування рецидиву РС

A.2.2.1 Терапія глюкокортикостероїдами

Лікування рецидивів РС метилпреднізолоном (МП) вважається встановленим стандартом терапії (Grauer та ін., 2001; Консенсусна група з терапії розсіяного склерозу, 2008), навіть якщо доступно лише кілька значущих досліджень (див. Таблицю A1). Кокранівський огляд порівнював рандомізовані та подвійні сліпі контрольовані дослідження глюкокортикостероїдів (ГКС) або АКТГ з плацебо при гострих рецидивах РС, які були опубліковані до 2013 року (Citerro та співавт., 2013). Відповідно до цього було проведено шість досліджень між 1961 і 1998 роками, в яких було рандомізовано загалом 377 пацієнтів (199 ГКС, 178 плацебо). Чотири дослідження вивчали метилпреднізолон (МП) (140 осіб) і два дослідження АКТГ (237 осіб). МП і АКТГ були корисними для зменшення рецидивів протягом перших п'яти тижнів лікування. Неможливо довести, що можна запобігти новим спалахам або збільшення тривалої втрати працездатності. Побічно

Порівняння виявили кращий ефект МП, ніж АКТГ. Інтервал (менше або більше двох тижнів) між початком спалаху та рандомізацією не був прогностичною відповіддю.

У більш широкому дослідженні за участю пацієнтів із невритом зорового нерва як можливим першим проявом РС досліджувався ефект терапії високими дозами глюкокортикостероїдів порівняно з низькими дозами пероральної терапії або плацебо; тільки у 6 % людей вже був діагностований РС (Beck та співавт., 1992). Що стосується контрастного зору та поля зору (первинні кінцеві точки), а також гостроти зору (вторинна кінцева точка), група високої дози одужала швидше, ніж група плацебо (різниця найбільша на 4 і 15 дні). Через шість місяців не було значної різниці між групами лікування щодо гостроти зору; Однак поле зору та контрастна чутливість, а також колірний зір були кращими в групі, яка отримувала високі дози.

Ризик розвитку остаточного РС не зменшувався в осіб, які отримували терапію WBS у високих дозах порівняно з терапією з низькими дозами або плацебо (Beck та співавт., 1993 та 1995). Також не спостерігалось впливу на функціональний результат через три та п'ять років (Beck та ін., 1995; дослідницька група оптичного невриту, 1997).

Вибір препарату ГКС

Метилпреднізолон має перевагу в меншій мінералокортикоїдній дії з вищою спорідненістю до рецепторів і кращим проникненням у спинномозкову рідину, ніж преднізолон (огляд у Grauer та співавт., 2001).

Метилпреднізолон був активною речовиною ГКС, яка найчастіше використовувалася в дослідженнях (див. таблицю A1); порівняльні дослідження щодо різних діючих речовин у лікуванні рецидивів не існують.

Рекомендація A4 (Консенсус): Показання до терапії рецидиву глюкокортикостероїдами (ГКС) повинні залежати від тяжкості рецидиву (вплив на загальний EDSS або бали окремих функціональних систем або симптоми, що впливають на якість життя), переносимості та ефективності будь-якої попередньої високодозової терапії ГКС., супутні захворювання та відносні протипоказання. Стандартом лікування є перш за все високодозоване лікування ГКС.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A5 (Консенсус): Терапію ГКС слід розпочинати якнайшвидше після появи клінічних симптомів метилпреднізолоном у дозі 500-1000 мг/добу протягом 3-5 днів.

Перевірено у 2022 р.

Немає достатніх доказів, щоб відповісти на питання про те, чи є дози, що перевищують 1000 мг/день МП, більш ефективними, чи терапія більшою дозою приносить додаткову користь після неефективності стандартної дози. Пероральна терапія 625 мг/добу МП не поступалася дозі 1250 мг/добу (кожна протягом трьох днів) (Hervas-Garcia та співавт., 2019).

Два менших дослідження показали, що поступова відміна пероральної терапії високими дозами глюкокортикостероїдів, ймовірно, не має додаткових переваг (Perunal та співавт., 2008; Bazi та співавт., 2021).

Пероральна терапія високими дозами проти внутрішньовенної терапії

Кокранівський аналіз 2012 року не зміг виявити будь-яких істотних відмінностей між пероральним і внутрішньовенним введенням у п'яти розглянутих дослідженнях (215 осіб) щодо клінічних (ремісія рецидиву через чотири тижні), радіологічних (прийом контрастної речовини) і фармакологічних кінцевих точок (Burton et. in. 2012). Лише три дослідження вивчали зміну EDSS через чотири тижні, два дослідження вивчали параметри МРТ. Мета-аналіз 2017 року прийшов до подібного висновку (Liu та співавт., 2017). Інші рандомізовані дослідження РС або неврити зорового нерва, які не розглядалися, наведено в таблиці A1. Також у цих дослідженнях не було жодної переваги в/в порівняно з пероральним прийомом.

Безпека та переносимість були порівнянними. На відміну від в/в МР п/о МР не спеціально схвалений для терапії рецидивів РС, а для захворювань, які потребують системної терапії глюкокортикоїдами. Слід також зазначити, що МР доступний лише в Німеччині як затверджений готовий препарат у максимальній дозі 40 мг/таблетку.

Побічні ефекти

У дослідженні неврити зорового нерва такі побічні ефекти значно частіше спостерігалися у людей, які отримували внутрішньовенне введення ГКС: Труднощі зі сном, легкі зміни настрою, розлад шлунка, почервоніння обличчя, збільшення ваги (Beck та співавт., 1992). У пацієнтів, які приймали глюкокортикостероїди перорально, Кокранівський аналіз показав більше розладів смаку (перорально 26/45, внутрішньовенно 15/44 осіб) і тенденцію до більшої зміни настрою (перорально 13/24, внутрішньовенно 7/24) (Burton та співавт., 2012), дослідження Le Page та співавт., більше порушень сну (перорально 77/100, IV 63/99) (Le Page та співавт., 2015).

Подальші побічні ефекти ГКС та відповідні протипоказання для терапії ГКС можна знайти в посібнику з якості KKNMS (мережі компетенцій із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

Твердження A6 (Консенс): В/в застосування ГКС для терапії рецидивів є наразі клінічно встановленим стандартом.

Перевірено у 2022 р.

Немає доказів того, що пероральні глюкокортикостероїди є кращими чи нижчими порівняно з внутрішньовенними.

Твердження A7 (Консенс): Тому пероральна терапія високими дозами ГКС є альтернативою внутрішньовенному введенню.

Перевірено у 2022 р.

Практичні аспекти реалізації

Рекомендація A8 (Консенсус): Перед початком терапії рецидиву необхідно провести такі обстеження:

- Неврологічний огляд з найкращим кількісним визначенням дефіциту (наприклад, EDSS)
- Виключення інфекції (клінічної, лабораторної) як можливого пояснення симптомів (феномен Утгофа) або протипоказання до терапії ГКС.
- рівень цукру в крові, електролітів
- MPT діагностика при незрозумілій клінічній ситуації
- Тест на вагітність з неясним статусом

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A9 (Консенсус):

- Ті, хто лікується, повинні бути проінформовані про можливі побічні ефекти
- ГКС слід давати одноразово вранці для зменшення частоти порушень сну
- Під час та після терапії слід ретельно контролювати артеріальний тиск, рівень цукру в крові та електроліти сироватки

Призначення високих доз ГКС в амбулаторних або стаціонарних умовах слід вирішувати залежно від тяжкості рецидивів, супутніх захворювань і переносимості попередньої терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендації щодо подальших аспектів практичного впровадження можна знайти в посібнику з якості KKNMS (мережі пов'язаних із захворюваннями компетенцій для розсіяного склерозу 2022).

Оцінка ефекту терапії/ескалація терапії

Рекомендація A10 (Консенсус): Якщо терапія ГКС має недостатній ефект і стійкий неврологічний дефіцит, актуальний для повсякденного життя при стандартизованому неврологічному обстеженні, або симптоми, що погіршують якість життя, терапію рецидиву необхідно посилити.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A11 (сильний консенсус): Для посилення терапії рецидиву можна розглянути поновлену терапію високою дозою МП до 2000 мг/добу протягом 3-5 днів, але для цього немає доказів щодо клінічних кінцевих точок. Залежно від тяжкості та тривалості симптомів, плазмаферез або імуноадсорбцію можна розглядати як альтернативу або послідовно.

Перевірено у 2022 р.

А.2.2.2 Плазмаферез/імунадсорбція

Аферезну терапію з використанням плазмаферезу (ПФ) або імунної адсорбції (ІА) було встановлено як терапію посилення симптомів рецидиву, які недостатньо реагують на ГКС, без наявності даних надійних контрольованих досліджень. Існують переважно ретроспективні когортні дослідження їх ефективності. Опубліковані показники відповіді з когортних досліджень до > 70 % (Trebst та співавт., 2009; Ehler та співавт., 2015) слід інтерпретувати з обережністю через відсутність контрольованих досліджень. У ретроспективному дослідженні пацієнтів з неадекватною відповіддю на в/в. МР продемонстрував нижчий EDSS в осіб, які отримували ПФ (n=23), порівняно з контрольною групою без ПФ (без ПФ через відсутність, відторгнення пацієнта; n=21) через 6 і 24 місяці. Крім використання ПФ, молодший вік і ураження контрастною речовиною були пов'язані з кращим клінічним результатом (Marrodan та співавт., 2021).

Дослідження доказів класу I, опубліковані на сьогоднішній день, мають незначну інформативну цінність через невелику кількість пацієнтів, які отримували лікування, деякі з неоднорідними клінічними картинами, і супутню терапію (Weiner та ін., 1989; Weinshenker та ін., 1999).

Навіть якщо раннє застосування ПФ/ІА здається патофізіологічно доцільним і в попередніх ретроспективних дослідженнях ранній початок терапії протягом приблизно шести-восьми тижнів після початку рецидиву був предиктором позитивного ефекту (Weinshenker та співавт., 1999; Keegan та співавт., 2002). Більш пізні, також нерандомізовані дослідження не змогли продемонструвати послідовних результатів щодо кореляції між часом терапії від появи симптомів і відповіддю на терапію (Trebst та співавт., 2009; Correia та співавт., 2018; Blechinger та співавт., 2021). Лише в одному з цих досліджень, в якому взяли участь 118 осіб (98 із рецидивуючим-ремітуючим РС), ймовірність клінічного покращення була вищою за меншого інтервалу від початку рецидивів (Blechinger та співавт., 2021).

Недостатня або відсутність відповіді на симптоми рецидиву на ГКС з необхідністю ПФ не виключає позитивної відповіді на ГКС у разі повторного рецидиву (Ehler та співавт., 2017). Залишається незрозумілим, чи слід у разі недостатньої відповіді на рецидиви переходити спочатку до вищої дози ГКС чи безпосередньо до ПФ/ІА. У ретроспективному дослідженні 193 випадків, які отримували або ПФ (n = 66), або другу дозу як ескалаційну терапію надвисоких доз стероїдів (n = 127), ПЕ був ефективнішим, ніж терапія ГКС у вищих дозах (Pfeuffer та співавт., 2019). Крім того, проспективне обсерваційне дослідження переваг терапії надвисокими дозами WBS (МР 2000 мг/добу протягом п'яти днів (26 суб'єктів)) порівняно з імунадсорбцією (шість ІА через день (16 суб'єктів)) після неадекватної відповіді одного Можливий рецидив РС до 1000 мг МР/день протягом п'яти днів. Прогнозована кількість 204 пацієнтів може бути отримана з офіційних даних

Причини невідомі (немає взяття на себе витрат на ІА носіями в ході); однак пацієнти, які отримували ІА, мали вищі шанси на клінічно значуще покращення через три та шість місяців (Pfeuffer та співавт., 2022). На додаток до невеликої кількості учасників, обмеженнями цього дослідження були відсутність рандомізації, тому жодних рекомендацій не можна отримати з цього дослідження.

Якщо порівняти дві процедури аферезу одна з одною, то в рандомізованому дослідженні за участю 61 людини ІА ПФ щодо первинної кінцевої точки (MSFC), див. додаток (А.4.) через чотири тижні (рівень відповіді 86,7 % проти 76,7 %) (Dorst та співавт., 2019). Незважаючи на це невелике дослідження, яке ще не підтверджено, наразі недостатньо доказів того, що одна з процедур (РЕ проти ІА) є кращою. ПЕ використовувався в більшості ретроспективних досліджень. Перевага ІА полягає в тому, що імуноглобулін G видаляється лише вибірково, і тому не потрібно замінювати чужорідний білок.

Побічні ефекти та ускладнення (Kaplan та співавт., 2012) ПФ/ІА можна знайти в посібнику з якості KKNMS (компетентна мережа щодо розсіяного склерозу, пов'язана з захворюваннями, 2022).

Рекомендація A12 (Консенсус): РЕ або ІА слід проводити, якщо неврологічний дефіцит стандартизованого неврологічного обстеження зберігається та погіршує якість життя після завершення пульс-терапії WBS, або у випадку особливо важких рецидивів, які прогресували під час терапії WBS. Рішення слід приймати індивідуально відповідно до наявності та індивідуальних факторів пацієнта. Виходячи з патофізіології, ПЕ/ІА слід проводити в перші шість-вісім тижнів після початку рецидиву, але немає доказів щодо найкращого можливого періоду. ПЕ/ІА слід проводити в спеціалізованих центрах РС, для цього пацієнт повинен бути проінформований письмово.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A13 (сильний консенсус): Лікування ПФ або ІА можна розглянути на більш ранньому етапі, особливо якщо індивідуальна ситуація пацієнта не дозволяє проводити пульс-терапію надвисокими дозами внутрішньовенного ГКС або якщо пацієнт почувається добре після попереднього загострення відповів на РЕ/ІА.
Перевірено у 2022 р.

Таблиця А1: Лікування рецидиву стероїдами

Дослідження	Дизайн (якість)	Кількість пацієнтів	Характеристики пацієнта	Втручання	Цільові параметри	Результат
Beck та співавт. ¹	Рандомізоване, сліпе дослідження п/о застосування (не в/в) (+)	457 ✓ МР: 151 ✓ Преднізон п/о: 156 ✓ плацебо: 150	Неврит зорового нерва ≤ 8 д (6 % з діагнозом РС на початку дослідження)	■ МП 250 мг кожні 6 год протягом 3 днів, потім преднізолон перорально 1 мг/кг маси тіла 11 днів, поступово зменшуючи перорально 3 дні ■ Преднізолон перорально 1 мг/кг МТ 14 днів, поступово зменшувати перорально 3 дні ■ Плацебо по	<u>Первинна кінцева точка:</u> Поле зору, контрастна чутливість <u>Вторинна кінцева точка:</u> Гострота зору, колірний зір ✓ день 4, 15, місяць 6, 12 і потім щорічно	<u>в/в МР проти плацебо:</u> (АЗР/ВЗН) ■ Контрастна чутливість: день 30 9 %/10 %; день 180 7 % / 15 % ■ Поле зору: день 30 30 %/38 %; день 180 6 %/24 % ■ Гострота зору: день 30 9 %/11 %; день 180 5 %/11 % ■ через 6 місяців поле зору, контрастна чутливість, колірний зір значно покращилися, але не гострота зору <u>Преднізон п/о проти плацебо:</u> ■ без різниці
Oliveri та співавт. ²	Рандомізоване, подвійне сліпе (+++)	29 ✓ 2 г МР: 14 ✓ 0,5 г МР: 15	РРРС Рецидив ≤ 2 тижнів, ≥ 1 ураження контрастною речовиною	■ МР 2 г/добу протягом 5 днів ■ МР в/в 0,5 г/добу протягом 5 днів, розділених на 2 прийоми (8:00 та 16:00)	<u>Первинна кінцева точка:</u> Кількість уражень КМ краніальних та шийних, EDSS: Вихідний рівень, день 7, 15, 30 та 60	<u>в терапевтичних групах:</u> ■ Значне зниження EDSS до дня 60, зменшення уражень контрастною речовиною для МР 2 г/добу значно до дня 60, для МР 0,5 г/добу до дня 30 <u>МР 2 г/день проти 0,5 г/день:</u> (АЗР/ВЗН) ■ Значне зменшення уражень КМ після d30 (25 %/57 %) і d60 (36 %/52 %), EDSS незначне
Ramo-Tello та співавт. ³	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з подвійним маскуванням (+++)	49 ✓ п/о: 25 ✓ в/в: 24	РРРС Рецидив < 15 д	■ МР п/о 1,25 г/добу протягом 3 днів (12 капсул по 100 мг і 1 капсула по 50 мг; виготовлено для дослідження) ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Не менш ефективність щодо покращення EDSS через 4 тижні, кількості/об'єму активних і нових або прогресуючих за розміром уражень Т2 через 4 тижні; Повторна оцінка EDSS через 12 тижнів	<u>МР п/о проти МР в/в:</u> ■ Відсутність невдачі через 4 тижні ■ немає відмінностей за параметрами МРТ ■ немає різниці в EDSS через 12 тижнів ■ ПЕ без істотних відмінностей

Дослідження	Дизайн (якість)	Кількість пролікованих	Характеристики лікуваного	Втручання	Цільові параметри	Результат
COPOUSEP ⁴	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з подвійним маскуванням (+++)	199 ✓ п/о: 100 ✓ в/в: 99	PPPC Рецидив ≤ 15 д	■ МР п/о 1 г/добу протягом 3 днів (10 капсул по 100 мг/добу; виготовлено для дослідження) ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> неповноцінність щодо покращення за > 1 бал найбільш ураженої FS після 28 днів без повторного лікування WBS	<u>МР п/о проти в/в МР</u> ■ Відсутність невдачі через 4 тижні ■ ПЕ до дня 28: безсоння при МР п/о частіше
Morrow та співавт. ⁵	Одинарна шторка (пат. Незасліплене, рандомізоване; 6 місяців (++)	55 ✓ п/о: 22 ✓ 23 PPPC ✓ п/о: 6 ✓ в/в: 7	неврит зорового нерва протягом 14 днів; найкраще скоригований зір ≤ 20/40	■ Преднізон п/о 1,25 г/добу (25 таблеток по 50 мг/добу) протягом 3 днів. ■ МР в/в 1 г/добу протягом 3 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Покращення затримки VEP P100 через 6 місяців	■ Істотних відмінностей немає ■ ПЕ без істотної різниці
Hervás-García та співавт. ⁶	Рандомізоване, подвійне сліпе; EDSS до 90 днів (+++)	55 ✓ МР 1,25 г: 23 ✓ МР 625 мг: 22	PPPC EDSS 0-5,0 (до спалаху), від середнього до сильного спалаху < 15 днів	■ МР п/о 1,25 г (12 капсул по 100 мг, 1 капсула по 50 мг) протягом 3 днів ■ МР п/о 625 мг (6 капсул по 100 мг, 1 капсула по 25 мг) протягом 3 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Не менша ефективність нижчої дози щодо покращення EDSS на d30	<u>625 мг проти 1,25 г МР:</u> ■ Неперевершеність щодо покращення EDSS на d30 ■ ПЕ без істотної різниці

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗН – абсолютне зниження ризику, EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації, FS – шкала функціональної системи, в/в – внутрішньовенно, МТ – маса тіла, МР – метилпреднізолон, ПЕ – побічні ефекти, п/о – перорально, PPPC – рецидивуючий-ремітуючий РС, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

- 1 Beck R W, Cleary P A, Anderson M M Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. N Engl J Med, 1992. 326:581-588.
- 2 Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology, 1998. 50:1833-1836.
- 3 Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler, 2014. 20:717-725.
- 4 Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 2015. 386:974-981.
- 5 Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2018. 75(6):690-696.
- 6 Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Eur J Neurol, 2019. 26:525-532.

A.3 Імунотерапія, схема лікування та вибір методу лікування

A.3.1 Загальні міркування щодо імунотерапії

Деякі основні принципи використання імунотерапевтичних препаратів для РС можна вивести з результатів великих терапевтичних досліджень. В принципі, вплив імунотерапевтичних препаратів на запальні процеси тим більший, чим раніше вони використовуються в перебігу захворювання (Hemmer та співавт., 2014). Вплив на частоту рецидивів, прогресування інвалідності, спричинене рецидивами, або параметри MPT у досліджуваній період, таким чином, є найбільшим при рецидиві РС і лише незначним або незначним у тих, хто постраждав від первинно- або *не активнішого* вторинно-прогресуючого РС (Bates та співавт., 2011). Іншим параметром ефективності імунотерапії, який тісно пов'язаний із тривалістю захворювання, є вік хворих. Мета-аналізи показали, що ефективність імунотерапевтичних препаратів знижується з віком (Weidemann та співавт., 2017). Згідно з цим аналізом, імунотерапевтичні засоби мають сильніший ефект у дітей та молодих людей (Citris та ін., 2015; Gärtner та ін., 2018). На відміну від зниження ефективності, ризик інфекцій і новоутворень зростає з віком як частина імунного старіння (Kline та співавт., 2016; Pawelec та співавт., 2017).

Стосовно використання імунотерапевтичних засобів при РС слід також мати на увазі, що всі схвалені речовини досліджувалися лише протягом двох-трьох років у рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях або дослідженнях із застосуванням активних речовин (Gerardi та співавт., 2018). Однак великі дослідження реєстрів, доступні для більшості речовин, показують, що імунотерапевтичні засоби ефективні після цього періоду. З патофізіологічної точки зору також здається правдоподібним, що послідовна профілактика запальних уражень у ЦНС позитивно впливає на довгостроковий перебіг.

Крім того, слід зазначити, що діагностичні критерії суттєво змінилися за останні два десятиліття, так що колективи, досліджені в багатьох дослідженнях, більше не можна порівнювати з хворими на KIC та РС. Незважаючи на всю індивідуальну варіабельність перебігу захворювання, протягом останніх кількох десятиліть прогноз для пацієнтів із нещодавно діагнованими KIC та РС стає дедалі кращим, тому порівняння з історичними колективами навряд чи можливі. На жаль, досі немає надійних маркерів для індивідуального прогнозування довгострокового перебігу, навіть якщо клінічні параметри, параметри MPT і SMP можуть безсумнівно сприяти прогностичній стратифікації (Tintoré та співавт., 2015). Крім того, досі відсутні предиктори індивідуальної відповіді на специфічну імунотерапію.

На тлі постійного розширення спектру імунотерапії з подальшими схваленнями нових препаратів і новою інформацією, напр. щодо побічних ефектів, що виникли, та аспектів безпеки (нещодавно) схвалених препаратів критичне вивчення наявних даних є дуже актуальним. Через часову динаміку цих процесів інформація в цій настанові також може стати частково «застарілою», і може знадобитися повторна оцінка з оновленою інформацією. Щоб надати читачам цієї настанови допомогу в цьому відношенні, ми включили деякі загальні аспекти щодо класифікації даних дослідження та роз'яснення термінів у додатку. *визначення термінів* (А.4) складено.

Дилема неадекватних визначень активності запалення

Класифікація форм РС за Любліном лише розрізняє активні та неактивні щодо активності запалення, що визначається появою рецидивів та/або активністю МРТ. Дослідження схвалення імунотерапевтичних засобів для лікування РС в основному включали осіб із запальною активністю, але не відбирали відповідно до клінічних констеляцій, таких як, напр. неефективність терапії при попередньому лікуванні, ступінь прогресування інвалідності або можливі предиктори перебігу захворювання.

Незалежні дослідження оптимізації терапії після схвалення, які могли б отримати докази для прийняття рішень щодо терапії в конкретних ситуаціях лікування, не проводилися для імунотерапевтичних засобів для РС. Внаслідок вищих ризиків для безпеки органи схвалення обмежили використання деяких препаратів підгрупами з вимірно вищою активністю захворювання, які вони вважали *високоактивний* без проведення окремих досліджень для цих підгруп. Визначення *високоактивний* інформація про продукт відрізняється від препарату до препарату, є частково розпливчастою та надає великого значення сурогатному параметру активності МРТ. Незважаючи на його розпливчастість і відсутність доказів, цей термін увійшов до повсякденних рішень щодо догляду та є предметом розсуду неврологів.

У цій настанові зроблено спробу запровадити зрозумілий алгоритм терапії імунотерапії рецидивуючого РС, диференційований відповідно до тяжкості захворювання. Цей алгоритм враховує рівень активності захворювання; однак, визначення високоактивного курсу зроблено лише для тих пацієнтів, які раніше не отримували терапію.

Загальноприйнятне визначення *високоактивний* у керівництві було б бажано. Однак дані та ситуація дослідження (поки що) не дозволяють таку обов'язкову класифікацію.

A.3.2 Схема обробки та конкретна процедура

A.3.2. Мета та показання

Наявні препарати для імунотерапії не можуть вилікувати РС, але вони можуть змінити його перебіг. Таким чином, показання до терапії та вибір терапевтичного засобу завжди залежать від передбачуваної кінцевої користі (беручи до уваги дані про ефективність, відомі з (схвалених) досліджень) та ризиків (короткострокова та віддалена переносимість та безпека) (Lucchetta та співавт., 2019).

Крім того, перебіг РС варіабельний. З одного боку, когортні дослідження показують довгострокову користь від ранньої імунотерапії після встановлення діагнозу (Sørensen та співавт., 2020), але з іншого боку вони також показують, що деякі люди з КІС та РС мають досить легкий перебіг (низька активність захворювання, нечисленні та легкі рецидиви без відповідного порушення фізичних функцій) (Reynders та співавт., 2017; Chung та співавт., 2020).

На цьому фоні керівна група вказує на європейську *Рекомендації ECTRIMS/EAN щодо фармакологічної терапії РС* (Montalban та співавт., 2018) з такими рекомендаціями:

Рекомендація A14 (Консенсус): Цілями імунотерапії є запобігання або зменшення клінічної активності захворювання (рецидиви та прогресування захворювання) і збереження якості життя. Іншою метою має бути зменшення активності субклінічної хвороби, яка вимірюється за допомогою магнітно-резонансної томографії. Перед початком терапії необхідно узгодити реалістичні цілі терапії з зацікавленою особою.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A15 (сильний консенсус): При застосуванні імунотерапевтичних засобів завжди слід враховувати переносимість, безпеку та серйозні побічні ефекти/ускладнення на додаток до очікуваних терапевтичних ефектів. Переваги та недоліки імунотерапії слід детально обговорити з пацієнтам.

Перевірено у 2022 р.

Вимоги до юридично відповідної інформації про медичні заходи, без яких згода пацієнта є недійсною, викладені в розділі 630e Цивільного кодексу Німеччини. Через терапевтичну невизначеність і потенційно серйозні наслідки терапії вимоги до інформаційного обговорення імунотерапії РС дуже високі. З точки зору медичної етики, необхідно проводити терапію лише в окремих випадках, якщо пацієнт може очікувати потенційну користь, яка перевищує потенційний ризик побічних ефектів. Ризики, які можуть виникнути в результаті побічних ефектів, довгострокових ефектів або феномену відскоку після припинення імунотерапії, є такою ж природною частиною інформаційного обговорення перед початком імунотерапії, як і очікувана користь або можлива шкода від відсутності лікування пацієнта. Таким чином, пацієнти повинні мати можливість прийняти обґрунтоване рішення на основі своїх особистих уподобань після індивідуальної оцінки користі/ризиків.

Рекомендація A16 (Консенсус): Для людей з ІГС або РС, а можна починати імунотерапію. Можна розглянути можливість очікування без імунотерапії з ретельним моніторингом перебігу після обговорення з особою, ураженою КІС або РС, якщо можна припустити легкий перебіг з початкового прояву та/або з часом. Серйозність першого загострення, його вирішення, кількість загострень протягом курсу, параметри МРТ (навантаження на ураження, активність) і параметри СМР повинні бути включені в рішення.

Перевірено у 2022 р.

Для людей з КІС слід зазначити, що лише деякі бета-інтерферони та глатирамери дозволені для лікування. В іншому випадку слід терапія рецидивного РС.

А.3.2.2 Класифікація імунотерапевтичних засобів

Імунотерапевтичні препарати відрізняються своєю дією. Дослідження схвалення насамперед показали вплив імунотерапевтичних засобів на активність запалення протягом двох років терапії. Можна припустити, що погіршення неврологічних функцій, яке відбувається протягом двох років, особливо на ранній стадії РС або при ГІС, не є вираженням вторинного прогресування, а спричинене рецидивною активністю збільшення інвалідності (Lublin та співавт., 2014; Koch-Hendriksen та співавт., 2019; а також: Karpos та співавт., 2020).

Відповідно, для порівняння імунотерапевтичних засобів зниження частоти рецидивів може бути використано як основний параметр для класифікації речовин щодо терапії PPPC.

Декларація A17 (сильний консенсус): На основі їх відносного зниження запальної активності (частота рецидивів, активність МРТ, пов'язане з рецидивом прогресування) імунотерапевтичні засоби можна розділити на три категорії ефективності.

Підтверджено 2022

Рекомендація A18 (сильний консенсус): Відповідно до впливу на зниження частоти рецидивів, імунотерапевтичні засоби слід розділити на три категорії:

- Категорія ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %): Бета-інтерферони, включаючи пег-інтерферон, диметилфумарат (комбінований аналіз основних досліджень) / диросимелу фумарат, глатирамери, терифлуномід
- Категорія ефективності 2 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60 %): кладрибін, модулятори рецепторів C1F²
- Категорія ефективності 3 (зниження частоти рецидивів на > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії 1: Алемтузумаб, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб³), наталізумаб

Змінено у 2022 р.

Категорії ефективності не слід розуміти як послідовність терапії. Класифікація скоріше служить практичною допомогою у виборі правильного терапевтичного засобу і відображає досвід авторів. Немає контрольованих порівняльних досліджень між усіма препаратами, і не всі дослідження підтверджують цю класифікацію. Як правило, рівень серйозних побічних ефектів нижчий для терапевтичних засобів у категорії ефективності 1, ніж для речовин у категоріях ефективності 2 і 3. Однак це не обов'язково стосується переносимості в повсякденному житті, яка, безумовно, може бути гіршою для речовин у категорії ефективності 1, ніж для речовин з інших груп.

² Фінголімод, Озанімод, Понесімод. Стосовно. Сипонімод див *Вибір методу лікування при вторинно прогресуючому РС А.3.2.6*

³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

На тлі численних доступних альтернатив окремі імунотерапевтичні препарати також можуть бути визначені як резервні препарати або класифіковані як неефективні через неадекватну якість дослідження з точки зору сьогодишньої перспективи та/або особливі ризики безпеки:

А.3.2.3 Показання до терапії для *Подія демієлінізації неясного значення* та PIC (див. рис. А2)

Показання до терапії *Подія демієлінізації неясного значення*

Рекомендація А20 (Консенсус): Для першого спалаху, коли критерії ПД та ЧД не виконуються, тобто Х. якщо неможливо поставити діагноз КІС або РРРС (наприклад, ізольований неврит зорового нерва, ізольований мієліт), імунотерапевтичне лікування слід проводити лише у виняткових випадках.
Перевірено у 2022 р.

Показання до терапії PIC

У випадку радіологічно ізольованого синдрому (PIC) є випадкові результати МРТ, які сумісні з РС, без клінічних або анамнезних симптомів, характерних для РС, які існують або коли-небудь виникали. Таким чином, діагноз КІС або РС не може бути поставлений. Тому перед діагностикою PIC завжди необхідно переконатися, що немає результатів, які б дозволили поставити діагноз КІС або РС за допомогою чіткого, ретельного анамнезу, клінічного неврологічного огляду та, якщо необхідно, додаткової діагностики.

У недавній багатоцентровій великій когорті PIC (n = 451) у 51 % суб'єктів розвинувся перший клінічний випадок протягом десяти років. Факторами ризику були вік (< 37 років), олігоклональні смуги в лікворі, інфратенторіальні та спінальні ураження; якщо були присутні всі чотири фактори, ризик конверсії збільшувався до 87 % (Lebrun та співавт., 2019). Однак наразі немає результатів рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують користь або безпеку та переносимість/дотримання тривалої первинної профілактики імунотерапевтичними засобами при PIC. Крім того, жоден імунотерапевтичний препарат не дозволений для використання при PIC.

Рекомендація A21 (сильний консенсус): Для діагностики РС слід використовувати критерії Okuda⁴.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація A22 (сильний консенсус): Навіть використовуючи критерії MPT Okuda, імунотерапію не слід розпочинати особам із нещодавно діагностованим РС. Однак у осіб з РІЗ, у яких ОКБ можна виявити в спинномозковій рідині, а нові ураження, типові для РС, неодноразово виявляють під час MPT-досліджень *слід* розглянути імунотерапію речовиною з категорії ефективності 1 поза зареєстрованими показаннями. Перед початком такої імунотерапії пацієнтам слід повідомити, що немає доказів і схвалення використання імунотерапевтичних засобів при РС.

Змінено у 2022 р.

A.3.2.4 Вибір методу лікування при рецидивуючому ремітуючому РС (PPC) (див. рис. A2)

Початок терапії

Рекомендація A23 (сильний консенсус): Імунотерапія PPC повинна ґрунтуватися на активності захворювання (з урахуванням частоти рецидивів, тяжкості рецидивів, відповіді на терапію рецидивів, прогресування захворювання та даних MPT). Можливі переваги терапії слід зважити в порівнянні з потенційними ризиками на індивідуальній основі.

Змінено у 2022 р.

⁴ *Овоїдні, >3 мм в діаметрі, різко обмежені гомогенні T2-гіперінтенсивні ураження, які відповідають принаймні трьом із чотирьох критеріїв Баркофа (≥1 посилення ураження або ≥9 T2-гіперінтенсивних уражень; ≥1 інфратенторіальне ураження; ≥1 юстакортикальне ураження; ≥3 перивентрикулярні ураження).

Рекомендація A24 (Консенсус): Імунотерапія повинна бути запропонована людям з нелікованим РРРС, якщо

- принаймні один клінічно підтверджений рецидив *або*
- МРТ активність

в період двох⁵ минулих років можна було виявити.

Перевірено у 2022 р.

- молодий вік
- полісимптомний початок
- погане відновлення тяги
- високий тягар ураження
- спінальні або інфратенторіальні ураження
- кількісний інтратекальний синтез імуноглобулінів (IgG або IgM)

представляють аргументи для початку імунотерапії після першого нападу.

У Категорії ефективності 1 немає рекомендацій щодо переваги з точки зору ефективності.

Рекомендація A25 (сильний консенсус): Вибір препарату в категорії препаратів 1 має перш за все ґрунтуватися на побічних ефектах і вподобаннях/супутніх захворюваннях особи, яка лікується.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A26 (Консенсус): Через його тератогенний потенціал і достатньо безпечні альтернативи терифлуномід слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які все ще бажають мати дітей.

Перевірено у 2022 р.

Для людей з агресивним перебігом захворювання або з високим ризиком прогресування інвалідності необхідна рання високоефективна терапія, однак чітких критеріїв визначення агресивного перебігу ще немає (Arrambide та співавт., 2020; Iacobaeus та співавт., 2020).

⁵ приблизно

За результатами 2018 ECTRIMS Focused Workshop Group на тему агресивного РС (Iacobaeus та співавт., 2020), настановна група пропонує такі критерії для *ймовірно дуже активний* перебіг, який може свідчити про агресивний перебіг захворювання на ранній стадії РС:

Твердження A27 (Консенс): на *терапія наївна* Уражений РС із наступними клінічними характеристиками як *ймовірно, буде дуже активним* класифікувати:

- якщо загострення призвело до серйозного дефіциту, актуального для повсякденного життя після того, як терапія загострення була вичерпана та/або
- з поганим відновленням після перших двох епізодів та/або
- при високій частоті тяги: ≥ 3 протягом перших двох (приблизно) років або ≥ 2 протягом першого (приблизно) року після початку захворювання⁶ і або
- з EDSS $\geq 3,0$ у перший (приблизно) рік хвороби⁷ і або
- з ураженням пірамідних шляхів на першому році хвороби⁷ і або
- якщо на момент діагностики є такі дані МРТ: ≥ 2 уражень контрастною речовиною і високий тягар ураження T2 з особливим акцентом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях

Змінено у 2022 р.

До цих, ймовірно, дуже активних пацієнтів відноситься наступне:

Рекомендація A28 (Консенсус): Пацієнтам, які раніше не отримували терапію, слід запропонувати розпочати імунотерапію речовинами категорії ефективності 2 (модулятори рецептора C1Ф, кладрибін) або 3 (наталізумаб, антитіла CD20), якщо *мабуть активніше* історія доступна.⁷

Перевірено у 2022 р.

Окрім клінічних критеріїв, МРТ може вказувати на ймовірний високоактивний перебіг із відповідними терапевтичними наслідками. Загальне, засноване на доказах визначення високої активності запального захворювання наразі недоступне, але дослідження показують чіткий зв'язок між збільшенням тягаря ураження T2 (і ураженнями, що підсилюють контраст) та ймовірністю високоактивних курсів (Tintoré та ін., 2020). Таким чином, ці параметри МРТ (велике навантаження на ураження T2, $\geq$ два ураження контрастною речовиною, інфратенторіальні/спинальні/кортикальні ураження) є важливим додатковим

⁶ у разі ретроспективної оцінки на момент прийняття рішення (без проспективного спостереження або без очікування)

⁷ Занотовувати: Залежно від речовини це може бути застосування поза зареєстрованими показаннями.

критерій вибору первинної терапії. Стосовно уражень контрастною речовиною, слід враховувати, що після імпульсної терапії ГКС поглинання контрастної речовини вже не виявляється і його відсутність у цій ситуації не говорить проти високоактивного перебігу.

На додаток до цього вибір імунотерапевтичного засобу на основі конкретної потреби (*лікування до досягнення цілі*) в останні роки також зростає дискусія щодо первинного використання високоактивних речовин як стандартної терапії для всіх хворих на ранніх стадіях захворювання (індукційна терапія, *активне та швидке лікування*) (Ontaneda та співавт., 2019; Derfuss та співавт., 2020; Stankiewicz та Weiner, 2020). Ця стратегія базується на деяких великих когортних дослідженнях останніх років (Brown та співавт., 2019; Harding та співавт., 2019; He та співавт., 2020), які, однак, слід обговорювати критично, головним чином через їх ретроспективний (нерандомізований) характер. дизайн. Результати двох великих проспективних рандомізованих досліджень (DELIVER-MS⁸, TREAT-MS⁹) дослідження ефектів ранньої посиленої імунотерапії не буде доступним раніше 2023 року.

Контрольні обстеження та коригування терапії

Щоб мати можливість оптимізувати індивідуальну терапію РС, необхідні клінічні та технічні подальші обстеження. При МРТ-діагностиці слід зазначити, що в головному мозку можуть відкладатися контрастні речовини, що містять гадоліній. Навіть якщо довгострокові наслідки цих відкладень ще не відомі, інформацію, отриману під час введення контрастних речовин (навіть при використанні так званих циклічних контрастних речовин), слід порівняти з будь-якими ризиками для здоров'я, які можуть виникнути (Lukas та співавт., 2016).

Рекомендація A29 (Консенсус): Неліковані особи з нещодавно діагностованим РРС повинні проходити клінічне та МРТ спостереження для оцінки активності захворювання через 6 місяців, а потім кожні 12 місяців. У разі подальшого МРТ-дослідження можна відмовитися від введення контрастної речовини, що містить гадоліній.^{10,11}

Перевірено у 2022 р.

⁸ DELIVER-MS: Визначення ефективності ранніх інтенсивних підходів проти ескалації для РРРС (NCT03535298)

⁹ TREAT-MS: Дослідження традиційної та ранньої агресивної терапії розсіяного склерозу (NCT03500328)

¹⁰ Однак введення контрастної речовини, що містить гадоліній, може, напр. бути показаним як частина (повторної) диференціальної діагностики.

¹¹ Технічні стандарти МРТ див. у Рекомендації A1

Поява клінічної або МРТ активності в осіб, які раніше не лікувалися, є аргументом для початку імунотерапії.

Рекомендація A30 (сильний консенсус): Пацієнтам, які страждають на РРС, слід регулярно (наприклад, кожні три-шість місяців) проходити клінічні огляди після початку терапії або після зміни препарату. Крім того, слід контролювати МРТ¹¹ шість місяців і 18 місяців після початку терапії. Частота МРТ-обстежень повинна залежати від перебігу захворювання та ризику побічних реакцій на ліки. Не можна використовувати контрастну речовину для МРТ.

Перевірено у 2022 р.

Оскільки повна ефективність імунотерапевтичних засобів зазвичай досягається лише через кілька місяців (Roos та співавт., 2020), спостереження на шостому місяці після початку терапії є початковими висновками для подальших рішень щодо терапії. Докази клінічної або МРТ активності після цього моменту часу мають вирішальне значення для оцінки необхідності зміни поточної терапії. Будь-яка клінічна або МРТ-активність свідчить про те, що захворювання триває *запальний активний* є. З огляду на можливу зміну терапії, однак, це слід звузити:

Твердження A31 (Консенс): Курс РРС такий *запальний активний* класифікувати, якщо у суб'єктів, які отримували лікування, у будь-який час після шостого місяця після початку імунотерапії

- принаймні один клінічно чітко об'єктивний рецидив або
- клінічний рецидив (який неможливо чітко об'єктивізувати клінічно/додатково діагностично) та ≥ 1 нове типове для РС ураження¹² в МРТ або
- ≥ 1 нове типове для РС ураження принаймні в два моменти часу¹² виявляються на МРТ протягом періоду до двох (приблизно) років або
- у певний момент часу на МРТ можна виявити значне збільшення тягаря ураження T2.

Змінено у 2022 р.

¹² юстакортикальний/кортикальний, перивентрикулярний, інфратенторіальний або спінальний, щонайменше 3 мм у діаметрі

Рекомендація A32 (Консенсус): Для людей, які проходять терапію речовинами 1 категорії ефективності *запальний активний* залежно від ступеня активності захворювання, має відбутися перехід на речовину 2 або 3 категорії ефективності. Як і у випадку з речовинами категорії ефективності 1, під час вибору препарату категорії ефективності 2 та 3 слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наприклад, побічні ефекти, тип застосування, моніторинг, тривалість дії, супутні захворювання). Зміну в межах субстанцій категорії 1 або на більш високу дозу бета-інтерферону слід розглядати лише в тому випадку, якщо індивідуальні причини особи, яка лікується, свідчать проти переходу на категорію 2/3.

Перевірено у 2022 р.

На додаток до високої активності рецидиву та МРТ, полісимптомні рецидиви та неповне вирішення рецидивів говорять на користь переходу на речовину категорії ефективності 3.

На додаток до стратегії безперервної адаптивної імуномодуючої терапії, останніми роками також були розроблені препарати, які при використанні в якості індукційної терапії мають широкий імуноаблативний ефект (Sørensen та Sellebjerg 2019; Lünemann та співавт., 2020):

Твердження A33 (Консенс): Імпульсна терапія алемтузумабом і кладрибіном переслідує мету відновлення імунітету, що має призвести до тривалої стабільності захворювання без подальшої імунотерапії після застосування схвалених циклів терапії.

Цієї терапевтичної мети досягають деякі з пацієнтів. Немає контрольованих проспективних досліджень, які б вивчали стратегії терапії у випадку рецидиву активності захворювання до або після того, як затверджені цикли терапії були вичерпані. Довгостроковий ризик цих речовин ще недостатньо відомий. Загалом, неможливо сказати, чи стратегія імпульсної терапії є кращою за довгострокову терапію.

Перевірено у 2022 р.

Імунопрепарати 2 і 3 категорій ефективності

Для всіх препаратів категорії ефективності 2 необхідно дотримуватися особливих аспектів безпеки щодо контрацепції та планування сім'ї. Крім того, спостерігається значно більш тривала біологічна ефективність після прийому кладрибіну, ніж через

транзиторна лімфопенія може бути задокументована. Це має перевагу у коротких періодах терапії, але також і недолік у відсутності оборотності, що може бути проблематичним у разі відновлення активності захворювання або незапланованої вагітності. Крім того, сценарії конверсії та концепції подальшої терапії наразі вивчені лише в обмеженій мірі.

Навпаки, модулятори рецепторів C1Ф мають короткий фармакологічний період напіввиведення. Однак недоліком – імовірно як ефект класу – є небезпека надмірного повторення активності захворювання (*синдром відміни*) назвати, що може бути однаково проблематичним для можливо необхідної зміни терапії.

Рекомендація A34 (Консенсус): При виборі препарату з категорії 2 індивідуальна оцінка користі та ризику повинна бути проведена в обговоренні з пацієнтом.

Перевірено у 2022 р.

Аспекти безпеки слід брати до уваги для препаратів у категорії ефективності 3, насамперед ризик пошкодження, пов'язаного з терапією *прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія* (PML) при наталізумабі та ускладнення після терапії алемтузумабом. Терапія анти-CD20 антитілами включає ризик інфекційних ускладнень, особливо пов'язаних з терапією гіпогаммаглобулінемія. Однак підвищений ризик розвитку ПМЛ у людей з РС, які лікуються антитілами CD20, ще невідомий. З наталізумабом у разі припинення прийому при зміні терапії можливий надмірний рецидив активності захворювання (*синдром відміни*) вважати.

Рекомендація A35 (сильний консенсус): Щоб визначити перевагу в категорії ефективності 3, перед початком терапії слід визначити статус антитіл до JCV.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A36 (сильний консенсус): У серонегативних осіб із серонегативними антитілами до JCV під час вибору препарату категорії 3 індивідуальна оцінка користі та ризику між наталізумабом і антитілом CD20 (окрелізумаб, офатумумаб або ритуксимаб¹³) відбуватися.

Перевірено у 2022 р.

¹³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рисунок А2: Алгоритм терапії на початковому етапі/ескалації (A20-24, 27, 28, 31, 32)

Asymptotisch | **Клінічна подія** | **Klinisches Ereignis**

Клінічно ізолюваний синдром | Klinisch isoliertes Sy | Рецидивуючий ремітуючий РС | Schubförmig remittierende MS

Abwarten | Immuntherapie | Immuntherapie

несприятливі прогностичні фактори¹ | ungünstige Prognosefaktoren¹

Категорія 1 | **Категорія 2** | **Категорія 3** | **Kategorie 3**

Диметилфумарат / Дироксимелфумарат / Глатирамер / Інтерферон-бета / Терифлуномід | Кладрибін / Фінголімод / Озанімод / Понесімод / Терифлуномід | алемтузумаб / наталізумаб / окрелізумаб / офатумумаб (ритуксимаб)³ | Alemtuzumab / Natalizumab / Ocrelizumab / Ofatumumab (Rituximab)³

персистуюча активність захворювання | anhaltende Krankheitsaktivität⁴

¹ Молодий вік та/або (та/або) полісимптомний початок та/або погана ремісія тяги та/або високе навантаження на ураження та/або спінальні/інфратенторіальні ураження та/або кількісний інтратекальний синтез імуноглобулінів (IgG та IgM) є аргументами для початку імунотерапії після першого нападу (див. пояснення до A24).

Люди, які раніше не проходили терапію ймовірно дуже активний класифікувати, якщо напад призвів до серйозного дефіциту, пов'язаного з повсякденним життям після того, як терапія нападу була вичерпана та/або з поганим відновленням після перших двох нападів та/або з високою частотою рецидивів (≥ 3 у перші два (приблизно) роки або ≥ 2 у перший (приблизно) рік після початку захворювання) та/або з EDSS $\geq 3,0$ протягом першого (приблизно) року хвороби та/або з ураженням пірамідних шляхів у перший рік хвороби та/або якщо на момент діагностики є такі дані MPT: ≥ 2 уражень контрастною речовиною і високий тягар ураження T2 з особливим наголосом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях (A27).

² Аргументами на користь імунотерапії РС є: Позитивність ОКБ і повторна запальна активність на MPT (A22).

³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

⁴ Наступні фактори можна вважати ознаками стійкої активності захворювання після принаймні шести місяців імунотерапії: ≥ 1 клінічно об'єктивне загострення або 1 непереконливе загострення ≥ 1 нове типове для РС ураження на MPT або ≥ 2 моменти часу ≥ 1 нове типове для РС ураження на MPT або в один момент часу значне збільшення тягара ураження T2 на MPT. (A31)

Препарати категорій 1-3 наведено в алфавітному порядку, а не в порядку пріоритетності.

Залежно від дослідження, близько 10 % усіх пацієнтів з РС з негативним антитілами до JCV, які приймають наталізумаб, щорічно демонструють сероконверсію (Schwab та ін., 2018) і, таким чином, різко зростає ризик ПМЛ.

Рекомендація A38 (сильний консенсус): Особи з негативним статусом антитіл JCV повинні проходити регулярний клінічний, серологічний (перевірка статусу кожні шість місяців) і за допомогою сMRI (щорічно) моніторинг під час терапії наталізумабом.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A39 (Консенсус): Під час лікування наталізумабом після сероконверсії JCV (індекс $\geq 0,9$) слід своєчасно перейти на інший препарат. Якщо тривалість терапії становить менше 24 місяців, це слід робити щонайпізніше після загальної тривалості терапії 24 місяці. Для сероконверсії JCV з індексом $< 0,9$ можна розглядати продовження терапії наталізумабом протягом понад 24 місяців із ретельним моніторингом індексу антитіл до JCV, доки індекс залишається нижче 0,9. Якщо лікування продовжується більше ніж через 24 місяці, незважаючи на позитивний результат тесту на антитіла до JCV і розглядаються альтернативи лікування, МРТ головного мозку слід проводити принаймні кожні шість місяців.

Перевірено у 2022 р.

Для терапії наталізумабом із подовженим інтервалом дозування, напр. кожні шість тижнів, жодна рекомендація не може бути сформульована на основі наявної інформації (див. Розділ B7). Застосування з подовженим інтервалом все ще не схвалено (застосування поза зареєстрованими показаннями).

Дані про довгострокову безпеку, які зараз доступні для ритуксимабу та, меншою мірою, для окрелізумабу (Hauser та співавт., 2020; Wolinsky та співавт., 2020; Chisari та співавт., 2021) вказують на кращий профіль безпеки для цих речовин порівняно з алемтузумаб і наталізумаб у пацієнтів і пацієнтів з позитивними антитілами до JCV.

Рекомендація A40 (Консенсус): У пацієнтів із серопозитивними антитілами до JCV, незалежно від рівня індексу, антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб¹⁴) бути терапією першого вибору в категорії ефективності 3.

Перевірено у 2022 р.

¹⁴ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація A41: У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV (індекс $\geq 1,5$), наталізумаб слід застосовувати лише у виняткових випадках і протягом максимум 24 місяців. **(сильний консенсус)**. У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV (індекс $\geq 0,9$, $< 1,5$) наталізумаб слід застосовувати лише у виняткових випадках і протягом максимум 24 місяців **(сильний консенсус)**. У пацієнтів з позитивними антитілами до JCV з індексом $< 0,9$ терапію наталізумабом протягом більше 24 місяців можна розглянути, якщо використання антитіл CD20 неможливе **(Консенсус)**.

Перевірено у 2022 р.

Алемтузумаб висуває значні вимоги до моніторингу під час терапії та протягом принаймні чотирьох років після останнього введення. Збільшення кількості цереброваскулярних ускладнень спостерігалось під час або одразу після застосування алемтузумабу. Крім того, під час і після лікування часто спостерігаються вторинні аутоімунні захворювання та опортуністичні інфекції. Ці побічні ефекти можна зменшити за допомогою профілактики (наприклад, ацикловіру), напр. можна уникнути або ефективно лікувати, якщо його виявити на ранній стадії, тому регулярні клінічні, візуалізаційні та лабораторні перевірки є важливими.

Рекомендація A42 (сильний консенсус): У категорії ефективності 3 алемтузумаб слід застосовувати, лише якщо терапія наталізумабом або антитілами CD20 неможлива або якщо цю терапію необхідно припинити через побічні ефекти або неефективність терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A43 (сильний консенсус): Через високу частоту побічних ефектів і пов'язаних з цим вимог щодо тривалого моніторингу алемтузумаб слід застосовувати лише в центрах, які мають досвід застосування препарату, які мають можливість лікування інтенсивної терапії та можуть забезпечити тривалий моніторинг.

Перевірено у 2022 р.

Крім того, він рекомендований для всіх категорій ефективності:

Рекомендація A44 (Консенсус): Якщо побічні ефекти або непереносимість виникають при застосуванні одного з імунотерапевтичних препаратів без будь-яких ознак активності захворювання, слід зробити горизонтальну зміну категорії ефективності, беручи до уваги можливу взаємодію між препаратами.
Перевірено у 2022 р.

Що стосується практичних аспектів переходу, посилання зроблено на керівництво з якості KKNMS (компетентна мережа із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

A.3.2.5 Вибір методу лікування при первинно прогресуючому РС (ППРС) (див. рис. A3)

Рекомендація A45 (Консенсус): Відповідно до поточної ситуації дослідження, лише антитіла CD20 (окреліумаб, ритуксимаб¹⁵) використовуються.
Перевірено у 2022 р.

Ефективність анти-CD20 антитіл була показана у молодих людей із ППРС та/або наявною запальною активністю на МРТ. У дослідженні окреліумабу ППРС (Montalban та співавт., 2017), однак, лише маргінальні ефекти терапії були виявлені в групі тих, хто отримував лікування старше 45 років. У дослідженні ППРС ритуксимабу (Hawker та співавт., 2015) не було терапевтичного ефекту після 50 років. Водночас можна припустити вікове збільшення частоти ускладнень.

Молодий вік, невелика тривалість захворювання, низька ступінь інвалідності (EDSS) і ознаки запальної активності на МРТ є аргументами для початку цієї терапії.

Рекомендація A46 (Консенсус): У хворих віком старше 50 років, особливо за відсутності запальної активності МРТ, показання до анти-CD20 антитіл (окреліумаб, ритуксимаб¹⁶) має бути встановлено дуже суворо для ППРС.
Перевірено у 2022 р.

¹⁵ Застосування поза зареєстрованими показаннями

¹⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація A47 (Консенсус): Оскільки альтернатив терапії немає, в окремих випадках у хворих на ППРС віком старше 50 років спроба терапії анти-CD20 антитілами (окрелізумаб, ритуксимаб¹⁷) спочатку обмежена двома роками та з чіткою домовленістю щодо цілей терапії.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A48 (Консенсус): Інші речовини (зокрема, мітоксантрон, повторна пульс-терапія метилпреднізолоном, бета-інтерферони, глатирамери, інтратекальна терапія стероїдами) не слід використовувати для імунотерапії при ППРС, оскільки немає доказів ефективності, а терапія пов'язана з відповідними побічними ефектами та зниженням якості життя.
Перевірено у 2022 р.

Примітка щодо застосування ритуксимабу поза зареєстрованими показаннями

Рекомендаційна група вирішила розглядати та оцінювати анти-CD20 антитіла окрелізумаб, офатумумаб і ритуксимаб як загальний клас речовин, навіть якщо ритуксимаб не схвалено для лікування РС, тобто це так зване застосування поза зареєстрованими показаннями. Основними причинами такої оцінки було те, що розробка та клінічна оцінка окрелізумабу чітко ґрунтуються на попередніх результатах досліджень II фази ритуксимабу. Два терапевтичних антитіла також є «практично ідентичними» щодо своїх основних фармакологічних властивостей, і великі когортні дослідження демонструють довготривалу ефективність ритуксимабу в терапії РС. Зараз також існує рандомізоване дослідження III фази, яке змогло продемонструвати перевагу ритуксимабу над диметилфумаратом (Svenningsson та співавт., 2022). Крім того, до схвалення та запуску окрелізумабу було звичайною практикою лікування людей з РС ритуксимабом. Група з розробки настанови вважала важливою можливість продовжувати терапію цих пацієнтів відповідно до настанов без необхідності приймати ризик зміни терапії, який ніколи не можна повністю виключити.

Тим не менш, при застосуванні ритуксимабу поза зареєстрованими показаннями, аспекти відповідальності та типові для OLU особливі умови право на відшкодування. Початкове лікування ритуксимабом не пов'язане в першу чергу з помилками лікування, і ризик відповідальності чітко визначений, але висуває особливі вимоги до письмових пояснень особи, яку лікують (Walter та співавт., 2020).

Настанова не рекомендує віддавати перевагу ритуксимабу перед окрелізумабом або офатумумабом – наразі цьому немає медичного обґрунтування. Що стосується використання ритуксимабу, то мається на увазі лише «також», а не «замість» — і завжди в умовах застосування поза зареєстрованими показаннями.

А.3.2.6 Вибір методу лікування при вторинно прогресуючому РС (ВПРС) (див. рис. А3)

Для СПМС використовуються поки тільки бета-інтерферони, сипонімод і - с Обмеження – достатньо великі рандомізовані та контрольовані дослідження мітоксантрону. Інтерферон-бета 1b схвалений для лікування ВПРС, якщо він пов'язаний з рецидивами; Інтерферон-бета 1a підшкірно для лікування РС. Однак ці речовини в кращому випадку лише незначно ефективні і можуть призвести до погіршення різних симптомів РС (включаючи втому, спастичність і депресію). Сипонімод застосовують для лікування *активний* ВПРС визначається рецидивами або активністю МРТ. Ефективність середня. Незважаючи на те, що мітоксантрон схвалений для лікування високоактивного рецидивуючого ремітуючого РС, який призводить до швидкого прогресування інвалідності, ефективність мітоксантрону обмежена. Однак *не активний* ВПРС не було доведено, і застосування мітоксантрону в терапії РС більше не рекомендується (див. рекомендацію А19).

Кладрибін, окрелізумаб, офатумумаб і понесімод офіційно схвалені для РС, що включає ВПРС із накладеними рецидивами. Однак чітких досліджень ВПРС щодо цих речовин немає *активний* ВПРС раніше. При *не активному* ВПРС ці речовини ще не досліджені. Крім того, принаймні одне багатоцентрове когортне дослідження надає докази затримки прогресування інвалідності при ВПРС під дією ритуксимабу (Naegelin та співавт., 2019).

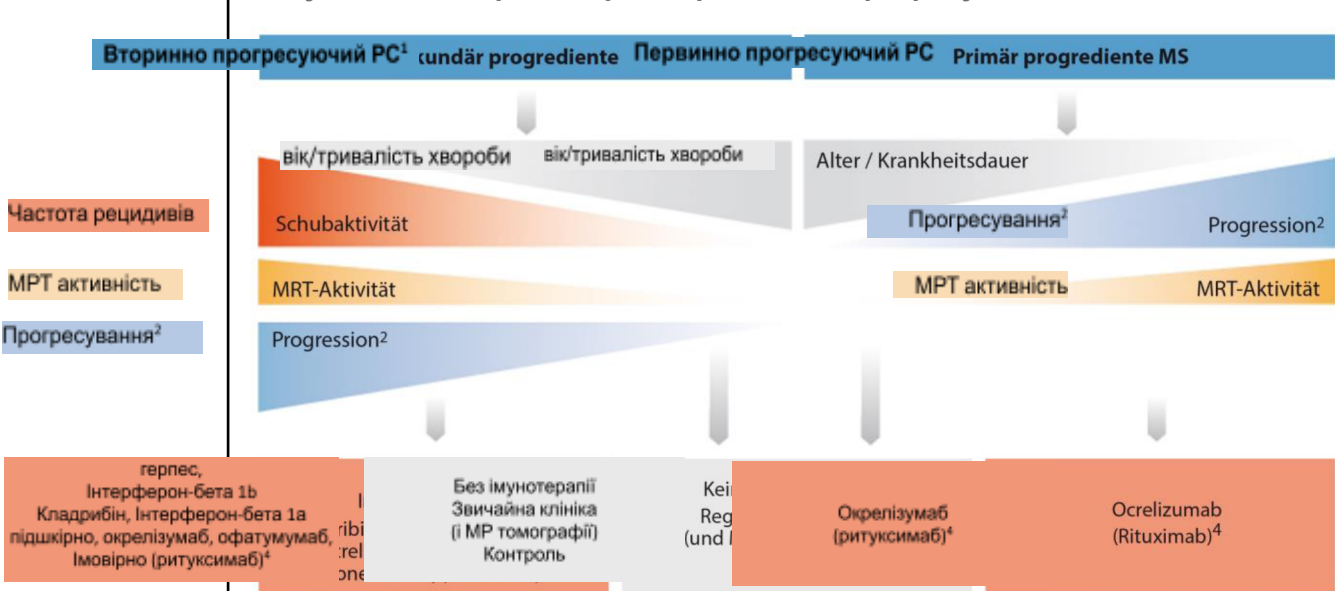
Рекомендація А49 (сильний консенсус): Для терапевтичних рішень у ВПРС доступна класифікація для *активного* та *не активного* ВПРС.
Перевірено у 2022 р.

Декларація А50 (Консенсус): Відповідно до поточної ситуації дослідження, лише для *активного* ВПРС, що визначається виявленням активності рецидивів або нових уражень на МРТ, доступні ефективні імунотерапевтичні препарати.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A51 (Консенсус): Для людей, які не лікуються *активніше* СПМС у вигляді рецидивів може бути розглянуто застосування сипонімоду, бета-інтерферонів, кладрибіну, понесимоду та антитіл CD20. Молодий вік, коротка тривалість захворювання, низький ступінь інвалідності, накладені рецидиви або швидке збільшення інвалідності та ознаки запальної активності на МРТ є аргументами на користь імунотерапії.

Перевірено у 2022 р.

Рисунок А3: Алгоритм терапії хронічного прогресуючого РС (А45–56)



¹ За даними Lublin та співавт., 1996 і 2014, ВПРС відноситься до перебігу захворювання, яке розвивається з РПРС та характеризується прогресуванням інвалідності із загостреннями або без них. Сюди слід віднести РПРС з прогресуючим перебігом.

² В окремих випадках швидке прогресування інвалідності, навіть без доказів активності МРТ, виправдовує (обмежену за часом) імунотерапію — з метою збереження незалежності пацієнта(A52).

³ Кладрибін, інтерферон бета 1а підшкірно, окрелізумаб, офатумумаб і понесіמוד схвалені для лікування РПРС, інтерферон-бета 1b для лікування ВПРС з рецидивами, сипонімод для активного ВПРС. Препарати розташовуються за погодженнями та за алфавітом, а не за пріоритетністю.

⁴ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація A52 (Консенсус): Для нелікованих людей *не активніше* Імунотерапію не слід розпочинати при ВПРС. Однак в окремих випадках, оскільки немає альтернатив терапії, спроба терапії, спочатку обмежена двома роками, з анти-CD20 антитілом, аналогічним до ППРС, може бути розглянута для пацієнтів зі швидким підвищенням інвалідності із загрозою втрати незалежності.¹⁷ Відсутність доказів і ризику терапії слід детально обговорити з зацікавленою особою.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A53 (сильний консенсус): Імунотерапію слід переглянути у пацієнтів із РРС, у яких розвивається ВПРС під час імунотерапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A54 (Консенсус): Для людей, у яких під час терапії препаратами 1 категорії ефективності розвивається *не активний* ВПРС, терапію слід припинити. Після цього пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним спостереженням і МРТ-томографією для моніторингу розвитку а *активний* розпізнати ВПРС і мати можливість розпочати адаптовану до цього імунотерапію¹⁸.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A55 (сильний консенсус): У пацієнтів, у яких під час терапії кладрибіном і алемтузумабом розвивається *не активний* ВПРС, цю терапію не слід продовжувати.

Перевірено у 2022 р.

¹⁷ Ритуксимаб поза зареєстрованими показаннями

¹⁸ Зроблено посилання на можливість індивідуального рішення відповідно до A52.

Рекомендація A56 (Консенсус): Можна розглянути можливість припинення терапії в осіб, у яких розвивається ВПРС під час терапії фінголімодом, озанімодом або наталізумабом. У випадку наталізумабу та фінголімоду, зокрема, ризик відскоку з відповідним клінічним погіршенням слід порівняти з ризиками продовження терапії.

Перевірено у 2022 р.

А.3.2.7 Тривалість терапії та закінчення терапії (див. рис. А4)

На жаль, досі бракує даних достатньо великих контрольованих проспективних досліджень припинення імунотерапії. Результати двох нещодавно опублікованих рандомізованих проспективних досліджень щодо припинення імунотерапії при рецидивному або прогресуючому РС (DOT-MS¹⁹, STOP-I-SEP²⁰) ще недоступні. Нещодавно були представлені результати проспективного дослідження DISCO-MS, яке також було рандомізованим; тут не могло бути ні меншовартості, ні одного

Можна продемонструвати не меншу ефективність припинення порівняно з продовженням терапії²¹.

З патофізіологічних міркувань можна припустити, що активність запального захворювання має тенденцію до зниження зі збільшенням віку та тривалості захворювання, і, отже, чистий ефект імунотерапії зменшується. Відповідно, деякі когортні дослідження показують, що люди, які припинили терапію після стабільного курсу, згодом не страждали більше від рецидивів (Kister та співавт., 2016, 2018; Kaminsky та співавт., 2020). Крім того, при застосуванні багатьох імунотерапевтичних препаратів ризик побічних ефектів (наприклад, інфекцій) зростає з віком.

Що стосується припинення імунотерапії, окрім людей, які увійшли у вторинну прогресуючу фазу (див. А.3.2.6), також слід звернути увагу на пацієнтів, які отримують лікування препаратом категорії ефективності 1:

¹⁹ STOP-I-SEP: Відміна модифікуючої терапії захворювання у пацієнтів з неактивним вторинним прогресуючим розсіяним склерозом старше 50 років (NCT03653273)

²⁰ DOT-MS: Припинення терапії, що модифікує захворювання, при стабільному рецидивному розсіяному склерозі (NCT04260711)

²¹ DISCO-MS: Припинення терапії, що модифікує хворобу (DMT) при розсіяному склерозі (РС) (NCT03073603): Включено 128 і 131 пацієнта з РС віком 55 років і старше, які продовжували або припинили терапію, відповідно, і за якими в середньому спостерігали протягом 22 місяців для виявлення рецидивів або нових уражень T2 MPT. Ця первинна кінцева точка виникала частіше у суб'єктів, які припинили терапію, але в статистичному аналізі не вдалося підтвердити ані неповноцінність, ані неповноцінність припинення лікування (дослідження з дизайном не меншої ефективності).

Рекомендація A57²² (сильний консенсус): У випадку осіб, у яких була низька активність захворювання до початку імунотерапії та відсутність активності захворювання під час попередньої терапії препаратом категорії ефективності 1, можна розглянути перерву в терапії після періоду принаймні п'яти років, якщо особа, яка лікується, цього бажає. Пацієнтів слід поінформувати про те, що п'ятирічний період не ґрунтується на доказах і що не існує контрольованих досліджень припинення лікування, за допомогою яких можна було б надійно оцінити ризик захворювання після припинення.

Підтверджено 2022

Іншу групу складають люди, які отримували або отримували лікування речовиною категорії ефективності 2 або 3 до початку терапії або речовинами категорії ефективності 1 через високу активність захворювання.

У випадку алемтузумабу та кладрибіну терапія зазвичай обмежена максимум чотирма (алемтузумаб) або двома циклами терапії (кладрибін).

Рекомендація A58 (сильний консенсус): Людям, які не виявляють активності захворювання після лікування кладрибіном або алемтузумабом, спочатку не слід проводити іншу імунотерапію. У подальшому необхідно проводити регулярні клінічні та МРТ огляди.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A59²³ (сильний консенсус): Тривалість терапії для пацієнтів без активності захворювання модуляторами C1Ф, наталізумабом або антитілами CD20 слід вирішувати індивідуально, оскільки на сьогоднішній день немає доступних досліджень щодо цього.

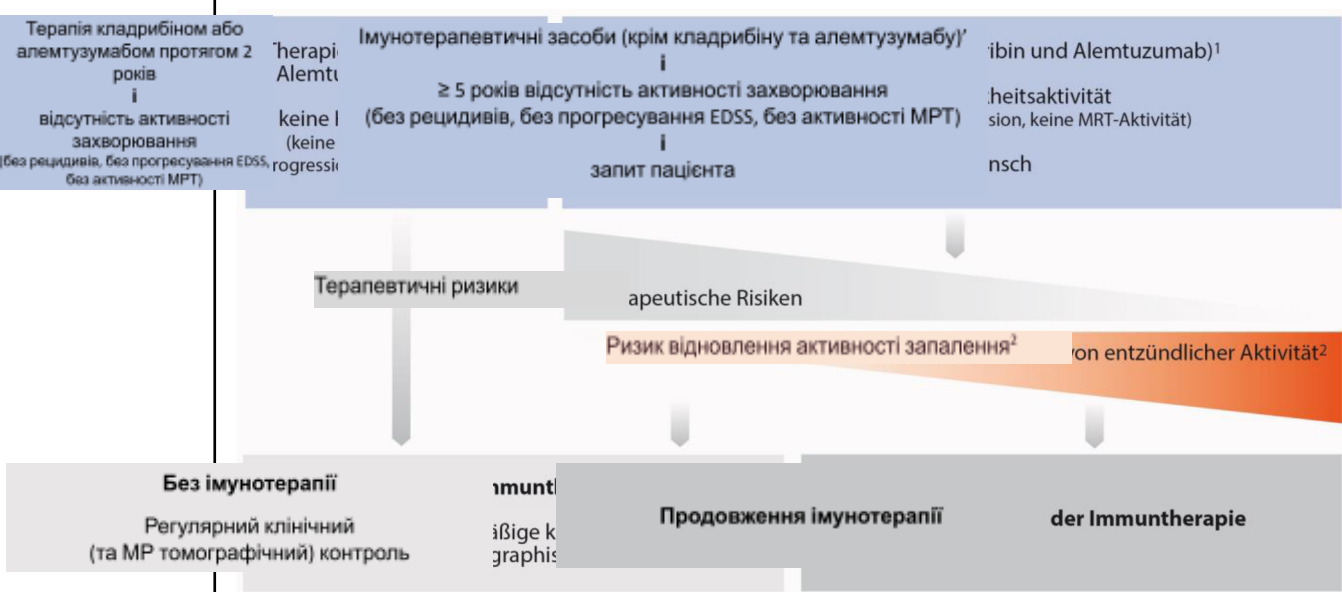
Перевірено у 2022 р.

²² Рекомендацію не можна тлумачити таким чином, що відповідно до описаної там констеляції необхідно розпочати або запитати перегляд терапії. Перерва в терапії завжди залежить від бажання пацієнта.

Декларація A60 (сильний консенсус): Наразі не можна дати загальних рекомендацій щодо «деескалації» терапії наталізумабом (у людей з негативними антитілами до вірусу Джона Канінгема (JCV)), модуляторами C1Ф або анти-CD20 антитілами, навіть якщо хворі отримують терапію, напр. протягом п'яти років не проявляв активності захворювання.
Перевірено у 2022 р.

Слід проявляти особливу обережність при припиненні прийому фінголімоду та наталізумабу або при переході на альтернативні речовини, оскільки при застосуванні цих речовин часто спостерігалось раннє спалах запальної активності. Поки що це не можна виключити і для нових модуляторів C1Ф. З іншого боку, у випадку анти-CD20 антитіл не відбувається синдрому відміни (Borealm та співавт., 2021).

Рисунок A4: Алгоритм переривання/припинення терапії (A57-62)



¹ Проспективні дослідження переривання/припинення терапії ще не завершені.
² Особливо актуально для модуляторів рецепторів C1Ф і наталізумабу

Рекомендація A61 (сильний консенсус): Пацієнтів, які отримують лікування, слід регулярно інформувати про переваги та ризики продовження існуючої терапії, «деескалації» до альтернативної речовини або припинення терапії. У будь-якій формі деескалації терапії інформація повинна також містити той факт, що в окремих випадках відновлення активності захворювання може вийти за межі початкового рівня до початку терапії (так званий синдром відміни, особливо після припинення наталізумабу, фінголімоду або інші модулятори С1Ф) і залишаються такими, незворотна неврологічна інвалідність.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація A62 (Консенсус): Якщо ті, хто лікується, і ті, хто їх лікує, вирішують на користь «деескалації» або перерви в терапії після зважування всіх ризиків, слід провести клінічні та МРТ контрольні перевірки через шість і дванадцять місяців, а потім через дванадцять місяців. інтервали. Якщо є ознаки активності захворювання (див. визначення *запального активного РРС*), імунотерапію слід відновити або підвищити.

Перевірено у 2022 р.

A.4 Додаток Визначення термінів, що стосуються клінічних досліджень

Фази клінічних випробувань

Розробка лікарського засобу поділяється на так звані фази. Твердження щодо переносимості активного інгредієнта можна отримати з досліджень на всіх фазах. У дослідженні фази I препарат вперше використовується на здорових добровольцях, щоб вперше дослідити фармакокінетику, фармакодинаміку та переносимість препарату. У фазі II дослідження ефективність перевірятимуть на невеликій групі пацієнтів за допомогою так званих сурогатних параметрів (при РС, наприклад, ураження МРТ). Це не дозволяє стверджувати про ефективність клінічних кінцевих точок. У дослідженнях III фази ефективність перевіряється з використанням клінічних кінцевих точок (при РС, наприклад, частота рецидивів або прогресування інвалідності). Дослідження III фази дозволяють робити заяви про ефективність активного інгредієнта - якщо вони проводяться достатньо добре - і становлять основу для схвалення. Дослідження фази IV – це дослідження, які проводяться з препаратами, які вже схвалені для відповідних показань; так напр. спостереження щодо застосування або дослідження реєстру. Вони не дозволяють стверджувати про ефективність, але можуть, напр. дозволяють ідентифікувати рідкісні побічні реакції на ліки *післяреєстраційне дослідження безпеки* (ПРОХОДИТИ)).

Критерії включення та розміри груп

У клінічних дослідженнях для тестування (нового) препарату пацієнтів відбирають на основі попередньо визначених критеріїв включення та виключення, а потім випадковим чином розподіляють у групи дослідження та спостерігають. Мета полягає в тому, щоб мати максимально однорідні групи, щоб зменшити вплив змінних перешкод і мати можливість виявити відмінності між групами, спричинені досліджуванним препаратом, з реалістично досяжною кількістю людей, які підлягають лікуванню. Дисперсія всередині груп і розмір ефекту визначають кількість, необхідну в кожному випадку, причому невеликі ефекти та велика міжіндивідуальна дисперсія потребують великих розмірів групи, щоб мати можливість виявити статистично значущі ефекти. Необхідну кількість пацієнтів визначають за допомогою так званого аналізу потужності.

У випадку РС розміри ефекту часто невеликі, а потрібна кількість людей велика. Це також означає, що на основі визначених критеріїв включення та виключення певні пацієнти не лікуються речовиною під час випробувальної фази. Це може стосуватися, наприклад, попереднього лікування, супутніх захворювань (наприклад, злоякісних пухлин) та особливих груп (наприклад, дітей, вагітних жінок, людей похилого віку). Питання про попередні терапії та зміни в терапії часто розглядаються лише в дуже обмеженій мірі в дослідженнях схвалення. Відповідно, результати досліджень схвалення можуть відповісти на обмежені запитання щодо застосування в подальшій клінічній рутині. Оцінка препарату для конкретних клінічних ситуацій, напр. для (високо) активного прогресування захворювання, як правило, не є предметом відповідних досліджень схвалення, але в найкращому випадку його можна оцінити за ними.

Упередженість підбору персоналу в клінічних дослідженнях

Пацієнти в клінічних дослідженнях часто не відповідають клінічній рутині в різних аспектах (*справжнє слово*). Крім усього іншого, тут відіграє роль спотворення відбору чи найму. *упередженість відбору/упередженість підбору персоналу* роль. У клінічних дослідженнях з різних причин переважно встановлюються вузько визначені критерії для осіб, яких потрібно включити, напр. невелика кількість супутніх захворювань, лише певна попередня терапія. У клінічних дослідженнях терапії РС критерії включення зазвичай вибираються таким чином, що пацієнти з РС із високою активністю запального захворювання часто включаються надмірно репрезентативно. Серед іншого, критеріями включення є максимальний вік (молоді хворі на РС виявляють вищу активність запалення), мінімальна частота рецидивів перед включенням у дослідження (наприклад, принаймні один рецидив за попередній рік) і підтвердження наявної активності МРТ.

Таким чином, пацієнти, які страждають на РС, у клінічній рутині можуть проявляти меншу активність запалення, ніж у базових дослідженнях схвалення. Це обмежує можливість перенесення в повсякденну клінічну практику.

Первинні проти вторинних кінцевих точок

У клінічних дослідженнях первинною кінцевою точкою є первинна (первинна) мета дослідження, яка повинна бути визначена перед його проведенням. Основною кінцевою точкою є визначення ефективності лікування. Якщо в дослідженні досліджується кілька кінцевих точок, перед початком дослідження одну кінцеву точку необхідно вибрати як основну. В ідеалі це ціль, яка є найбільш актуальною для пацієнтів (наприклад, річний рівень рецидивів, збільшення інвалідності). Обчислення розміру вибірки виконується для цієї первинної кінцевої точки, а результати цієї кінцевої точки перевіряються на значущість за допомогою статистичного тесту.

Лише якщо первинна кінцева точка суттєво відрізняється між групою з досліджуваною речовиною та контрольною групою, можна говорити про доказ ефективності. Значимість у статистичному сенсі нічого не говорить про величину або клінічну значущість різниці в ефективності між тестовою та контрольною групою. Таким чином, дослідження можуть показати дуже значні результати на користь досліджуваної речовини, але клінічні ефекти можуть бути дуже незначними.

Крім того, часто визначається велика кількість вторинних кінцевих точок, які можуть відповідати на додаткові запитання, але чия інформативна цінність обмежена з методико-статистичних причин. Тому, як правило, жодне твердження щодо ефективності терапії не може базуватися на вторинних кінцевих точках.

Підгрупові аналізи

Аналіз підгруп — це оцінка даних дослідження лише для певних підгруп або частки включених людей, які мають певні характеристики. Це можна використати дослідницько для отримання додаткових ознак ефективності речовини в контексті дослідження. Однак статистично обґрунтоване твердження про ефективність речовини не може бути отримано з аналізу підгруп. Аналіз підгруп особливо проблематичний, якщо підгрупи формуються лише після збору даних (*post hoc аналіз*), якщо підгрупи містять лише невелику вибірку кожна або якщо напр. виникають нерівні розміри груп. Тоді як випадкові ефекти, так і систематичні спотворення через порушення Рандомізація пояснює відмінності, виявлені між підгрупами. Докази ефективності речовини не можуть ґрунтуватися лише на аналізі підгруп.

Тривалість навчання

Тривалість основних досліджень обмежена і зазвичай охоплює періоди близько двох років. Це може бути критично в дуже різних аспектах: Для досліджень прогресуючих форм РС цей час може бути надто коротким для виявлення відмінностей (Ontaneda та співавт., 2015). Часто, щоб обійти цю проблему, в якості кінцевих точок обирають параклінічні сурогатні параметри, значення яких для оцінки впливу речовин на клінічні ефекти терапії є незрозумілим.

З іншого боку, обмежену тривалість дослідження слід розглядати з точки зору безпеки. Виникнення рідкісних побічних ефектів не може бути остаточно оцінене за цей час при одночасній обмеженій кількості людей, які отримують лікування в умовах дослідження. Якщо виникає потенційне ускладнення, те саме стосується питання про можливий причинно-наслідковий зв'язок із речовиною.

Методологічно чисте, незалежне спостереження після схвалення є ще більш актуальним, особливо для даних про безпеку терапевтичних засобів, у яких оцінюються групи, які 1) не відповідають обмеженій досліджуваній групі та 2) могли проходити терапію значно довше період (Berlin та співавт., 2008).

Кінцеві точки клінічного дослідження

Частота рецидивів на рік

Частота рецидивів за рік (ЧРР) є первинною кінцевою точкою, яка часто використовується в клінічних дослідженнях для порівняння досліджуваної групи з контрольною групою. У повсякденній клінічній практиці частота рецидивів також часто використовується як сурогат динаміки захворювання. Прогностичне значення їх для віддаленого перебігу невелике. У дослідженнях ступінь групової різниці можна отримати з ЧРР (наприклад, зниження абсолютного ризику проти відносного).

Відносне та абсолютне зниження ризику

Відносне («ВЗР») та абсолютне зниження ризику («АЗР») дозволяють описати ефективність терапії. Відносне зниження ризику описує відсоток, на який лікування знижує ризик події. Абсолютне зниження ризику відноситься до абсолютної зміни, спричиненої лікуванням, на основі всіх обстежених. Приклад: У групі плацебо у 20 % обстежених були рецидиви проти 10 % у групі Verum. Тоді відносне зниження ризику становить 50 %; абсолютне зниження ризику становить 10 %. Тому відносне зниження ризику є більш вражаючим, оскільки числові значення зазвичай більші. Однак цього недостатньо як єдиної кількісної інформації для оцінки терапевтичної користі.

Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації (EDSS)

Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації (EDSS) вимірює ступінь фізичної інвалідності на основі неврологічної оцінки семи функціональних систем і здатності ходити за шкалою від 0 (немає) до 10 (смерть через РС). EDSS також часто використовується в дослідженнях для вимірювання прогресування інвалідності (див. нижче) (Kurtzke та співавт., 1983). У діапазонах EDSS < 4,0 EDSS має низьку надійність. При балах > 4,0 відстань, пройдена пішки, домінує в EDSS і часто розвивається нерівномірно. Певні аспекти інвалідності, наприклад В. дрібна моторика, втома, депресія або когнітивні функції недостатньо представлені. Формально необхідне вимірювання пройденої відстані рідко проводиться в повсякденній клінічній практиці. Анамнестичні відомості недостовірні.

Підтверджене прогресування інвалідності

Підтверджене прогресування інвалідності (ППІ) – це збільшення EDSS на певну величину протягом певного періоду часу (зазвичай 12 або 24 тижні) (Wiendl та співавт., 2015). У дослідженнях це часто ототожнюють із необоротним прогресуванням захворювання. Однак періоди спостереження, можливі в дослідженнях, є надто короткими для питання переходу до справжньої прогресуючої форми (Kalincik та співавт., 2015) і змішують інвалідність, пов'язану з рецидивом і прогресуванням. Це переоцінює швидкість прогресування та переоцінює ефект терапії. Крім того, ППІ не вказує на індивідуальний ступінь прогресування і тому може застосовуватися в повсякденній клінічній практиці лише в обмеженій мірі.

Композитна функціональна шкала розсіяного склерозу (MSFC)

Композитна функціональна шкала розсіяного склерозу (MSFC) – це стандартизований і валідований тест для вимірювання інвалідності внаслідок РС (Cutter та співавт., 1999), який складається з трьох частин: Тест з дев'ятьма лунками, ходьба на 25 футів на час, тест на слухове додавання в темпі (PASAT). Ці три компоненти вимірюють функцію руки/кисті, функцію ноги та когнітивну функцію та можуть бути інтегровані в загальний бал (тоді називається MSFC). MSFC не використовувалась як первинна кінцева точка дослідження.

Результати, про які повідомляють пацієнти

Кінцеві точки, про які повідомляють пацієнти, все частіше збираються під час клінічних досліджень. *результати, про які повідомляв пацієнт* (PER)). Такі PRO просять з. В. Аспекти якості життя та стану здоров'я і, таким чином, допомагають зафіксувати наслідки хвороби та лікування з точки зору пацієнтів. PRO за своєю суттю суб'єктивні, гірше контрольовані та ні в якому разі не можуть впливають специфічні для захворювання фактори. Однак вони також дозволяють певну кількісну оцінку результатів, не зареєстрованих в EDSS (наприклад, щодо втоми, когнітивних функцій).

Для оцінки ЯЖ використовують загальні (наприклад, SF-36) або специфічні для РС опитувальники (наприклад, MSIS-29) (Riazi та співавт., 2003; Schäffler та співавт., 2013). Збір РРО все більше спрощується завдяки електронним носіям (наприклад, онлайн-анкетам, додаткам тощо).

Кінцеві точки доклінічного дослідження - сурогатні параметри

Особливо на ранніх етапах клінічних випробувань (дослідження II фази) з меншою кількістю людей, які отримували лікування, і коротшою тривалістю дослідження, для класифікації ефективності терапії потрібні сурогатні параметри (van Munster та співавт., 2017). Тут встановлюються, зокрема, параметри MPT.

Сурогатний параметр MPT активності запального захворювання

Активність захворювання на MPT зазвичай оцінюють шляхом демонстрації (1) нових або збільшених уражень T2, (2) уражень контрастною речовиною, і рідше (3) розвитку чорних дір T1 з уражень. Результати можуть не відповідати клінічним кінцевим точкам. Технічні та клінічні аспекти можуть обмежити інформативність MPT. Для порівнянності необхідна стандартизація протоколів MPT. Частота нових уражень на MPT зменшується з віком і тривалістю захворювання (Tortorella та співавт., 2005). Мікросудинні ураження іноді важко відрізнити від уражень, пов'язаних із РС, особливо у літніх людей. Щодо ризику повторного застосування контрастної речовини, зверніться до інструкції з якості KKNMS (компетентна мережа із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

MPT сурогатні параметри дегенеративних процесів

Візуалізація нейродегенеративних процесів у MPT стає все більш важливою, але вимагає ширшої стандартизації, перш ніж її можна буде впровадити в клінічну рутину. Незалежно від МС, вік має найбільший вплив на церебральну атрофію. Втрата об'єму мозку (атрофія мозку) в контексті РС може бути виміряна за допомогою MPT, враховуючи технічні підводні камені, і в умовах дослідження корелює з постійною втратою працездатності. Дані довгострокових досліджень щодо цього відсутні, і на рівні окремого пацієнта існує лише низька кореляція параметрів МР з клінічними недоліками. У клінічній рутині атрофія мозку, виміряна за допомогою MPT, ще не підходить для обґрунтування рішень щодо терапії. Технічні обмеження також актуальні (Росса та співавт., 2017).

Комбіновані кінцеві точки

НЕДА

Кінцева точка «немає ознак активності захворювання» *відсутність ознак активності захворювання* (NEDA)), альтернативно також як *відсутність активності хвороби* (Havrdova та співавт., 2010; Rotstein та співавт., 2015), нещодавно використовувався для оцінки терапії. NEDA існує, коли протягом визначеного періоду часу досягнуто всіх наступних пунктів:

1. свобода тяги
2. відсутність прогресування інвалідності
3. немає нових МРТ-уражень, що посилюють T2/FLAIR або гадоліній (названі: NEDA-3)

і додатково при необхідності

4. відсутність атрофії мозку, що перевищує очікуваний вік на МРТ (назва: NEDA-4) (Karpos та співавт., 2016)

Стандартизовані вимірювання атрофії на основі МРТ ще не встановлено, тому застосування NEDA-4 у клінічній рутині не передбачається. Критичним аспектом конструкції NEDA є змішування клінічних кінцевих точок із сурогатними параметрами МРТ-томографії. Оскільки МРТ має значний вплив на NEDA, це може призвести до прийняття рішень щодо терапії виключно на основі МРТ і, можливо, передчасних. Клінічна значущість кінцевої точки NEDA, особливо щодо довгострокового прогнозу, є незрозумілою, а наслідки окремих симптомів РС на ступінь порушення у пацієнтів (спастичність, атаксія, когнітивні розлади тощо) зареєстровані лише частково.

Який дизайн дослідження є оптимальним?

Як уже пояснювалося вище, базові знання про певні характеристики дослідження необхідні для того, щоб мати можливість зробити критичну класифікацію результатів. Ось деякі додаткові коментарі щодо планів дослідження та існуючих *незадоволених потреби* в поточних умовах навчання.

- З точки зору етики та практичності, плацебо-контрольовані випробування РС стають дедалі складнішими, оскільки «нелікування» наражає хворих на неприйнятний ризик.
- Щоб забезпечити послідовне з'єднання навіть із різними методами адміністрування, напр. *конструкції подвійного манекена* необхідно, щоб учасники отримували два різні заходи (наприклад, інфузію та таблетку), один із яких представляє плацебо. У результаті з різними реакціями на відповідну речовину, фактично одна

Не завжди можна гарантувати засліплення пацієнта та особи, яка лікує. Це намагаються обійти за допомогою незалежної оцінки (лікар, який відповідає лише за неврологічний огляд).

- Використання груп плацебо, а також груп порівняння, наприклад, з препаратом, який вже застосовувався раніше у відповідної особи, пов'язане з ризиками в оцінці досліджень. Цілком можливо, що в певній групі відбудуться односторонні виключення, що спричинить за собою ризик упередженості (див. вище).
- При оцінці за принципом «вибірка рандомізованих пацієнтів» в оцінку також включаються всі особи, які спочатку були віднесені до групи лікування. У групі Verum цей принцип гарантує, що ймовірність недооцінки ефекту з точки зору ефективності є вищою, оскільки в аналізі також оцінюються люди, які, наприклад, отримали лише одну дозу. Однак ця недооцінка також може стосуватися аспектів безпеки. Цей ефект можна оцінити за допомогою *за протоколом* Оцінка та порівняння результатів. Два результати не повинні істотно відрізнятися один від одного.

Нещодавно було розпочато дискусію щодо оптимізації дизайну дослідження, особливо для НМОСД (Weinshenker та співавт.,. 2015; Cree та співавт.,. 2016). Слід також зазначити, що дослідження в інших відповідних областях терапії РС, напр. здебільшого відсутні через економічні аспекти. До них належать, наприклад, дослідження генеричних препаратів із можливим потенціалом модуляції перебігу захворювання, дослідження в особливих групах хворих (люди похилого віку, діти та підлітки) або дослідження щодо симптоматичної терапії.

Б Імунотерапевтичні засоби

Наведена нижче інформація про затверджені показання та офіційно видані нормативні документи стосується специфікацій ЕМА. Щоб отримати інформацію про конкретні відмінності в дозволах і правилах, що застосовуються в Швейцарії, зверніться до поточного коментаря Швейцарського неврологічного товариства.²³

В.1 Бета-інтерферон

Показання за інформацією спеціаліста

Авонекс®, Бетаферон®, Екставіа® і Ребіф можна застосовувати людям із РС із рецидивуючими формами розсіяного склерозу та пацієнтам із першою демієлінізацією з активним запальним процесом. Крім того, Betaferon® і Extavia® можна призначати при вторинно прогресуючому розсіяному склерозі, якщо рецидиви все ще виникають. Plegridy® використовується для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (PPC).

Інтерферон-бета 1a (Авонекс®) призначають парентерально 1 раз на тиждень у дозі 30 мкг в/м, інтерферон-бета 1a (Ребіф) у дозі 22 мкг або 44 мкг тричі на тиждень п/ш, Пегінтерферон-бета 1a (Плегріді®) у дозі 125 мкг кожні два тижні п/ш або в/м, інтерферон-бета 1b (Бетаферон®/Екставіа®) у дозі 250 мкг через день п/ш.

Для дітей і підлітків Rebif вважається безпечним з 2 років, Betaferon® і Extavia® з 12 років і Avonex® з 16 років. Плегріді® не слід призначати дітям віком до 18 років.

Механізм дії

Інтерферони - це цитокіни - природні білки, що виробляються еукаріотичними клітинами як частина імунної відповіді на вірусні інфекції та інші біологічні стимули. Інтерферони I типу мають протівірусну, антипроліферативну та імуномодулюючу дію. Механізм дії бета-інтерферонів при РС не повністю вивчений.

Ефективність

У 1993 році інтерферон-бета 1b продемонстрував вплив на зниження частоти рецидивів і уповільнення прогресування при рецидивному РС (група дослідження розсіяного склерозу IFNB, 1993). Ці результати були підтверджені в дослідженнях інтерфероном-бета-1a

²³ <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2>

препарати (Jacobs та співавт., 1996; PRISMS Group 1998). Кокранівський огляд (Rice та співавт., 2001) показує помірний ефект протягом дворічного періоду спостереження (плацебо без рецидивів лікування 55 %, бета-інтерферони 69 %, абсолютне зниження ризику 14 %; EDSS прогресування плацебо 29 %, бета-інтерферони 20 %, абсолютне зниження ризику 9 %). Також Плегріди® оскільки пегільований інтерферон-бета-1а продемонстрував ефективність щодо частоти рецидивів і прогресування інвалідності в дослідженні III фази порівняно з плацебо протягом 48 тижнів (Calabresi та співавт., 2014).

Доступні довгострокові дослідження для схвалення інтерферону-бета-1b до 21 року (Goodin та співавт., 2012) і для препаратів інтерферону-бета-1a до 15 років (Bermel та співавт., 2010; Karpos та співавт., 2015). Через упередженість відбору таких тривалих досліджень і відсутність контрольної групи можна зробити лише обмежені висновки щодо довгострокової ефективності цих речовин. Однак загалом є ознаки того, що помірні ефекти терапії зберігаються, особливо щодо частоти рецидивів.

Дослідження ефективності клінічно ізольованого синдрому (KIC) з типовим для РС першим проявом і виявленням принаймні двох вогнищ на МРТ також проводились на трьох препаратах Бетаферон®, Авонекс® і Rebif® здійснюється. Дослідження показують, що повторне загострення може бути відкладено приблизно на рік (Clerico та співавт., 2010). Кокранівський огляд 2017 року прийшов до висновку, що вплив на інвалідність, включаючи подальші дослідження протягом десяти років, не було доведено (Filippini та співавт., 2017). У дослідженні VENEFIT п'ятирічні, семирічні та одинадцятирічні показники щорічного спостереження у 76 %, 61 % та 59 % виявили різницю в інвалідності через п'ять та одинадцять років, але не через сім років (див. таблицю B1).

Дослідження ВПРС були проведені з інтерфероном бета 1a та інтерфероном бета 1b. Кокранівський огляд 2012 року зробив висновок, що Прогресування інвалідності неможливо зупинити лікуванням. У 41 % пацієнтів, які отримували плацебо, і у 37 % пацієнтів, які отримували бета-інтерферони, спостерігалось прогресування протягом трирічного періоду дослідження (кожен підтверджувався через шість місяців; істотної різниці не було). Однак, дивлячись на накладені напади, було виявлено, що вони трапляються рідше під час терапії (La Mantia та співавт., 2012).

Було проведено лише два невеликих моноцентричних дослідження (фаза IIa) щодо ППРС. Згідно з Кокранівським мета-аналізом (Rojas та співавт., 2010), не було жодних ознак зупинки розвитку інвалідності, хоча, безперечно, були значні методологічні обмеження.

Дослідження щодо дозування та порівняння різних препаратів бета-інтерферону обмежені. Несистематичний огляд прийшов до висновку, що існують певні докази переваги високих доз бета-

Існують препарати інтерферону для зниження частоти рецидивів (Freedman 2009). Однак чітких доказів немає. Внутрішньом'язові препарати викликають менше шкірних реакцій.

Ефективність бета-інтерферонів порівняно з глатирамеру ацетатом була проаналізована в кількох порівняльних дослідженнях. Мета-аналіз цієї роботи приходить до висновку, що ефект можна порівняти (Mantia та співавт., 2014). Інтерферон-бета 1a в/м порівнювали з фінголімодом у 12-місячному дослідженні (Cohen та співавт., 2010). Тут фінголімод продемонстрував перевагу щодо зниження частоти рецидивів, але не щодо прогресування. Інтерферон-бета (1a в/м) також виявився нижчим за озанімод (Cohen та співавт., 2019; Comi та співавт., 2019). Інтерферон-бета 1a підшкірно також досліджувався проти терифлуноміду протягом одного року в іншому дослідженні (Vermersch та співавт., 2014). Не було різниці в зниженні частоти рецидивів. Кокранівський огляд вивчав порівняльні дослідження інтерферону бета 1a підшкірно, з алемтузумабом (Zhang та співавт., 2017). Тут терапія антитілами була кращою з точки зору зниження частоти рецидивів і трохи кращою з точки зору прогресування. Аналогічно, у 2017 році дослідження III фази показало перевагу орелізумабу над інтерфероном-бета 1a п/ш (Hauser та співавт., 2017), що також менш очевидно в плані прогресування.

Побічні ефекти та ризики

Найпоширенішим побічним ефектом є поява грипоподібних симптомів, таких як головний біль, м'язовий біль, озноб або лихоманка. Ці симптоми звичайні на початку терапії бета-інтерферонами і зазвичай зменшуються, коли ін'єкції продовжуються. У місці ін'єкції може виникнути місцева реакція, особливо при підшкірному введенні. Це може варіюватися від еритеми, болю та свербіжу до місцевого запалення та некрозу. У 2020 році багатоцентрове проспективне дослідження продемонструвало, що залежне від дози накопичення синдромів персистуючого головного болю може відбуватися під час прийому препаратів бета-інтерферону (Elmazny та співавт., 2020). Patti та співавт., нещодавно вдалося продемонструвати, що застосування ввечері викликає менше грипоподібних симптомів, ніж застосування вранці (Patti та співавт., 2020). Пандемія COVID-19 показала, що люди, які отримували бета-інтерферон, як правило, мають менш тяжкий перебіг, ніж пацієнти з РС, які лікуються іншими імунотерапевтичними засобами (Freedman та співавт., 2021; Simpson-Yap та ін., 2022: Дані / зараження SARS-CoV-2 до лютого 2021 року та вересня 2021 року).

Нейтропенія, тромбоцитопенія та підвищення трансаміназ є загальними для інтерферонів. Іноді спостерігається лімфопенія. Дуже рідко в місцях проколу може виникати некроз, що вимагає припинення або зміни терапії. У 2017 році канадський реєстр

повідомив про підвищений ризик інсульту (De Jong та співавт., 2017). Однак це ще не підтверджено іншими дослідженнями.

Стійкі нейтралізуючі антитіла (NABs) проти препарату можуть розвинутиися під час терапії інтерфероном бета, що може бути пов'язано зі втратою ефективності. Поширеність і рівні титру відрізняються для різних препаратів (інтерферон-бета 1b > інтерферон-бета 1a п/ш > інтерферон-бета 1a в/м > пегінтерферон-бета 1a) (Bachelet та співавт., 2016; White та співавт., 2016). На практиці визначення цих антитіл більше не має значення, оскільки, якщо немає клінічної відповіді, все одно слід використовувати інший препарат.

Час розвитку найпоширеніших побічних ефектів здебільшого повідомлявся лише в документах конференцій. Навіть якщо грипоподібні побічні ефекти повідомляються рідше на другому році терапії, вони все одно виявляються у третини тих, хто отримував лікування після 16 років терапії (Reder та співавт., 2014). Особливо це стосується пацієнтів, які отримують препарати для внутрішньом'язового введення. Реакція на ін'єкцію незначно змінюється з часом.

Інформацію про ризик депресії під час терапії бета-інтерфероном див. у розділі D.14 цієї настанови.

Дотримання/Прийняття

З дуже неоднорідними даними, залежно від методу обстеження, повідомляється про рівень прихильності 40-60 % протягом перших двох років терапії (Burks та співавт., 2017; Spelman та співавт., 2017). Систематичний мета-аналіз (Giovannoni та співавт., 2012) показує, що в перші два роки побічні ефекти призводять до припинення терапії, а пізніше – до відсутності ефективності.

з рекомендації A18: Бета-інтерферони віднесені до 1 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Специфічне застосування бета-інтерферонів див **Розділ А.3. і Розділ С** переданий.

В.2 Глатирамер

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Глатирамеру ацетат (Копаксон® і біосиміляр Кліфт®) є так званим NBСD (*небіологічний комплексний препарат*). Показаний для лікування рецидивуючого розсіяного склерозу. Застосування глатирамеру ацетату 20 мг один раз на добу також дозволено пацієнтам після «одноразової події, що вказує на розсіяний склероз» (в основному відповідає КІС). Глатирамеру ацетат призначають як парентеральне лікування по 20 мг один раз на день або по 40 мг тричі на тиждень підшкірно. вводять. Корекція дози залежно від ваги не потрібна.

Безпека та ефективність застосування глатирамеру ацетату у дітей та підлітків не були належним чином досліджені в дослідженнях. Обмежені опубліковані дані (Kornek та співавт., 2003, Ghezzi та співавт., 2009; у: Jakimovski та співавт., 2022), однак, вказують на те, що профіль безпеки у підлітків віком від 12 до 18 років, які отримують глатирамеру ацетат 20 мг щодня підшкірно, порівнянний з таким у дорослих.

Механізм дії

Глатирамеру ацетат складається з чотирьох природних амінокислот у фіксованому молярному співвідношенні, які поєднуються, утворюючи синтетичні поліпептиди різної довжини. Глатирамеру ацетат має модулюючу дію на імунну систему. Механізм дії глатирамеру ацетату остаточно не з'ясований. З одного боку, обговорюється індукція регуляторних Т-супресорних клітин, які пригнічують активацію Т-клітин, опосередковану основним білком мієліну (МВР), з іншого боку, часткова активація та індукція толерантності МВР-специфічних Т-клітин і відновлення порушеного балансу цитокінів Th1/Th2. Можна припустити, що глатирамери мають нейропротекторну дію на людей через регуляцію факторів росту нервів.

Ефективність

Ефективність глатирамеру ацетату порівняно з плацебо при рецидивному РС досліджувалася для підшкірного введення 20 мг/добу у дослідженні ІІІ фази протягом двох років (Johnson та співавт., 1995). Глатирамеру ацетат переважав групу порівняння щодо зниження частоти рецидивів (первинна кінцева точка). Не вдалося продемонструвати суттєвий вплив на збільшення непрацездатності, що триває понад три місяці (див. таблицю В2).

Після первинного схвалення для РРРС було також досліджено ефективність глатирамеру ацетату 20 мг/добу порівняно з плацебо при клінічно ізольованому синдромі (КІС) із початковими проявами, типовими для РС (Comi та співавт., 2009). У цій фазі ІІІ

Дослідження значно зменшило ризик перетворення на РППС за допомогою глатирамеру ацетату; другий епізод може бути відкладений приблизно на рік.

В іншому дослідженні III фази (GALA) підшкірне введення Глатирамеру ацетат 40 мг тричі на тиждень порівняно з плацебо (Kahn та співавт., 2013). Тут глатирамеру ацетат у дозі 40 мг тричі на тиждень був кращим за частотою рецидивів і параметрами МРТ. Значного впливу на збільшення втрати працездатності, що триває більше трьох місяців, продемонструвати не вдалося. Під час спостереження за результатами дослідження GALA не було виявлено істотної різниці в частоті рецидивів за окремі роки між раннім початком лікування та початком лікування із запізненням на 12 місяців. Термін спостереження до шести років. Час початку терапії також не вплинув на появу прогресування інвалідності, яка була підтверджена через шість місяців протягом усього періоду спостереження (Rieckmann та співавт., 2021).

У кількох дослідженнях (REGARD (Mikol та співавт., 2008), BECOME (Cadavid та співавт., 2009), BEYOND (O'Connor та співавт., 2009)) прямо порівнювали ефективність різних препаратів бета-інтерферону з глатирамеру ацетатом 20 мг/день. стало можливим, порівняння ефективності може бути доведена щодо зниження частоти рецидивів. У Кокранівському огляді також зазначено, що ефекти глатирамеру ацетату та бета-інтерферонів на клінічні (зниження частоти рецидивів та прогресування інвалідності) та МРТ (ураження контрастно речовиною) показники у хворих на РППС є порівнянними (La Mantia та співавт., 2016).

Недавнє відкрите рандомізоване дослідження порівнювало ефективність глатирамеру ацетату 40 мг тричі на тиждень (36 суб'єктів) з терапією ритуксимабом (37 суб'єктів) при ВПРС. Первинною кінцевою точкою цього дослідження був ступінь втрати працездатності (за оцінкою EDSS) після 12 місяців лікування. Було значне збільшення EDSS в обох групах лікування. Не було суттєвих відмінностей EDSS між групами лікування. Таким чином, у цьому невеликому дослідженні за участю хворих на ВПРС обидва види лікування не змогли зупинити прогресування інвалідності протягом 12-місячного періоду (Cheshmavar та співавт., 2020).

У паралельному груповому дослідженні (GATE) досліджували ефективність оригінального глатирамеру ацетату, «генеричного» глатирамеру ацетату та плацебо на параметри МРТ при РППС (Cohen та співавт., 2015). Спостерігалось подібне зменшення фокусів, що поглинають контрастну речовину, під імітаційним препаратом, як і під оригінальним глатирамеру ацетатом, так що можна було констатувати не меншу ефективність «генеричного» глатирамеру ацетату (біоподібність).

Рекомендація В1 (Консенсус): Біосиміляр глатирамеру ацетат (Clift®) за своєю ефективністю можна порівняти з оригінальним глатирамеру ацетатом і його слід використовувати як оригінальний глатирамеру ацетат. При призначенні біосиміляру глатирамеру ацетату пацієнти повинні бути проінформовані про те, що він був схвалений після порівняльного дослідження, яке показало подібну ефективність оригінального глатирамеру ацетату та препарату-копії щодо активності МРТ.

Перевірено у 2022 р.

У рандомізованому дослідженні (PROMiSe), яке вивчало ефективність глатирамеру ацетату порівняно з плацебо при ППРС, не вдалося продемонструвати позитивного впливу на прогресування інвалідності (Wolinsky та співавт., 2007).

Побічні ефекти та ризики

Дуже поширеним побічним ефектом є місцева реакція в місці ін'єкції (почервоніння, біль, кропив'янка, свербіж). Локальна ліпоатрофія, яка завдає косметичної шкоди, є поширеною. У дослідженні схвалення 15 % тих, хто отримував лікування, мали принаймні одну системну реакцію після ін'єкції (вазодилатація, біль у грудях, задишка або серцебиття) відразу після ін'єкції (Johnson та співавт., 1995).

Захворювання COVID-19 виявляються менш серйозними на глатирамеру ацетаті, ніж у нелікованих людей з РС (Simpson-Yap та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.).

Дотримання/Прийняття

Дослідження III фази показали хорошу прихильність до лікування глатирамеру ацетатом (85-90 %). Навпаки, у німецькому ретроспективному когортному дослідженні лише 37 % пацієнтів продовжували лікування глатирамеру ацетатом протягом двох років спостереження (Hansen та співавт., 2015).

з рекомендації A18: Глатирамери відносять до 1 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Щодо особливостей застосування глатирамерів, будь ласка, зверніться до розділу А.3. та розділу С.

Б.3 диметилфумарат і диросимелю фумарат

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Диметилфумарат (DMF) схвалений у Німеччині для лікування дітей/підлітків віком від 13 років і дорослих із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (PPPC). DMF приймають перорально двічі на день у вигляді твердої капсули (240 мг).

Поряд з оригінальним препаратом Текфідера® диметилфумарат також доступний як генерик для дорослих.

Диросимелю фумарат (DRF) (Vumerity®) схвалений у Німеччині для лікування дорослих із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (PPC). DRF приймають двічі на день (по дві тверді капсули за раз).

Якщо є тяжка лімфопенія (< 500/мкл), терапію DMF/DRF не слід розпочинати.

Механізм дії

Диметилфумарат і диросимелю фумарат є похідними фумарової кислоти, які після перорального прийому перетворюються в кишечнику в активний метаболіт монометилфумарат. Зокрема, у випадку DMF метанол виділяється локально, який, у свою чергу, може розщеплюватися на мурашину кислоту.

Механізм дії до кінця не вивчений. Описано зміни складу імунних клітин та їхніх фенотипів, а також вплив на міграцію імунних клітин. Вплив на транскрипційний фактор Nrf2 здається істотним, але були також описані незалежні механізми (Linker та співавт., 2011, Yadav та співавт., 2019).

Ефективність

Відправною точкою для розробки ДМФ було відкрите MPT-контрольоване дослідження препарату, схваленого в Німеччині для лікування псоріазу з компонентами ДМФ і етилгідрофумарату (Schimrigk та співавт., 2006). У дослідженні II фази (Karpos та ін., 2008) і двох дослідженнях фази III (Fox та ін., 2012; Gold та ін., 2012) DMF порівнювали з плацебо (див. таблицю B3).

Первинними кінцевими точками досліджень фази III (CONFIRM, DEFINE) були частка пацієнтів із рецидивом протягом двох років (DEFINE; Gold та співавт., 2012) або річна частота рецидивів протягом двох років (CONFIRM; Fox та співавт., 2012). Для добової дози 240 мг двічі на добу було досягнуто значного зниження щорічної частоти рецидивів порівняно з плацебо в обох дослідженнях, відносне зниження ризику становило 53 % для DEFINE та 44 % для CONFIRM (49 % у зведених дослідженнях).

Аналіз; Viglietta та співавт., 2015). Прогресування інвалідності також було значно зменшено, але лише в дослідженні DEFINE (27 % на плацебо, 16 % на DMF 2 x 240 мг/день; зниження відносного ризику на 38 %, $p = 0,005$). Кокранівський огляд 2015 року показав докази середньої якості, що лікування диметилфумаратом у дозі 240 мг двічі на день зменшило як частку людей, у яких був рецидив, так і річну кількість рецидивів протягом двох років порівняно з плацебо. Існує мало доказів зменшення частки пацієнтів з прогресуючою інвалідністю. Високоякісні дані щодо покращення курсу MPT-томографії відсутні (Xu та співавт., 2015).

Після двох досліджень схвалення приблизно 1700 пацієнтів додатково спостерігали у відкритому розширеному дослідженні ENDORSE. Або продовжували існуючу терапію диметилфумаратом, або проводили нову рандомізацію на диметилфумарат двічі чи тричі на день. Розширене дослідження після щонайменше п'яти років терапії (два роки в DEFINE/CONFIRM і щонайменше три роки в ENDORSE) продемонструвало стійкий ефект із невеликою різницею в щорічній частоті рецидивів протягом фази розширення між групою з раннім початком лікування терапії та групи з відстроченим початком терапії. Частка учасників із збільшенням інвалідності була нижчою в групі раннього лікування (Gold та співавт., 2017). Стійка ефективність також, здається, підтверджена остаточним аналізом дослідження ENDORSE через 13 років. Наприкінці дослідження 44 % пацієнтів, включених у дослідження, все ще отримували лікування в середньому 8,36 року (Gold та співавт., 2022).

Дані з великої когорти в умовах *реальної клінічної практики* припускають, що фінголімод, а не терифлуномід, є більш ефективним, ніж диметилфумарат (Kalincik та співавт., 2019; Laplaud та співавт., 2019).

У рандомізованих *здогад*касліпому дослідженні RIFUND, DMF також був гіршим за лікування ритуксимабом (Svenningsson та співавт., 2022).

Дироксимелу фумарат (DRF) був розроблений не в останню чергу з метою покращення переносимості терапії ефірами фумарової кислоти. Немає досліджень, які б вивчали ефективність DRF порівняно з плацебо або активним компаратором (включаючи ДМФ); допуск був по суті заснований на

Дослідження біоеквівалентності та два дослідницькі дослідження III фази EVOLVE-MS-1 та EVOLVE-MS-2 щодо первинної ефективності: У проміжному аналізі 696 пацієнтів у поточному відкритому дослідженні III фази EVOLVE-MS-1 DRF продемонстрував хорошу переносимість та ефективність, порівнянну з результатами досліджень III фази ДМФ з точки зору частоти рецидивів і параметрів MPT (Naismith та співавт., ін. 2020a).

Побічні ефекти та ризики

Найбільш поширеними побічними ефектами у людей, які отримували ДМФА, є свербіж, почервоніння/*промити*, шлунково-кишкові явища (наприклад, діарея, нудота, біль у животі, біль у верхній частині живота) та лімфопенія (Liang та співавт., 2020). Порушення з боку шлунково-кишкового тракту частіше спостерігаються під час лікування ДМФ, ніж під час терапії бета-інтерферонами, фінголімодом, наталізумабом або терифлуномідом (Hutchinson та співавт., 2014). Частота протеїнурії порівняно з тими, хто отримував плацебо, була збільшена в основних дослідженнях на 9 % проти 7 %. Однак поки ниркова недостатність була описана лише з препаратом-попередником, що містить компоненти DMF і етилгідрофумарат.

Інфекції Varicella zoster частіше зустрічаються у пацієнтів, які отримують терапію ДМФ. Крім того, слід очікувати зниження кількості лімфоцитів (приблизно на 15-30 % від початкового значення). У дослідженнях схвалення у 6 % пацієнтів, які отримували ДМФ, розвинулася лімфопенія < 500/мкл (порівняно з 1 % людей, які отримували плацебо). Під час курсу терапії рівні лімфоцитів залишаються стабільними та відновлюються протягом тижнів, але іноді місяців, якщо терапію припиняють (Mehta та співавт., 2019; Чан та співавт., 2020).

Оскільки дослідження ефективності DRF не проводилися, припускається, що для цієї речовини профіль побічних ефектів і ризиків порівнянний з DMF, за винятком шлунково-кишкової переносимості. У дослідженні EVOLVE-MS-2 DRF продемонстрував значно кращу шлунково-кишкову переносимість протягом перших п'яти тижнів у прямому порівнянні з DMF (Naismith та співавт., 2020b), що також було відображено в проміжних аналізах дослідження EVOLVE-MS-1 як постійний (Palte та співавт., 2019; Wray та співавт., 2022). Через неактивний метаболіт 2-гідроксietилсукцинімід, який утворюється виключно під час гідролізу DRF і повинен виводитися нирками, використання DRF у пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції нирок не рекомендується в США.

До кінця 2021 року було зареєстровано дванадцять випадків ПМЛ під час лікування ДМФ хворих на РС, дев'ять із них після стійкої помірної та важкої лімфопенії, але три також після легкої лімфопенії (≥ 800 /мкл). Двоє пацієнтів з ПМЛ померли, семеро хворих одужали з тривалим дефіцитом, а троє «не одужали» (Lyons та співавт., 2022). Тому слід переглянути можливість продовження терапії ДМФ у пацієнтів зі стійким помірним зниженням абсолютної кількості лімфоцитів (≥ 500 /мкл, але < 800/мкл) протягом більше ніж шести місяців. Якщо виникає лімфопенія < 500/мкл, терапію слід призупинити. Якщо лімфопенія < 500/мкл зберігається більше шести місяців, терапію ДМФ необхідно припинити (Red Hand Brief 2020). Наразі жодного випадку ПМЛ у рамках DRF не було. Тут теж вірогідний ризик у сенсі ефекту класу.

Захворювання COVID19 не виявляються більш серйозними під дією ДМФ, ніж під дією інших пероральних імунотерапевтичних засобів (Simpson-Yap та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.).

Дотримання/Прийняття

У дослідженнях III фази 70-77 % пацієнтів приймали ДМФ протягом повного дворічного періоду дослідження (Fox та співавт., 2012; Gold та співавт., 2012); у розширеному дослідженні ENDORSE приблизно 70 % із них все ще отримували лікування ДМФ протягом принаймні ще трьох років (Gold та співавт., 2017). Що стосується прийняття терапії пацієнтами та неврологами, які їх лікують, це, по суті, відчуття жару, шлунково-кишкові скарги, інколи значна лімфопенія та потенційний ризик ПМЛ. Даних про тривалу прихильність до терапії DRF поки що немає.

з рекомендації A18: Диметилфумарат і диросимелу фумарат відносять до 1 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Специфічне застосування диметилфумарату/диросимелу фумарату див **Розділ А.3. і Розділ С** переданий.

В.4 Терифлуномід

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Терифлуномід (Aubagio®) схвалено в Німеччині для лікування дітей/підлітків віком від 10 років і дорослих з рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (РС). Терифлуномід приймають по таблетці 1 раз на добу (дорослі та діти/підлітки з масою тіла > 40 кг: таблетки 14 мг; Діти/підлітки з масою тіла ≤ 40 г: таблетка, що містить 7 мг терифлуноміду).

Механізм дії

Терифлуномід є активним метаболітом лефлуноміду, препарату, який використовується для лікування ревматоїдного артриту з 1998 року. Основним механізмом дії є неконкурентна оборотна блокада мітохондріального ферменту дигідрооротатдегідрогенази (DHODH), який є важливим для синтезу піримідинових нуклеооснов de novo (Warnke та співавт., 2013).

Прийом терифлуноміду спричиняє стійке середнє зниження кількості лейкоцитів приблизно на 15 % і зниження кількості тромбоцитів на < 10 % протягом шести тижнів (O'Connor та співавт., 2011; Confavreux та співавт., 2014). Особливістю фармакокінетики терифлуноміду є рециркуляція через кишково-печінкову циркуляцію та високий рівень зв'язування з білками плазми, тому може знадобитися в середньому вісім місяців (окремо до двох років), щоб концентрація в плазмі знизилася нижче 0,02 мг/л після припинення (професійна інформація) для Aubagio®). Згідно з даними на тваринах, при цій концентрації досягається значно знижений тератогенний ризик (Warnke та співавт., 2013). Холестирамін (8 г, 3 рази на день) або активоване вугілля (50 г, 2 рази на день), кожен протягом одинадцяти днів, призводять до прискореного виведення.

Ефективність

Ефективність терифлуноміду щодо річної частоти рецидивів при РППС порівняно з плацебо у дорослих для двох доз (7 мг/день та схвалена ЕМА 14 мг/день) була продемонстрована у двох дослідженнях III фази, дослідженні TEMSO (O'Connor та співавт., 2011) і дослідженні TOWER (Confavreux та співавт., 2014). В обох дослідженнях значний вплив на прогресування інвалідності було доведено лише для дози 14 мг. Однак у статті Кокрана говориться про низьку якість доказів, зокрема про якість засліплення в аналізі рецидивів (немає оцінювачасліплення) і високий рівень відсіву (20-30 %) піддаються критиці (He та співавт., 2016).

Інше дослідження III фази, дослідження TOPIC, показало, що лікування терифлуномідом після першого епізоду демієлінізації знижує ризик другого рецидиву (Miller та співавт., 2014). У Кокранівському огляді, який розглядав ефекти імунотерапії після першої клінічної події для всіх терапевтичних агентів, цей ефект для терифлуноміду порівняно з плацебо щодо частоти рецидивів та Прогресування інвалідності, класифіковане як низьке та невизначене, але в той же час оцінене подібно до, наприклад, В. для інтерферону бета 1a (Rebif®) (Filippini та співавт., 2017).

Розширення згаданих досліджень фази III продемонструвало тривалий ефект без нових сигналів безпеки (O'Connor та співавт., 2016; Miller 2017; Miller та співавт., 2019 та 2020).

Крім того, у дослідженні TENERE ефективність терифлуноміду в обох дозах порівнювали з ефективністю інтерферону бета 1a 44 мкг підшкірно. в порівнянні. Кінцевою точкою був час до неефективності лікування, визначений як поява підтвердженого рецидиву або постійне припинення лікування з будь-якої причини, і терифлуномід та інтерферон бета суттєво не відрізнялися за цією кінцевою точкою (Vermersch та співавт., 2014).

За оцінкою Інституту якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG), не було виявлено переваг терифлуноміду в дослідженні щодо частоти рецидивів, прогресування інвалідності та якості життя порівняно з терапією інтерфероном. (IQWiG), у цьому дослідженні не було виявлено переваг щодо частоти рецидивів, прогресування інвалідності та якості життя порівняно з терапією інтерфероном, додаткову користь терифлуноміду в лікуванні дорослих було заперечено («Інститут якості та ефективності охорони здоров'я», 2013 р.).

У дослідженнях III фази (ASCLEPIOS I/II і OPTIMUM) було показано перевагу терапії CD20 офатумумабом і модулятором C1Ф-рецепторів понсімоном над терифлуномідом щодо щорічної частоти рецидивів, але не щодо прогресування інвалідизації (Hauser та співавт., 2020; Karpos та співавт., 2021). Дані з великої когорти *в умовах реальної клінічної практики* також припускають, що фінголімод, а не диметилфумарат, є більш ефективним, ніж терифлуномід (Kalincik та співавт., 2019; Laplaud та співавт., 2019).

Дослідження TERIKIDS оцінювало ефективність терифлуноміду у дітей та підлітків віком від 10 до 17 років із РРС у дозі, скоригованій за масою тіла, один раз на добу. Терифлуномід знизив відносний ризик клінічно підтвердженого рецидиву на 34 % порівняно з плацебо; однак цей ефект не був статистично значущим. Однак у попередньо визначеному аналізі чутливості терифлуномід призвів до статистично значущого зниження на 43 % комбінованого ризику клінічно підтвердженого рецидиву або високої активності МРТ порівняно з плацебо (Chitnis та співавт., 2021).

Побічні ефекти та ризики

Типовим терапевтичним ефектом є зниження кількості лейкоцитів приблизно на 15 % і зменшення кількості тромбоцитів до 10 %.

Дуже поширені (>10 %) побічні ефекти включають підвищення рівня трансаміназ (особливо АЛТ), головний біль, витончення волосся, діарею та нудоту (згідно з КХЛЗ Аубагіо®). Інститут якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG) визначив алопецію («значну») і діарею («незначну») як фактори, що перешкоджають додатковій користі порівняно з інтерфероном бета 1а підшкірно. з іншого боку, відсутність місцевих ін'єкційних побічних ефектів/грипоподібних симптомів було оцінено як «значну» перевагу (Інститут якості та ефективності охорони здоров'я 2013).

Найчастіші (> 1 %) побічні ефекти включають зміни в картині крові (лейкопенія, анемія; іноді легка тромбоцитопенія) та інфекції, наприклад верхніх дихальних шляхів або герпес labialis. Однак рівень важких інфекцій порівняно з плацебо не відрізнявся в дослідженнях схвалення (Warnke та співавт., 2013). Важкі інфекції, включаючи сепсис, наприклад, Т. летальний наслідок, про які повідомлялося після виходу на ринок (згідно з інформацією про призначення Аубагіо®), то

Проте ступінь лейкопенії, спричиненої терапією, і ризик серйозних інфекцій, очевидно, не змінюються суттєво при довгостроковій терапії терифлуномідом (Comi та співавт., 2020). Інфекція ПМЛ, справді пов'язана з лікуванням терифлуномідом, на сьогодні не описана.

Інколи (> 0,1 %) інформація про призначення також повідомляє про виникнення периферичних нейропатій. Наразі не було жодних ознак систематичного підвищення ризику неоплазії для терифлуноміду, навіть у розширених дослідженнях (O'Connor та співавт., 2011). Через тератогенність лефлуноміду, вже продемонстровану в дослідженнях на тваринах, пацієнти, які приймають терифлуномід, повинні використовувати надійні засоби контрацепції. Ризик від чоловіків, які пройшли лікування, оцінюється як низький; FDA, але не EMA, все ж радить чоловікам, які проходять лікування, використовувати надійні засоби контрацепції, щоб бути в безпеці (Guarnaccia та співавт., 2022) (див. Розділ С.1.3.3.).

У дітей/підлітків у дослідженні TERIKIDS порушення функції підшлункової залози (включаючи гострий панкреатит) спостерігалися при застосуванні терифлуноміду у шести пацієнтів (зі 109) (Chitnis та співавт., 2021). В іншому випадку профіль ризиків і побічних ефектів терифлуноміду у дітей і підлітків не відрізняється від профілю у дорослих.

Чи можуть захворювання COVID19 бути більш серйозними під впливом терифлуноміду, неможливо однозначно відповісти відповідно до поточної ситуації дослідження (Simpson-Yap та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.).

Дотримання/Прийняття

Детальний аналіз прихильності до терапії поза клінічними дослідженнями недоступний. Високий загальний рівень відсіву в дослідженнях схвалення TOWER і TEMSO вражає, але це не відтворено в обсерваційних дослідженнях терифлуноміду (Kallmann та співавт., 2019). Потенційна тератогенність речовини, тривалий період напіввиведення, необхідність частого моніторингу рівня трансаміназ і алопеція, ймовірно, негативно впливають на сприйняття терапії лікуючими та лікуючими неврологами в клінічній практиці. Позитивним аспектом є те, що його приймають лише перорально один раз на день, що значною мірою може пояснити задоволення тих, хто отримував лікування після переходу з альтернативних ліків (особливо ін'єкційної терапії) (Coyle та співавт., 2017).

з рекомендації A18: Терифлуномід віднесено до 1 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30-50 %).

Специфічне застосування терифлуноміду див **Розділ А.3.** і **Розділ С** у доведено.

В.5 Модулятори рецептора сфінгозин-1-фосфату (С1Ф).

В.5.1 Фінголімод, Озанімод, Понесімод

Показання за даними спеціаліста

Фінголімод (Гіленья®) схвалений для лікування пацієнтів з рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (РРС) у віці від 10 років, якщо висока активність захворювання зберігається, незважаючи на повний і відповідний курс іншої імуномодуючої терапії. Фінголімод можна застосовувати в першу чергу, якщо протягом одного року відбулося принаймні два рецидиви з прогресуванням, що призвело до інвалідності, і МРТ показує принаймні одне ураження, що посилює гадоліній, або значне збільшення ураження T2. Затверджена доза становить 0,5 мг від маси тіла 40 кг або 0,25 мг від маси тіла $\leq$ 40 кг один раз на день по таблетці. На додаток до оригінального препарату Gilenya®, фінголімод також доступний як генеричний препарат з однаковими показаннями для дорослих і дітей*.

Озанімод (Зепосія®) схвалений для лікування дорослих із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом (РРС) з активним захворюванням. Можлива первинна терапія пацієнтів, які раніше не лікувалися. Затверджена доза становить 0,92 мг (еквівалентно 1 мг озанімоду HCl) один раз на день у вигляді таблетки (цільова доза; титруватиметься щонайменше протягом семи днів). Озанімод також схвалений для лікування помірно тяжкого та важкого активного виразкового коліту, коли звичайна терапія або біологічні агенти не є (або більше не доступні).

Понесімод (Понвори®) схвалений для лікування дорослих з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РМС) з активним захворюванням. Можлива первинна терапія пацієнтів, які раніше не лікувалися. Затверджена доза становить 20 мг один раз на день у вигляді таблетки (цільова доза; титруватиметься щонайменше протягом 15 днів).

*Через незавершені судові процеси генерики наразі недоступні (станом на 03/2023).

Механізм дії

Фінголімод є структурним аналогом сфінгозин-1-фосфату (C1Ф) і після фосфорилювання зв'язується з чотирма з п'яти сфінгозин-1-фосфатних рецепторів (C1Ф1, C1Ф3, C1Ф4 і C1Ф5) *in vivo*. Фінголімод здійснює свій основний ефект через функціональний антагонізм на C1Ф1 шляхом інтерналізації рецептора (Matloubian та співавт., 2004). Озанімод і понесімод не потребують фосфорилювання, щоб бути ефективними. Озанімод зв'язується з C1Ф1 і C1Ф5, понесімод має високу селективність щодо C1Ф1. У той час як фінголімод має період напіврозпаду дев'ять днів, озанімод і понесімод мають періоди напіврозпаду порядку одного дня, хоча озанімод (на відміну від понесімоду) все ще має активні метаболіти. Якщо певні підгрупи лімфоцитів більше не можуть виявляти відмінності в концентраціях C1Ф, вони секвеструються в тимусі та у вторинних лімфоїдних тканинах. Тут уражаються переважно наївні Т-клітини та так звані Т-клітини центральної пам'яті, а також наївні В-клітини.

Застосування дози 0,5 мг фінголімоду на добу, дозволеної для лікування активного рецидивуючого РС, призводить до лімфопенії периферичної крові приблизно на 25-30 % від початкового значення протягом двох тижнів (Francis та співавт., 2014). Після припинення прийому фінголімоду значне збільшення загальної кількості лімфоцитів у периферичній крові можна спостерігати вже через два тижні, але початкове значення часто не досягається протягом місяців (Ghadiri та співавт., 2017). Через короткий період напіввиведення озанімоду та понесімоду час відновлення лімфоцитів периферичної крові після припинення прийому препарату менший, ніж у випадку з фінголімодом (приблизно три місяці після припинення озанімоду; приблизно один тиждень після припинення прийому понесімоду).

Ефективність

Фінголімод: У базових дослідженнях для дорослих близько 60 % тих, хто брав участь, раніше не отримували лікування та мали близько двох рецидивів протягом попередніх двох років. Медіана EDSS становила 2,0. У базовому дослідженні за участю дітей (віком від десяти років) майже 70 % включених пацієнтів були нечутливими до лікування і мали в середньому два з половиною рецидиви за попередні два роки.

Для дорослих пацієнтів із PPC було опубліковано три дослідження III фази фінголімоду за участю 2934 пацієнтів (FREEDOMS (Karpos та співавт., 2010), FREEDOMS II (Calabresi та співавт., 2014) і TRANSFORMS (Cohen та співавт., 2010)). У дослідженнях FREEDOMS і FREEDOMS II фінголімод порівнювали з плацебо протягом 2 років у суб'єктів з активним PPC (що визначається як ≥ 1 спалах за рік до включення або ≥ 2 спалахи за 2 роки до включення), а в TRANSFORMS порівнювали фінголімод з інтерфероном- бета більше 1 року 1a і. м.. У всіх трьох дослідженнях

Фінголімод перевершує групу порівняння щодо зниження частоти рецидивів (первинна кінцева точка). Що стосується зменшення прогресування інвалідності (вторинна кінцева точка), фінголімод перевершував плацебо лише в дослідженні FREEDOMS, але не в інших двох дослідженнях. Оцінюючи результати, слід зазначити, що всі три дослідження спочатку починалися з двох різних доз фінголімоду (а саме 0,5 мг/добу та 1,25 мг/добу). При вищій дозі фінголімоду більшість учасників припинили лікування. Оскільки вища доза не була кращою з точки зору клінічних ефектів, була схвалена лише доза 0,5 мг. Кокранівський огляд фінголімоду стверджує, що речовина має перевагу перед плацебо з точки зору зниження частоти рецидивів, але не з точки зору запобігання прогресуванню інвалідності (La Mantia та співавт., 2016). Дані великої реальної когорти (MSBase) також свідчать про вищу ефективність фінголімоду порівняно з диметилфумаратом і терифлуномідом (Kalincik та співавт., 2019).

У дітей та підлітків фінголімод оцінювали у фазі III дослідження проти інтерферону-бета 1a в/м протягом двох років (PPPC з ≥ 1 рецидивом за рік до включення в дослідження або ≥ 2 рецидивами за останні два роки до включення в дослідження, або з ознаками принаймні одного ураження, пов'язаного з поглинанням гадолінію, за шість місяців до включення в дослідження) (PARADIGMS) (Chitnis та співавт., 2018). 107 дітей отримували фінголімод (0,5 мг/добу з масою тіла не менше 40 кг і 0,25 мг/добу з масою тіла до 40 кг) та 108 дітей — інтерферон-бета1a і. м. (30  г/тиждень). Фінголімод перевершував інтерферон-бета 1a в/м щодо зниження річної частоти рецидивів (первинна кінцева точка).

Інше дослідження III фази вивчало ефективність фінголімоду у дорослих із ППРС (INFORMS) (Lublin та співавт., 2016). Тут 336 пацієнтів із ППРС, які отримували лікування фінголімодом 0,5 мг/добу протягом принаймні трьох років, порівнювали з 487 пацієнтами, які отримували плацебо. Це дослідження було негативним для первинної клінічної кінцевої точки (зменшення частки пацієнтів із прогресуванням інвалідності).

Фінголімод не досліджувався за показанням ВПРС. Немає також рандомізованих контрольованих досліджень ефективності фінголімоду у зниженій дозі або подовженому інтервалі дозування (наприклад, через день) за будь-яким показанням. В *когортному дослідженні* застосування фінголімоду у зниженій дозі (наприклад, 0,5 мг через день), ризик відновлення активності захворювання зростав із зменшенням дози (Zсса та співавт., 2017).

Після позитивного результату дослідження II фази щодо первинної кінцевої точки MPT (Cohen та співавт., 2016) озанімод досліджували щодо клінічної ефективності у двох дослідженнях III фази RADIANCE (Cohen та співавт., 2019) та SUNBEAM (Comi та співавт., 2019), які, по суті, відрізняються лише тривалістю (RADIANCE: два роки; SUNBEAM: щонайменше один рік). Дорослі пацієнти з PPC

були рандомізовані 1:1:1 в обох дослідженнях для озанімоду 0,92 мг/добу, озанімоду 0,46 мг/добу або IFN β 1a і. м. лікується. В обох дослідженнях застосування озанімоду у вищій (і остаточно затвердженій) дозі призводило до значного зниження річної частоти рецидивів порівняно з IFN β 1a в/м. Вплив на прогресування інвалідності розглядався в об'єднаному аналізі обох досліджень. Тут озанімод не перевершував інтерферон-бета Cohen та співавт., 2019). У відкритому розширеному дослідженні всіх досліджень фаз I-III (DAYBREAK) щорічна частота рецидивів залишалася стабільною з періодом спостереження до п'яти років (Cree та співавт., 2022b).

Щодо ефективності понесімоду, то існує дослідження фази IIb з дизайном паралельних груп (плацебо або понесімод 10/20/40 мг 1 раз на добу) та дослідження фази III, в якому порівнюють понесімод 20 мг 1 раз на добу з терифлуномідом 14 мг 1 раз на добу як активним порівняльним препаратом. У дослідженні фази IIb кількість нових уражень контрастною речовиною через 24 тижні була значно нижчою, ніж при застосуванні плацебо у всіх трьох дозах понесімоду; крім того, річна частота рецидивів при застосуванні 40 мг/добу понесімоду значно відрізнялася від такої в групі плацебо (Olsson та співавт., 2014). Пацієнти з активним ППРС або активним ВПРС, які мали принаймні один клінічний рецидив за останні дванадцять місяців або принаймні одне ураження контрастною речовиною на МРТ за попередні шість місяців, можуть бути включені до дослідження фази III. Загалом 1133 пацієнти були рандомізовані 1:1, з яких лише 29 мали активний ВПРС. Через 108 тижнів річна частота рецидивів (первинна кінцева точка) становила 0,202 для понесімоду та 0,290 для терифлуноміду. Це абсолютне зниження частоти рецидивів на 0,088 було статистично значущим. Якщо дивитися на прогресування інвалідності, не було суттєвих відмінностей між двома групами лікування (Karros та співавт., 2021).

Рекомендація B2 (Консенсус): Фінголімод і модулятори рецепторів C1Ф другого покоління не слід застосовувати людям із ППРС.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація B3 (Консенсус): Людям із ВПРС не слід призначати фінголімод або модулятори рецепторів C1Ф другого покоління.
Перевірено у 2022 р.

Побічні ефекти та ризики

Виникнення лімфопенії (25-30 % від початкового значення) є типовим наслідком терапії модуляторами рецепторів C1Ф.

Найбільш серйозні побічні ефекти **фінголімоду**, які вже були відомі в дослідженнях III фази, є порушення серцевої провідності, інфекції та макулярний набряк: У дослідженнях фази II і III при початковому лікуванні фінголімодом часто (1 % [?] захворюваність [?] 10 %) і достовірно частіше, ніж у контрольних групах брадикардія, особливо синусова брадикардія, АВ блокади I та II. Ступеня (типу Венкебаха). З цієї причини моніторинг ЕКГ є обов'язковим для першої дози або терапії, яка була перервана більше ніж на 14 днів (і вже існує більше місяця). Порушення провідності вищого ступеня (АВ-блок II. Ступені типу Mobitz і АВ блок III. Ступені) були вивчені у відкритому дослідженні фази III, яке також включало пацієнтів з певними наявними серцевими аритміями (включаючи АВ-блокаду II. Ступеня Венкебаха) не спостерігалися (Gold та співавт., 2014).

Тому фінголімод протипоказаний пацієнтам з АВ-блокадою II. Класи типу Mobitz або АВ-Block III. Ступеня, синдромом слабкого синусового вузла або інтервалом QTc $\geq$ 500 мілісекунд; пацієнтам з тяжкими порушеннями серцевого ритму, які потребують застосування антиаритмічних препаратів класу Ia або III, а також пацієнтам з інфарктом міокарда, декомпensoваною серцевою недостатністю (клас III/IV за класифікацією NYHA) або нестабільною стенокардією, ішемічним інсультом або TIA впродовж попередніх шести місяців (Red Hand Letter Gilenya® 2017).

Дуже поширені інфекції фінголімодом (захворюваність 0 10 %) - це грипозні інфекції та синусити. Загальний (1 % 0 захворюваність 0 У 10 %) трапляються бронхіт, лишай та герпесвірусні інфекції. У дослідженні TRANSFORMS було зареєстровано дві смерті від герпетичної інфекції в групі фінголімоду в дозі 1,25 мг/добу: одна первинна інфекція вітряної віспи (VZV) і одна від енцефаліту, спричиненого простим герпесом. Це призвело до нагальної рекомендації проводити вакцинацію проти ВЗВ пацієнтам з негативними антитілами до ВЗВ, які мають розпочати лікування фінголімодом. При застосуванні фінголімоду спостерігалися дисемінований криптококоз (Huang 2015; Forrestel та співавт., 2016) і криптококовий менінгіт (Achtnichts та співавт., 2015; Pham та співавт., 2017).

До кінця лютого 2022 року було зареєстровано 55 випадків ПМЛ без лікування наталізумабом у понад 320 000 пацієнтів, які отримували фінголімод (з тривалістю терапії понад 993 000 років). *перенесення* PML можна було переглянути. Таким чином, ризик ПМЛ при застосуванні фінголімоду становить 1,7 на 10 000 осіб, які пройшли лікування (повідомлення Novartis, липень 2022 р.).

Макулярний набряк був рідкісним побічним ефектом фінголімоду в основних дослідженнях (0,1 % [?] захворюваність [?] 1 %), таким чином діабетики були виключені з досліджень схвалення. Після запуску це було підтверджено

лікування фінголімодом підвищує ризик лімфоми і особливо пухлин шкіри. Базальноклітинні карциноми шкіри є поширеним явищем при застосуванні фінголімоду (1 % [2] частота виникнення [2] 10 %), меланоми виникають зрідка (0,1 % [2] частота виникнення [2] 1 %). Окремі випадки описують виникнення синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES) (Linda & von Heijne 2015), гемофагоцитарного синдрому (Ikumi та співавт., 2016) та атипичного (тумеоактивного) перебігу РС (Pilz та співавт., 2013) у пацієнтів з РС, які отримували лікування фінголімодом.

З огляду на ризик серйозних інфекцій, були встановлені межі переносимості як застережний захід щодо лімфопенії, спричиненої терапією: якщо підтверджено, що кількість лімфоцитів < 200/мкл, лікування необхідно призупинити до одужання і припинити, якщо кількість лімфоцитів повторно опускається нижче цього рівня.

Фінголімод є тератогенним; використання під час і безпосередньо перед вагітністю суворо протипоказано (Red Hand Brief Gilenya® 2019) (див. також главу С.1.3.4.).

Під час терапії фінголімодом часто спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів. Описано відповідні медикаментозні ураження печінки (DILI), включаючи трьох пацієнтів з печінковою недостатністю, які потребували трансплантації. Таким чином, необхідні регулярні лабораторні перевірки функції печінки, включаючи білірубін (Red Hand Brief Gilenya® 2020).

Побічні ефекти модуляторів рецепторів С1Ф озанімод і понесімод були якісно порівняні з побічними ефектами фінголімоду в дослідженнях II та III фази. Однак, згідно з поточними дослідженнями, лімфопенія, атріовентрикулярні блокади та патологічні ферменти печінки (тільки при озанімоді) зустрічаються рідше (Swallow та співавт., 2020; Roy та співавт., 2021). У дослідженнях вимагалось підтвердження наявності імунітету до вітряної віспи (VZV) або вакцинації проти VZV принаймні за 30 днів до початку дослідження; Дані про інфекційні ускладнення та пухлини ще не доступні для широкого використання після схвалення.

озанімод і понесімод додаються поступово. Хоча в дослідженнях III фази спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень через дві години після першої дози, воно нормалізувалось до шести годин після першої дози. Через поступову початкову фазу моніторинг не потрібний під час першого введення, а моніторинг під час першого застосування схвалених препаратів рекомендується лише у випадку певних наявних захворювань серця (див. інформацію для медичних працівників). Також озанімод і понесімод суворо протипоказані під час вагітності (див. також главу С.1.3.4.).

Захворювання COVID19 не виявляються більш важкими при застосуванні фінголімоду, ніж при застосуванні інших пероральних імунотерапевтичних засобів (Simpson-Yar та співавт., 2022; Sullivan та співавт., 2020: Дані / зараження SARS-CoV-2 до вересня 2021 року та грудня 2020 року).

Дотримання/Прийняття

У дослідженнях III фази прихильність до лікування фінголімодом, озанімодом і понесімодом була загалом кращою, ніж у відповідних групах порівняння. Стійкість терапії фінголімодом становила від 75 % до 90 % протягом першого року та від 60 % до 80 % наприкінці другого року (Laroni та співавт., 2017; Zimmer та співавт., 2017). У дослідженні DAYBREAK після середнього періоду лікування майже 47 місяців понад 80 % учасників все ще приймали терапію озанімодом (Крі та співавт., 2022).

Деескалація терапії, вихід з терапії

Немає рандомізованих контрольованих досліджень з цього приводу. Проте в кількох серіях випадків повідомляється, що він збільшується приблизно в 10 % випадків після припинення прийому фінголімоду. *синдром відміни* тобто протягом дванадцяти тижнів після припинення прийому фінголімоду спостерігається більша активність захворювання, ніж до початку лікування (Hatcher та співавт., 2016). Цей досвід ще не був задокументований з модуляторами рецепторів C1F другого покоління; однак можна припустити ефект класу. Через короткий період напіврозпаду (особливо понесімоду) тут слід очікувати більш раннє спалах підвищеної активності захворювання, ніж при фінголімоді.

з рекомендації A18: Фінголімод, озанімод і понесімод віднесені до 2 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60 %).

Для конкретного використання модуляторів рецепторів C1F див **Розділ А.3.** і **Розділ С** переданий.

В.5.2 Сипонімод

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Сипонімод (Майзент®) схвалено для лікування дорослих із вторинно прогресуючим розсіяним склерозом (СПМС) з активністю захворювання, що підтверджується рецидивами або візуалізацією (активний СПМС).

Стандартна затверджена доза становить 1 таблетку (2 мг) на день, але залежить від генотипу CYP2C9 людини: Через накопичення діючої речовини в генотипах 1/3 і 2/3 сипонімод можна застосовувати лише в зменшеній дозі (1 мг/добу; 4 таблетки по 0,25 мг); при генотипі 3/3 навіть протипоказаний; у пацієнтів і

Пацієнтам з іншим генотипом CYP2C9 слід призначати стандартну дозу сипонімоду 2 мг. Сипонімод приймають протягом п'яти днів. При першому застосуванні медичний контроль на брадикардію необхідний лише пацієнтам із певними (брадикардією) захворюваннями серця.

Серцеві/цереброваскулярні протипоказання для сипонімоду такі ж, як і для фінголімоду.

Механізм дії

Сипонімод є агоністом рецепторів C1F з переважним зв'язуванням з рецепторами C1F1 і C1F5. Період напіввиведення сипонімоду значно коротший, ніж у фінголімоду. Якщо лікування було перервано щонайменше на чотири дні, слід застосувати нову дозу. На додаток до механізму класового ефекту зменшення кількості функціональних лімфоцитів у периферичній крові також обговорюються додаткові прямі ефекти в ЦНС (Kipp 2020).

Ефективність

Сипонімод вивчався в MPT-дослідженні II фази для визначення дози (дослідження BOLD; Selmaj та співавт., 2013) та великому дослідженні клінічної кінцевої точки III фази (дослідження EXPAND; Karpos та співавт., 2018). У той час як дослідження II фази обстежувало пацієнтів з РППС, дослідження III фази EXPAND включало лише пацієнтів із ВППС (EDSS від 3,0 до 6,5; вік від 18 до 60 років). За попередні два роки пацієнтам довелося мати прогресування інвалідності та не повинні мати рецидивів протягом останніх трьох місяців до включення. У дослідженні EXPAND учасники отримували 2 мг сипонімоду щодня порівняно з плацебо (2: 1) до досягнення первинної кінцевої точки - підтвердженого прогресування інвалідності через три місяці - або протягом максимум трьох років. Лікування сипонімодом призвело до значного зниження ризику розвитку підтвердженої інвалідності, причому трохи більше 30 % тих, хто отримував плацебо, досягли первинної кінцевої точки. Зменшення відносного ризику становило 21 %, зниження абсолютного ризику – 5,5 %, а пацієнти з активним ВППС (з рецидивами протягом попередніх двох років або рецидивами під час дослідження або ураженнями, що підсилюють контрастне середовище під час включення, або новими ураженнями T2 протягом курсу дослідження навчання). Дослідження також не виявило істотної різниці у швидкості ходьби між пацієнтами, які отримували сипонімод і плацебо. Ці результати були підтверджені п'ятирічними даними відкритого додаткового дослідження EXPAND (Cree та співавт., 2022a).

Побічні ефекти та ризики

Незважаючи на селективний профіль зв'язування, профіль побічних ефектів сипонімоду суттєво не відрізняється від профілю фінголімоду. Сипонімод категорично протипоказаний під час вагітності та не можна застосовувати в період лактації. Хоча це ще не спостерігалось при застосуванні сипонімоду, існує ризик надмірно рецидивуючої активності захворювання після припинення прийому сипонімоду, як і у випадку з фінголімодом (*синдром відміни*; передбачуваний ефект класу).

Захворювання COVID-19, здається, не є більш серйозними під впливом сипонімоду (Sullivan та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до грудня 2020 р.).

Дотримання/Прийняття

Постмаркетингові дані щодо прихильності та прийнятності поки що недоступні. У дослідженні III фази EXPAND близько 80 % тих, хто отримував лікування, продовжували приймати препарат наприкінці дослідження (середня тривалість лікування становила 18 місяців) (Karpos та співавт., 2018). У відкритому додатковому дослідженні EXPAND 593 з 1005 пацієнтів, які спочатку отримували сипонімод в основному дослідженні, продовжували приймати цю терапію щонайменше через 36 місяців лікування (Cree та співавт., 2022a).

Специфічне використання сипонімоду див **Розділ A.3.** і **Розділ C** переданий.

В.6 Кладрибін

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Кладрибін (Mavenclad®) схвалений для лікування дорослих пацієнтів з високоактивними рецидивуючими формами розсіяного склерозу. «Високоактивні» були визначені в дослідженні, що призвело до схвалення, як: а) пацієнти, які мали один рецидив і принаймні одне ураження контрастною речовиною, протягом попереднього року, або дев'ять чи більше уражень T2 під час лікування іншими імунотерапевтичними методами; б) пацієнти, які мали два рецидиви або більше протягом попереднього року, незалежно від того, чи лікувалися вони імунотерапією чи ні. Терапія кладрибіном триває два роки. Кладрибін застосовують щорічно у дві короткочасні фази прийому по чотири-п'ять днів кожна протягом двох місяців поспіль (що відповідає загальній дозі 3,5 мг/кг маси тіла).

Механізм дії

Синтетичний аналог пуринового нуклеозиду спочатку був розроблений для лікування гематологічної неоплазії та продавався в Європейському Союзі як Розчин для ін'єкцій, дозволений для лікування волосатоклітинного лейкозу. Кладрибін потрапляє в клітини організму через білки-переносники пуринових нуклеозидів і послідовно фосфорилується кіназами до активного метаболіту кладрибіну трифосфату. Це пов'язано з високим співвідношенням ферментних активностей дезоксицитидинкінази та дезоксинуклеотидази, зокрема в Т-клітинах CD4 та CD8 і, меншою мірою, також у В-клітинах. Кладрибіну трифосфат продукує і.а. через пригнічення механізмів відновлення ДНК (лімфоцити в стані спокою) або синтезу ДНК (лімфоцити, що проліферують), апоптоз і, зокрема, тривалу лімфопенію (нормалізація Т-клітин переважно протягом 90 тижнів і В-клітин протягом 48 тижнів) (Leist & Weissert 2011).

Ефективність

У дослідженні III фази CLARITY кладрибін порівнювався з плацебо у пацієнтів із РРС; Пацієнти з СПМС і загостреннями захворювання сюди не були включені. Дослідження досягло первинної кінцевої точки та продемонструвало значне зниження частоти рецидивів для обох доз (сукупна загальна доза протягом двох років 3,5 мг/кг маси тіла або 5,25 мг/кг маси тіла). У групах кладрибіну частка суб'єктів лікування, у яких прогресування інвалідності тривало щонайменше три місяці, також була нижчою (Giovannoni та співавт., 2010).

Дворічне дослідження III фази ORACLE, яке було достроково припинене спонсором і включало пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом (CIS), також досягло первинної кінцевої точки та показало, що терапія кладрибіном, визначена Критеріями, затримує час до переходу до певної РС (КДРС) і знизив ризик повторного загострення протягом дворічного періоду дослідження (Leist та співавт., 2014). Немає дозволу на терапію KIC.

Дослідження II фази ONWARD показало, що терапія кладрибіном на додаток до інтерферону бета-1а п.к. порівняно з плацебо в комбінації з бета-інтерфероном у людей, які продовжували імунотерапію бета-інтерфероном виявили активність захворювання (включаючи 26 пацієнтів (14,5 %) із ВПРС та частковими спалахами), що може зменшити частоту спалахів (Montalban та співавт., 2018).

У розширеному дослідженні CLARITY-EXTENSION (CLARITY-EXT), у якому пацієнти, які отримували плацебо в основному дослідженні, отримували кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла), а пацієнти, які отримували кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла), у основного дослідження або 5,25 мг/кг маси тіла)

повторно отримували або кладрибін (3,5 мг/кг маси тіла), або плацебо, лише 60 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні CLARITY, перебували під наглядом, включаючи лише невелику кількість (n = 89) тих, хто отримував лікування відповідно до схвалення (3,5 мг / кг маси тіла кладрибін кумулятивно в рік 1 і рік 2, плацебо в рік 3 і рік 4) (Giovannoni та співавт., 2017). Спостереження про те, що ефект основного дослідження зберігався, тому має обмеження.

Побічні ефекти та ризики

У дослідженнях фази II і III кладрибін асоціювався з дуже частим виникненням лімфопенії (найнижча частота — чотири місяці) і частим помірним зниженням кількості нейтрофілів. У дослідженнях CLARITY, CLARITY-EXT і ORACLE-MS лімфопенія < 500-200/мкл кожне вражало приблизно 25 % і < 200/мкл кожне < 1 % тих, хто отримував лікування. З приблизно порівнянною загальною частотою інфекцій (зазвичай назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів) інфекції оперізувального герпесу були більш поширеними в групі кладрибіну (наприклад, 1,9 % (8/430 суб'єктів) проти 0 % у групі плацебо в CLARITY) та частіше у зв'язку з лімфопенією < 200/мкл (5/8 осіб) (Giovannoni та співавт., 2010; Cook та співавт., 2011). Важкі інфекції також спостерігалися частіше після впливу кладрибіну (наприклад, 2,3 % проти 1,6 % у групі плацебо в CLARITY). В окремих випадках під впливом кладрибіну виникали летальні інфекції: один з трьох випадків туберкульозу (по одному випадку в CLARITY (летальний), CLARITY-EXT і довгостроковому реєстровому дослідженні PREMIERE), один з двох випадків інфекції гепатиту В і один ім PREMIERE Зареєструйте задокументований випадок герпетичного менінгоенцефаліту (Giovannoni та співавт., 2010; Кук та співавт., 2011). Випадків прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів з РС, які отримували кладрибін, ще не спостерігалось, однак Red Hand Letter зазначає, що після парентерального введення кладрибіну протягом періоду від шести місяців до кількох років випадки ПМЛ – іноді летальні. і часто у зв'язку зі стійкою лімфопенією - повідомлялося (Red Hand Letter Cladribine (Litak®, лейстатин®) 2017).

Оскільки в дослідженні CLARITY у групах кладрибіну було виявлено п'ять новоутворень, але в групі плацебо не виявлено злоякісних новоутворень, заявку на схвалення ЕМА 2011 спочатку було відхилено через міркування щодо безпеки. Незалежний мета-аналіз частоти злоякісних новоутворень у CLARITY та рандомізованих дослідженнях інших препаратів від РС, опублікованих у 2015 році, не показав збільшення частоти злоякісних пухлин для кладрибіну та надзвичайно низьку частоту злоякісних новоутворень у групі плацебо порівняно з групами плацебо. інших ліків (Pakroor та співавт., 2015). Однак цей аналіз охоплював лише відносно короткі періоди спостереження.

Комплексний остаточний аналіз безпеки *цілий* Програма дослідження РС (реєстр CLARITY, CLARITY-EXT, ORACLE-MS і PREMIERE) за період спостереження з листопада 2009 по жовтень 2018 з 923 із кладрибіном (3,5

мг/кг маси тіла), які отримували лікування, і 641 особа, яка отримувала плацебо (Leist та ін., 2020). Те, що вже відомо про профіль безпеки, здається, підтверджено в цьому аналізі: Була більша частка пацієнтів із серйозними побічними ефектами на кладрибіні (133/923 (14,4 %), ніж на плацебо 68/641 (10,6 %). Випадків ПМЛ під час дії кладрибіну протягом періоду спостереження не спостерігалось. Серйозна лімфопенія (< 500/мкл) виникла у 4/923 пацієнтів, які отримували кладрибін, і у 0/641 пацієнтів, які отримували плацебо, що відповідає частоті випадків 0,1 події на 100 років лікування. Висипання на шкірі спостерігалися рідко. Тяжка шкірна алергічна реакція виникла у 1/923, але в жодного з пацієнтів, які отримували плацебо. Серйозні інфекції, що відповідають критеріям так званої SAE, частіше спостерігалися при застосуванні кладрибіну, ніж при застосуванні плацебо (23/923 (2,5 %) проти 10/641 (1,6 %), частота 0,60 і 0,42 відповідно на 100 років лікування відповідно). Частота серйозних інфекцій становила 0,76 на 100 років впливу на кладрибін проти 0,81 на 100 років на плацебо. Грибкові інфекції (шкірно-слизові, жодного випадку кандидозного сепсису) спостерігалися частіше при застосуванні кладрибіну (9/923), ніж при застосуванні плацебо (2/641). Герпетичні інфекції також були більш поширеними в групі кладрибіну, ніж у групі плацебо (частота 1,71 проти 0,81 на 100 років лікування; інфекції оперізувального герпесу 0,73 проти 0,17 на 100 років лікування, особливо за наявності лімфопенії < 500-200/мкл або < 200/мкл). З них лише двоє осіб, які піддалися впливу кладрибіну, страждали від важкої інфекції оперізувального герпесу. Туберкульоз, класифікований як важкий, і туберкульоз легень виникли по одному випадку в групі кладрибіну. Злоякісні новоутворення були кількісно більш частими під час лікування кладрибіном порівняно з плацебо (частота 0,26 проти 0,12 на 100 років лікування, статистично незначуща). У групі кладрибіну 10 випадків (дві меланоми, одна базаліома, одна хвороба Боуена, одна карцинома жовчної протоки, одна карцинома молочної залози, одна карцинома яєчників, одна карцинома підшлункової залози, одна папілярна щитовидна залоза, карцинома, рак прямої кишки) діагностовано між п'ятьма місяцями та п'ятьма роками після початку лікування кладрибіном. Навпаки, у групі плацебо загалом було три випадки за 2414,8 років (дві карциноми шийки матки 0 стадії, одна базаліома). Порівняно з останньою оцінкою в жовтні 2018 року (Cook та співавт., 2019), подальших злоякісних новоутворень не було зареєстровано, тому нормалізована частота злоякісних новоутворень під впливом кладрибіну була нижчою в кінцевому аналізі, ніж повідомлялося раніше. Порівняння з еталонною популяцією глобального реєстру ракових захворювань GLOBOCAN (всесвітні показники захворюваності та поширеності злоякісних захворювань у 2012 році) знову не показало різниці між частотою злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували кладрибін, і частотою злоякісних новоутворень, очікуваною у відповідній популяції. Навпаки, захворюваність, розрахована для осіб, які отримували плацебо, була нижчою за очікуване значення зі значень GLOBOCAN

відставання. Щодо захворюваності на злоякісні меланоми, які не зареєстровані в реєстрі GLOBOCAN, не було жодної різниці з епідеміологічними даними данських реєстрів раку, які використовувалися для порівняння (Norgaard та співавт., 2019). Лікування кладрибіном не показало збільшення частоти злоякісних новоутворень з часом, хоча загальна кількість випадків була невеликою (кладрибін: захворюваність 0,29 на 100 років лікування в роки 1-4; 0,17 на 100 років лікування з 5 року). Для порівняння, частота злоякісних новоутворень при лікуванні плацебо була нижчою в перші чотири роки, але зросла з 5 року (0,06 і 0,29 на 100 років лікування). Стосовно остаточного аналізу безпеки слід критично відзначити, що період спостереження щодо даних безпеки був скорочений у пацієнтів, які отримували плацебо в CLARITY, а потім кладрибін у CLARITY-EXT, і пацієнтів у дослідженні ONWARD, оскільки сумісної терапії інтерфероном бета 1a не враховувалися.

Було розпочато ще одне реєстрове дослідження, щоб перевірити довгострокову безпеку кладрибіну в терапії РС (CLARION; Butzkueven та співавт., 2022). Стосовно можливих довгострокових ризиків і висновків за аналогією з іншими показаннями, слід зазначити, що порівняно з парентеральним введенням кладрибіну за показаннями волосатоклітинного лейкозу пероральне лікування пацієнтів з РС у схваленій дозі 3,5 мг/кг маса тіла вдвічі перевищує загальну дозу, проте розподілена на два роки.

У лютому 2022 року в листі Rote Hand було вказано на ризик серйозного ураження печінки при пероральному прийомі кладрибіну після випадків ураження печінки, включаючи серйозні випадки (підвищення рівня трансаміназ > 1000 Од/л, жовтяниця), переважно протягом восьми тижнів після першої фази прийому. які призвели до припинення лікування. Деякі з цих людей вже мали захворювання печінки або у них раніше розвинулося пошкодження печінки внаслідок прийому інших ліків. Кореляція доз не спостерігалася; механізм невідомий (Red Hand Brief Mavenclad® 2022).

Захворювання COVID19 не є більш важким при застосуванні кладрибіну, ніж при застосуванні інших імунотерапій; однак кількість задокументованих випадків невелика (Albanese та співавт., 2022: Мета-аналіз з використанням даних, опублікованих до березня 2022 року).

Дотримання/Прийняття

У дослідженнях III фази затверджене дозування (3,5 мг/кг маси тіла протягом двох років) показало хорошу прихильність до лікування кладрибіном. Рівень припинення лікування через побічні ефекти, спричинені терапією (найчастіше лімфопенія), коливався від 3 % до $\approx$ 11 %. Детальний аналіз прихильності до терапії та лабораторний контроль поза клінічними дослідженнями недоступні. Що стосується прийому терапії

у пацієнтів і лікуючих неврологів, короткочасне пероральне введення, але також частота лімфопенії вищого ступеня, загальний все ще невизначений ризик злоякісних новоутворень, високі витрати на лікування та відсутність даних і, як наслідок, невизначеність щодо повторного лікування в Люди, які зазнали впливу кладрибіну, відіграють роль у неповному контролі активності захворювання.

з рекомендації A18: Кладрибін віднесено до 2 категорії ефективності (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50-60 %).

Специфічне застосування кладрибіну див **Розділ А.3.** і **Розділ С** переданий.

Рекомендація B4 (сильний консенсус): Кладрибін слід застосовувати лише в центрах, які мають досвід лікування розсіяного склерозу та застосування речовини та можуть забезпечити необхідний моніторинг безпеки.

Перевірено у 2022 р.

В.7 Наталізумаб

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Наталізумаб схвалений для монотерапії у дорослих з: а) високоактивним рецидивуючим ремітуючим РС, незважаючи на лікування повним і адекватним циклом принаймні однієї модифікуючої терапії захворювання або б) швидко розвиваючим рецидивуючим ремітуючим РС, визначеним за ≥ 2 рецидиви з прогресуванням інвалідності протягом року та ≥ 1 ураження з підсиленням контрасту на МРТ головного мозку або зі значним збільшенням уражень T2 порівняно з недавною МРТ.

Наталізумаб вводять у дозі 300 мг внутрішньовенно або підшкірно один раз на чотири тижні (затверджений інтервал дозування). Дозування з подовженим інтервалом (EID; усереднене кожні шість тижнів у реєстрі TOUCH (Ryerson та співавт., 2019), а також досліджуване в дослідженні NOVA (Foley та співавт., 2022)) асоціюється з меншим ризиком розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів з позитивними антитілами до вірусу ЮХ. (2022)) було включено до КХЛЗ з посиланням на нижчий ризик розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів з позитивними антитілами до вірусу ЮХ, але з попередженням, що ефективність EID ще не доведена (КХЛЗ Tysabri®, станом на

05/2022). Для підшкірного застосування наталізумабу немає клінічних даних щодо подовженого інтервалу дозування.

Механізм дії

Наталізумаб - це гуманізоване моноклональне антитіло IgG4, яке зв'язується з $\alpha 4$ інтегрином, що експресується, зокрема, на лімфоцитах. Це пригнічує взаємодію з лігандом VCAM1 на ендотеліальних клітинах і таким чином запобігає адгезії та міграції лімфоцитів у ЦНС.

Ефективність

У 2003 році дослідження фази II за участю пацієнтів із РППС та ВПРС із активністю рецидиву вперше показало, що наталізумаб у двох дозах (3 мг/кг маси тіла та 6 мг/кг маси тіла один раз на місяць внутрішньовенно проти плацебо) призвів до значного зменшення уражень контрастною речовиною через шість місяців (Miller та співавт., 2003).

У дослідженні III фази AFFIRM при РППС лікування наталізумабом протягом двох років порівняно з плацебо показало 2: 1-Ефективність рандомізації щодо частоти рецидивів і прогресування інвалідності. Проте обстежена популяція не мала проходити лікування принаймні шість місяців перед включенням у дослідження, лікування інтерферонами/глатирамеру ацетатом довше шести місяців було виключено, а понад 50 % людей мали лише один рецидив за рік до цього. включення в дослідження (Polman та співавт., 2006). Це не відповідає пізнішим критеріям прийому і, отже, також не типовій ситуації лікування.

У дворічному дослідженні III фази SENTINEL пацієнти з РППС, які перенесли принаймні один рецидив протягом 12 місяців до включення в дослідження та отримували попереднє лікування в/м інтерфероном-бета 1a протягом > 1 року, були рандомізовані на лікування наталізумабом плюс інтерферон-бета 1a в/м порівняно з інтерфероном-бета 1a в/м. Первинна кінцева точка зниження щорічної частоти рецидивів через рік для комбінованої терапії була досягнута. Супутня первинна кінцева точка зменшення частки пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності через 2 роки після 12 тижнів також була досягнута, хоча абсолютні відмінності були невеликими (Rudick та співавт., 2006).

Проблема з дизайном дослідження SENTINEL полягає в тому, що ті, хто отримував лікування, у яких, як критерій включення, мали активність захворювання під впливом інтерферону бета 1a і. т. були рандомізовані для цієї терапії з імовірністю 50 %, тому існувало упередження в бік переоцінки ефекту наталізумабу. У наступному реєстровому дослідженні STRATA (відкрите додаткове дослідження наталізумабу у пацієнтів з досліджень AFFIRM, SENTINEL і двох менших досліджень) частота рецидивів і EDSS залишалися стабільними протягом п'яти років лікування.

із залишковою різницею між вихідною групою плацебо та наталізумабом за EDSS (O'Connor та співавт., 2014).

У Кокранівському огляді (Руссі та співавт., 2011) зроблено висновок про наявність надійних доказів зниження частоти рецидивів та ризику Прогресування інвалідності після двох років лікування наталізумабом. Фаза IV або дослідження реєстру підтверджують дані щодо ефективності наталізумабу, також порівняно з іншими високоактивними речовинами, але з пов'язаними методологічними проблемами неконтрольованих досліджень (Kalincik та співавт., 2015 та 2017).

Дослідження NOVA проводилося на так званому *подовженому інтервальному дозуванні* (EID) (Foley та співавт., 2022). Мета цього відкритого дослідження полягала в тому, щоб визначити, чи шість тижнів в/в прийому наталізумабу після 72 тижнів дало значно більшу активність MPT, ніж при класичному прийомі кожні чотири тижні. Ця первинна кінцева точка (середня кількість нових/збільшених уражень T2, отже радіологічна, а не клінічна кінцева точка) продемонструвала чисельну різницю, несприятливу для групи EID, яка була значною залежно від методу статистичного аналізу. Автори обговорюють два змішувачі (заважаючі фактори) як причину цієї різниці: 1) нижча, ніж очікувана, активність захворювання в групі, що отримувала чотиритижневе дозування, 2) два суб'єкти в групі, яке отримувало шеститижневе дозування, відповідальні за більшість спостережуваних уражень. Питання про те, чи EID не поступається класичному чотиритижневому застосуванню з точки зору ефективності, не могло бути додатково прояснено дослідженням NOVA (як з точки зору дизайну, так і з точки зору результату). У рамках дослідження також був один випадок ПМЛ. Це сталося в групі EID.

Дослідження ASCEND щодо ВПРС не змогло досягти первинної кінцевої точки комбінованого прогресування інвалідності з помірним впливом на одну субкінцеву точку (Кароог та співавт., 2018). Тому немає схвалення для показання ВПРС.

Побічні ефекти та ризики

Відповідно до технічної інформації терапія наталізумабом може призвести до: *дуже часто* ($> 1/10$) до інфекцій сечовивідних шляхів та назофарингіту, реакцій, пов'язаних з інфузією, головного болю, запаморочення, нудоти, втоми та артралгії та *часто* ($> 1/100$ до $< 1/10$) до герпетичних інфекцій, анемії, підвищення показників печінки, *антитіла до ліків* (ADA), задишка, блювання, лихоманка, реакції у місці ін'єкції/інфузії та різні шкірні прояви.

У дослідженнях фази III, які мають відношення до схвалення (AFFIRM, SENTINEL), ці описані побічні ефекти оцінювали як інфузійні реакції, якщо вони виникали під час інфузії або протягом години після неї. Частота інфузійних реакцій становила 24 % для наталізумабу проти 18 % для плацебо (AFFIRM) і 20 % для інтерферону бета 1a внутрішньовенно. м. (ВАРТОВИЙ); це сталося порівняно з плацебо

Запаморочення, нудота, кропив'янка та ригідність були більш поширеними у групі лікування (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Спеціальне лікування або профілактика інфузійних реакцій, пов'язаних із застосуванням наталізумабу, зазвичай не потрібна. Інколи (менше 1 %) виникають анафілактичні/анафілактоїдні реакції, для яких має бути доступне відповідне лікування.

Особливої уваги потребує ризик розвитку ПМЛ. Перші (два) випадки відбулися в дослідженні SENTINEL (основне дослідження та розширення) (Rudick та співавт., 2006). З того часу на постмаркетинговій фазі було задокументовано понад 800 випадків (884 підтверджених випадки ПМЛ до 02/07/2022; 881 у РС, три у хворобі Крона, переважно в Європі; загальна частота 35,2 на 10 000 пацієнтів, які отримували наталізумаб пацієнтів²⁴). Як наслідок, був створений алгоритм стратифікації ризику, який включає тривалість терапії, наявність попереднього імуносупресивного лікування та рівень значень індексу антитіл до JCV (показник сили реакції сироваткових антитіл на проти JCV). Це допомагає визначити групи ризику, для яких статистичний ризик ПМЛ може становити від 0,1 на 1000 до 10 на 1000 осіб, які отримували лікування (Plavina та ін., 2014; Хо та ін., 2017). Слід зазначити, що існують лише обмежені дані щодо тривалості терапії понад 72 місяці, тому оцінка ризику є незрозумілою, і що статистичний розрахунок ризику може містити недоліки (Schwab та співавт., 2017), які дозволяють фактичному ризику ПМЛ визначити бути недооціненим. Особливе та послідовне клінічне спостереження щодо типових симптомів ПМЛ та навчання пацієнтів є важливими.

Іншим рідкісним інфекційним ускладненням є інфекції, пов'язані з герпесом, які, на відміну від інших методів лікування, не призвели до рекомендацій профілактичного протівірусного лікування. Це також включає герпесвірусний менінгіт/енцефаліт, який у рідкісних випадках пов'язаний з гострим некрозом сітківки (ГНС).

Формування т. зв. *антитіл до ліків* (ADA) як ознака імуногенності наталізумабу спостерігалось в дослідженнях III фази у 9 % і 12 % пацієнтів відповідно (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Тут має значення тест на стійкість антитіл більше шести тижнів, який надається з частотою 6 %. Постійне виявлення антитіл до наталізумабу пов'язане зі втратою ефективності та збільшенням частоти інфузійних реакцій. Подібні результати також можна отримати в постмаркетингових умовах (Bachelet та співавт., 2016).

Порівняно з глатирамеру ацетатом як еталонним, COVID-інфекції, здається, не є більш серйозними при застосуванні наталізумабу (Simpson-Yap та співавт., 2022: Дані / інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 р.).

Дотримання/Прийняття

Дослідження III фази показали хорошу прихильність до лікування наталізумабом (монотерапія: AFFIRM 92 %; Доповнення до лікування інтерфероном: SENTINEL 88 %) (Polman та співавт., 2006; Rudick та співавт., 2006). Більш масштабні аналізи дотримання терапії поза клінічними дослідженнями недоступні. В аналізі реєстру MSBase було описано, що частота припинення лікування становить 21,2 %, але 45 % з них - це планове припинення терапії (Warrender-Sparkes та співавт., 2016). Менші дослідження вказують на позитивний вплив на якість життя пацієнтів, які отримували лікування (Svenningsson та співавт., 2013; Foley та співавт., 2017). Щодо прийняття терапії пацієнтами та неврологами, які їх лікують, оцінки ризику ПМЛ, які вже обговорювалися, відіграють особливо важливу роль.

Деескалація терапії, вихід з терапії

Після закінчення терапії можливий *синдром відміни*. Рандомізовані контрольовані дослідження цього явища відсутні. У разі неоднорідності визначень терміну *синдром відміни*, інформація про частоту в різних публікаціях сильно відрізняється (від < 10 до > 80 %). Початок радіологічної активності було описано приблизно через шість тижнів, більшість клінічних рецидивів – приблизно через чотири-сім місяців (Prosperini та співавт., 2019).

з рекомендації A18: Наталізумаб віднесено до категорії ефективності 3 (зменшення частоти рецидивів на > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії 1).

Специфічне застосування наталізумабу див **Розділ А.3.** і **Розділ С** переданий.

Рекомендація B5 (Консенсус): Наталізумаб не слід застосовувати пацієнтам із прогресуючим РС.

Перевірено у 2022 р.

В.8 Окрелізумаб та інші анти-CD20 антитіла

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Окрелізумаб і офатумумаб — це два антитіла до CD20, схвалені в Європі для лікування РС.

Схвалення окрелізумабу (Ocrevus®) виступав за лікування рецидивуючого ремітуючого РС з активною формою захворювання, що визначається клінічними даними або візуалізаціями, а також для лікування раннього первинно прогресуючого РС, що характеризується тривалістю захворювання та ступенем інвалідності, а також ознаками зображення, типовими для активності запалення. Окрелізумаб не схвалений для будь-яких інших показань. При першому введенні окрелізумаб вводять з інтервалом у 14 днів у дозі 300 мг в/в на інфузію. Після цього кожні півроку вводять інфузію по 600 мг. У цій дозі окрелізумаб призводить до тривалого та переважно повного виснаження В-лімфоцитів у крові. Дозвіл не передбачає обмеження тривалості терапії. Однак досвід довгострокової терапії все ще обмежений і є результатом розширених фаз досліджень III фази.

Офатумумаб (Kesimpta®) отримав схвалення в Німеччині в березні 2021 року для лікування активного рецидивуючого РС у дорослих. Активність захворювання визначається або клінічними рецидивами, або ознаками принаймні одного ураження контрастною речовиною на МРТ. Офатумумаб вводять у дозі 20 мг підшкірно один раз на місяць після індукції з введенням на 0, 7, 14 і 28 дні після цього. Схвалення офатумумабу в/в для лікування хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) та деяких інших неходжкінських лімфом було відкликано виробником Novartis на початку 2019 року.

Ритуксимаб не схвалений для лікування РС, але доступний для застосування поза зареєстрованими показаннями. Ритуксимаб зазвичай призначають у дозі від 500 до 1000 мг в/в кожні шість місяців після індукції на початку лікування двічі по 1000 мг в/в з інтервалом у 14 днів.

Механізм дії

Окрелізумаб, офатумумаб і ритуксимаб є моноклональними антитілами, спрямованими проти антигену CD20, тоді як, на відміну від окрелізумабу та ритуксимабу, офатумумаб зв'язується з епітопом, який охоплює обидві позаклітинні петлі молекули CD20.

Застосування викликає виснаження CD20-позитивних клітин, що циркулюють у периферичній крові – головним чином В-клітин і лише невеликої частини Т-клітин. Офатумумаб і ритуксимаб були розроблені для терапії ХЛЛ і

є/були затверджені. Ритуксимаб також схвалений для лікування неходжкінської лімфоми, ревматоїдного артриту в комбінації з метотрексатом, гранулематозу з поліангіїтом і мікроскопічного поліангіїту.

Окрелізумаб був розроблений як гуманізоване антитіло як наступник ритуксимабу. Спочатку окрелізумаб був протестований у дослідженнях для лікування ревматоїдного артриту та розсіяного склерозу (Emery та співавт., 2014). Протягом 2010 року дослідження щодо ревматоїдного артриту були припинені через ризики для безпеки (серйозні, іноді смертельні інфекції), і речовина використовувалася лише для розсіяного склерозу (Emery та співавт., 2014).

Ефективність

PPPC

Окрелізумаб: У рандомізованому дослідженні II фази порівняння доз порівняно з інтерфероном бета-1а (в/м 1 раз на тиждень) і плацебо значне зменшення уражень контрастною речовиною спостерігалось через 24 тижні (див. Таблицю B8) (Karpos та співавт., 2011).

У ідентичних дослідженнях III фази OPERA I та II, які були проведені тоді, було показано значне зниження частоти рецидивів при застосуванні окрелізумабу порівняно з інтерфероном бета-1а (підшкірно 3 рази на тиждень) у пацієнтів із РС $\geq$ Показано 2 рецидиви за два роки до включення в дослідження або один рецидив за рік до цього (Hauser та співавт., 2017). Були також впливи щодо прогресування інвалідності. Початкові результати розширеного дослідження OPERA показують, що ефекти зберігаються після лікування окрелізумабом протягом п'яти років (Hauser та співавт., 2020b).

Офатумумаб: Це моноклональне антитіло, яке також спрямоване проти CD20, було досліджено у двох дослідженнях II фази рецидивуючого РС (в/в та п/к; MIRROR) і показало ефективність щодо активності MPT (Sørensen та співавт., 2014; Var-Or та співавт., 2018).). У двох наступних дослідженнях III фази ASCLEPIOS I та II щомісячне введення 20 мг офатумумабу підшкірно. перевага над терифлуномідом зі значним зниженням частоти рецидивів (Hauser та співавт., 2020a). Дослідження III фази будуть продовжені як відкриті розширені дослідження (ALITHIOS).

Ритуксимаб: У рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому дослідженні II фази (HERMES) було продемонстровано ефективність ритуксимабу у зменшенні уражень контрастною речовиною під час MPT (Hauser та співавт., 2008). Виробник не проводив дослідження III фази ритуксимабу. Проте зараз у Швеції існує контрольоване, рандомізоване, односліпе, багатоцентрове дослідження фази III, яке порівнює клінічну ефективність ритуксимабу (1000 мг внутрішньовенно спочатку, потім 500 мг внутрішньовенно кожні 6 місяців) з диметилфумаратом (у стандартній дозі (RIFUND-MS)). Первинною кінцевою точкою була кількість суб'єктів, які зазнали принаймні одного рецидиву протягом 24 місяців. Це сталося

лише у трьох із загальною 100 пацієнтів, які отримували ритуксимаб, порівняно з 16 із 100, які отримували диметилфумарат (13 % абсолютне/81 % відносне зниження ризику; $p = 0,0060$). Не було суттєвих відмінностей щодо прогресування інвалідності (Svenningsson та співавт., 2022).

Ритуксимаб також часто використовується у пацієнтів з РС поза дозволом. Дослідження шведського реєстру збило дані від 557 пацієнтів із РППС, які отримували ритуксимаб (Salzer та співавт., 2016). У тому ж реєстрі лікування пацієнтів, які раніше не отримували лікування, ритуксимабом порівнювали з лікуванням ін'єкційними імуномодуючими засобами порівнювали препарати диметилфумарат, фінголімод і наталізумаб. Терапія ритуксимабом показала найнижчу щорічну частоту рецидивів (Granqvist та співавт., 2018). Крім того, у шведському реєстрі не було жодних доказів *синдрому відміни* при активності захворювання протягом першого року, коли ті, хто отримував лікування, припинили або призупинили терапію ритуксимабом (Juto та співавт., 2019). Аналіз пацієнтів, які перейшли з наталізумабу на ритуксимаб або фінголімод, показав, що ритуксимаб був кращим щодо частоти рецидивів, прихильності та побічних ефектів (Alping та співавт., 2016).

ППРС

Окрелізумаб: Ефективність окрелізумабу при ПППС досліджували у фазі III дослідження ORATORIO. Були включені пацієнти віком від 18 до 55 років, які мали ПППС не більше десяти років з EDSS $\leq 5,0$ і не більше 15 років з EDSS $> 5,0$ (Montalban та співавт., 2017). Особливості МРТ не були визначені як критерій включення, а також не була вказана попередня швидкість прогресування; однак усі учасники мали продемонструвати автохтонний інтратекальний синтез IgG у спинномозковій рідині (виявлення специфічних олігоклональних смуг у спинномозковій рідині або патологічний індекс IgG). У цьому дослідженні окрелізумаб продемонстрував незначний позитивний вплив на прогресування інвалідності. Тут також аналіз підгруп показав, що молодші пацієнти (< 45 років) з ураженнями контрастною речовиною отримали найкращу користь від терапії окрелізумабом (Європейське агентство з лікарських засобів, 2017). Розширена фаза дослідження ORATORIO також демонструє постійну користь терапії окрелізумабом протягом 6,5 років при ПППС (Wolinsky та співавт., 2020). В одному дослідженні *в умовах реальної клінічної практики* при порівнянні окрелізумабу та ритуксимабу у лікуванні ПППС не вдалося описати жодних відмінностей в ефективності (Alcalá та співавт., 2022).

Офатумумаб ще не було перевірено за цим показанням.

Ритуксимаб: Ефективність терапії з виснаженням В-клітин при первинно прогресуючому РС була вперше досліджена в дослідженні OLYMPUS з ритуксимабом (Hawker та співавт., 2009). У цьому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні фази II ритуксимаб тестували протягом дворічного періоду

часи, надані з інтервалом у шість місяців; кожен цикл складався з двох інфузій по 1000 мг кожна з інтервалом у 14 днів. Первинна кінцева точка не була досягнута після виявлення суттєвої різниці у прогресуванні інвалідності у пацієнтів із ППРС, які отримували ритуксимаб, порівняно з плацебо. Аналіз підгрупи показав значний вплив на прогресування інвалідності у тих, хто отримував лікування молодше 51 року, у пацієнтів із початковими ураженнями контрастною речовиною, і найбільш вражаюче, коли відповідали обом характеристикам. Результати дослідження OLYMPUS привели до фази III дослідження ORATORIO з окрелізумабом.

Побічні ефекти та ризики

З метою зниження ризику інфузійних реакцій, особливо при початковому введенні, метилпреднізолон вводили переважно в/в, але не в усіх дослідженнях, перед інфузією застосовують антигістамінні та жарознижуючі засоби. Інфузійні реакції для окрелізумабу становили від 35 % до 40 % при початковій дозі 300 мг і до 44 % при дозі 2000 мг (дослідження II фази), для ритуксимабу - від 54 % до 67 % і для офатумумабу s.c. - 52 % (при в/в введенні у 23 % спостерігалися ін'єкційні реакції). Однак дані можна порівняти лише в обмеженій мірі, оскільки використовувалися різні супутні препарати. Більшість інфузійних реакцій були від легкого до середнього ступеня тяжкості. Інфузійні реакції також були найпоширенішим побічним ефектом у аналізі об'єднаних даних досліджень OPERA I, OPERA II та ORATORIO (1651 пацієнт із PPC та 725 пацієнтів із ППРС) (Mayer та співавт., 2019).

У фазі III досліджень із застосуванням окрелізумабу при рецидивному РС частота герпетичних інфекцій була підвищеною, серйозні інфекції не виникали частіше. З іншого боку, у дослідженні ППРС було зареєстровано дві смертельні інфекції (легеневі) у тих, хто отримував окрелізумаб. Повідомлень про опортуністичні інфекції під час терапії окрелізумабом у пацієнтів з РС на сьогоднішній день не надходило. Однак це траплялося в програмах дослідження окрелізумабу для лікування ревматоїдного артриту та червоного вовчак (наприклад, *Pneumocystis jirovecii* та інших атипових пневмоній, гістоплазмозу, ЦМВ-ретиніту), де окрелізумаб тестували у вищих дозах і на додаток до іншої імуносупресивної терапії (Emery et. до 2014 року). Довгострокові дані протягом семи років із первинного дослідження фази III та наступних постмаркетингових досліджень фази IIIb демонструють незмінно сприятливий профіль безпеки (Hauser та співавт., 2021).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) наразі (станом на: березень 2022 р.) у дванадцяти пацієнтів, які отримували окрелізумаб. Дев'ять із пацієнтів раніше проходили лікування наталізумабом, один – фінголімодом, а лікування окрелізумабом розпочалося незадовго до встановлення діагнозу ПМЛ, тож, ймовірно, це т.зв. *перенести* випадків. У 78-

річного пацієнта з тривалим перебігом РС, який раніше не отримував лікування РС, приблизно через два роки після початку терапії октрелізумабом розвинулася ПМЛ, і він помер. У другого пацієнта розвинувся ПМЛ після 4,5 років терапії октрелізумабом; тут теж результат був летальним²⁵.

Випадки ПМЛ, описані при застосуванні ритуксимабу, спостерігалися переважно у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями, а також у тих, хто отримував лікування аутоімунних захворювань, таких як, напр. ревматоїдний артрит або інші (наприклад, червоний вовчак, гранулематоз із поліангіїтом, аутоімунна панцитопенія та тромбоцитопенічна пурпура). Більшість пацієнтів отримували або раніше отримували комбіновані імуносупресивні препарати (Carson та співавт., 2009; Berger та співавт., 2018).

Синдроми дефіциту імуноглобуліну, які можуть бути пов'язані з тяжкими інфекціями, можуть виникнути під час тривалої терапії препаратами, що виснажують В-клітини (van Besada та співавт., 2014; Vollenhoven та співавт., 2015; Barmettler та співавт., 2018; Perriguet та співавт., 2021). В принципі, терапія, що виснажує CD20, повинна використовуватися для моніторингу реактивації гепатиту В та опортуністичних інфекцій; слід заздалегідь виключити хронічні або приховані інфекції та імунодефіцити.

Новоутворення були описані в дослідженнях з октрелізумабом з незначною частотою (у дослідженні з пацієнтами з ППРС спостерігалось дещо підвищення частоти раку молочної залози). Однак загалом рівень захворюваності на злоякісні захворювання (особливо рак молочної залози) під час терапії октрелізумабом не збільшився порівняно з показниками захворюваності з реєстрів РС, хоча довгострокові дані (більше десяти років) недоступні. Дослідження реєстру ревматизму в Швеції (n = 3585) і дослідження реєстру РС у Швеції (n = 4187) не виявили доказів підвищення ризику розвитку раку для ритуксимабу (Wadstrom та співавт., 2017; Alping та співавт., 2020).

Що стосується COVID-19, результати пацієнтів, які отримували октрелізумаб або ритуксимаб, були гіршими, принаймні під час перших хвиль (Sormani та співавт., 2021; Simpson-Yar та співавт., 2022: Дані / зараження SARS-CoV-2 до вересня 2020 року та вересня 2021 року).

Дотримання/Прийняття

Дослідження II фази показали хорошу прихильність до лікування октрелізумабом (86-89 %). Шведське когортне дослідження показало високу прихильність до терапії ритуксимабом (Spelman та співавт., 2018). Прийняття терапії тими, хто лікується, оцінюється як високе через лише два цикли терапії на рік (Bauer та співавт., 2018).

²⁵ Джерело: <https://www.ocrelizumabinfo.global> [останній доступ у листопаді 2022 р.]

2020). Немає чітких даних щодо прихильності до лікування офатумумабом.

з рекомендації A18: Антитіла до CD20 (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб²⁶) віднесено до категорії ефективності 3 (зменшення частоти рецидивів на > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з речовинами категорії 1).

Зпро особливості застосування окрелізумабу, офатумумабу та ритуксимабу
Розділ А.3. і Розділ С переданий.

В.9 Алемтузумаб

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Лемтрада® схвалено для монотерапії дорослих із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом із високоактивним перебігом, незважаючи на відповідне лікування принаймні однією хворобо-модифікуючою терапією або Тяжке захворювання, що швидко розвивається, визначається двома або більше інвалідизуючими рецидивами протягом одного року та принаймні одним ураженням контрастною речовиною на МРТ головного мозку або значним збільшенням ураження T2 порівняно з нещодавно проведеною МРТ.

Лемтрада® протипоказаний пацієнтам з неконтрольованим високим артеріальним тиском, станом після церебрального крововиливу/інсульту, інфаркту міокарда або стенокардії або розшарування судин, що живлять мозок, відомою коагулопатією, супутньою терапією інгібіторами агрегації тромбоцитів або антикоагулянтами або додатковими аутоімунними захворюваннями (крім РС).

Механізм дії

Алемтузумаб — це моноклональне антитіло, націлене на антиген CD52. Антитіло спочатку було розроблено для лікування лімфоми, але потім було оцінено у зниженій дозі при РС. У дозі 12 мг/добу в/в алемтузумаб вводять п'ять днів поспіль протягом першого року та три дні поспіль після наступного року. У цьому застосуванні алемтузумаб призводить до тривалого виснаження лімфоцитів. Тривале зниження спостерігається особливо для клітин Т-хелперів,

²⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

тоді як В-клітини в крові повертаються до початкового рівня або навіть перевищують його через кілька місяців (Freedman та співавт., 2013). За необхідності алемтузумаб можна вводити протягом трьох днів поспіль у дозі 12 мг на добу в/в щонайменше через дванадцять місяців після попереднього введення.

Ефективність

Алемтузумаб спочатку оцінювався в невеликих пілотних дослідженнях при РС. Ці дослідження показали ефективність при рецидивному РС; однак подальше прогресування непрацездатності при лікуванні спостерігалось у пацієнтів із вторинним прогресуючим РС. У рандомізованому контрольованому дослідженні II фази (CAMMS223) алемтузумаб тестували проти інтерферону бета-1а підшкірно. перевірено. Тут алемтузумаб був кращим за двома основними кінцевими точками частоти рецидивів і збільшення прогресування інвалідності, яка тривала більше шести місяців (CAMMS223 Trial Investigators 2008). У двох наступних дослідженнях III фази при PPC ефективність алемтузумабу порівняно з інтерфероном бета-1а підшкірно. досліджено з однаковими кінцевими точками. Дослідження CARE-MS-II (Cohen та співавт., 2012) включало пацієнтів, які раніше отримували імунотерапію, тоді як дослідження CARE-MS-I (Cohen та співавт., 2012) включало лише людей, які раніше не отримували лікування. В обох дослідженнях спостерігалось значне зниження частоти рецидивів порівняно з інтерфероном бета 1а. Що стосується зменшення прогресування інвалідності, значні ефекти були виявлені лише в дослідженні CARE-MS-II. Оцінюючи результати, слід зазначити, що призначення лікування проводилося лише на засліп для так званого оцінюючого лікаря-дослідника (лікарі, які лікували пацієнтів, і ті, хто лікував їх, були проінформовані про терапію). Це пояснює високий рівень відсіву в групах інтерферону бета-1а (CARE-MS II 32 %, CARE-MS I 16 %). У двох Кокранівських оглядах наведено докази низької та середньої якості щодо переваги алемтузумабу порівняно з інтерфероном бета-1а щодо клінічних параметрів і параметрів MPT (Riera та співавт., 2016; Zhang та співавт., 2017).

Результати реєстраційних досліджень, проведених після CARE-MS I і II, показали ефект, що тривав понад п'ять років у більш ніж половини тих, хто отримував лікування, однак 32 % і 41 % потребували третини, 10 % і 12 % — четвертої та 1,5 % і 1,6 % – п'ятий цикл терапії (Coles та співавт., 2017; Havrdova та співавт., 2017). Повторне лікування після другого циклу не викликає жодних додаткових проблем з безпекою (Comi та співавт., 2020). У тих, хто проходив лікування в рамках дослідження CAMMS, ефект лікування все ще можна було продемонструвати через дванадцять років; 73 % пацієнтів отримали не більше трьох циклів лікування протягом цього періоду (Steingó та співавт., 2020). Для пацієнтів у дослідженнях CARE-MS-I та -II відповідні дані доступні за дев'ять років

подальшого спостереження (Ziemssen та співавт., 2020). В іншому дослідженні реєстру люди, які отримували алемтузумаб, показали нижчу частоту рецидивів, ніж люди, які отримували інтерферон бета-1а або фінголімод; однак відмінностей порівняно з наталізумабом виявлено не було. Також не спостерігалось істотних відмінностей між речовинами щодо прогресування інвалідності (Kalincik та співавт., 2017). Когортні дослідження показують, що гематогенна трансплантація стовбурових клітин перевершує терапію алемтузумабом з точки зору досягнення кінцевої точки *відсутність ознак активності захворювання* (NEDA) може бути кращим (Zhukovsky та співавт., 2021; Häußler та співавт., 2022).

Рандомізованих досліджень або систематичних реєстрових досліджень щодо застосування алемтузумабу при прогресуючому РС немає.

Побічні ефекти та ризики

Слід підкреслити типові побічні ефекти та ризики лікування алемтузумабом (частота відповідно до інформації про продукт): дуже поширені ($\geq 1/10$) аутоімунні захворювання щитовидної залози, інфузійні реакції, інфекції; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), Порушення червоної та білої формули крові. Рідко б'є ногами аутоімунні захворювання нирок, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Також описані випадки аутоімунного гепатиту, хвороби Стілла у дорослих і аутоімунного енцефаліту. Відомі також випадки ПМЛ при застосуванні алемтузумабу, включаючи принаймні один випадок із РС (Sriwastava та співавт., 2021).

У дослідженнях II та III фаз інфузійні реакції виникали у 90-97 % пацієнтів, які отримували алемтузумаб. Основними симптомами були головний біль, шкірні реакції, лихоманка та блювота. Порівняно з групою інтерферону-бета-1а, інфекції виникали частіше, особливо в початковий період після інфузії (Wray та співавт., 2019). Після застосування алемтузумабу часто спостерігаються герпетичні інфекції, тому в перший місяць після прийому рекомендується профілактичне противірусне лікування. Крім того, дисфункція щитовидної залози внаслідок аутоімунних захворювань щитовидної залози спостерігалася приблизно у 30 % пацієнтів. Вже під час дослідницької програми спостерігалися подальші вторинні аутоімунні захворювання протягом чотирьох років після введення алемтузумабу. До них належать тромбоцитопенії (близько 1 %) та захворювання нирок (близько 0,3 %), а частота вторинних аутоімунних явищ не зменшується стабільно протягом чотирьох років. Зокрема, ІТП і синдром Гудпасчера є серйозними ускладненнями терапії, які можуть бути фатальними в окремих випадках (CAMMS223 Trial Investigators 2008; Cohen та співавт., 2012; Coles та співавт., 2012). За умови ретельного моніторингу ці ускладнення можна виявити та вилікувати на ранній стадії, але вони все одно можуть бути летальними (Holmøy та ін., 2019). Крім того, після

терапії алемтузумабом спостерігалися випадки лістеріозної інфекції (приблизно 0,25 %), деякі з яких мали летальні наслідки, та інші опортуністичні бактеріальні інфекції (Holmøy та співавт., 2017). Існують вказівки на те, що ризик розвитку тяжких інфекцій зростає з віком (Bass та співавт., 2021).

В окремих випадках також були описані тяжкі рецидиви захворювання, які виникали тимчасово у зв'язку з відновленням В-клітин у периферичній крові (Haghikia та співавт., 2017).

У квітні 2019 року ЕМА ініціювала перегляд препарату Лемтрада® (так звана процедура за Статтею 20) після повідомлень про нові імуноопосередковані захворювання (аутоімунний гепатит, гемофілія А, гемофагоцитарний синдром) та гострі судинні явища (ішемія міокарда, включаючи інфаркти, крововиливи в мозок, легеневі кровотечі, розшарування судин, що живлять мозок, тромбоцитопенії), у тому числі з летальним наслідком. Серцево-судинні явища виникали на 1-3-й день після інфузії алемтузумабу. В результаті цього огляду було обмежено дозвіл на продаж препарату Лемтрада® та встановлено нові протипоказання (згадані вище) (European Medicines Agency 2019, Red Hand Letter Lemtrada® 2019). Лікування препаратом Лемтрада® слід проводити у спеціалізованих лікарнях з можливістю проведення інтенсивної терапії, щоб мати змогу лікувати потенційно серйозні побічні ефекти (Red Hand Brief Lemtrada® 2020).

Що стосується COVID19, то лікування алемтузумабом саме по собі не призводить до погіршення перебігу (Simpson-Yar та співавт., 2022: Дані / Інфекції SARS-CoV-2 до вересня 2021 року)). Однак оцінок, які б пов'язували інфікування з фактичним прийомом препарату протягом певного часу, немає.

Дотримання/Прийняття

У дослідженнях III фази прихильність до лікування алемтузумабом була доброю (91-94 %). Детальний аналіз прихильності до терапії та лабораторний контроль поза клінічними дослідженнями недоступні. Що стосується сприйняття терапії пацієнтами та лікуючими неврологами, то певну роль відіграють тривале застосування препарату в умовах стаціонару, висока частота іноді серйозних побічних ефектів, а також ретельний і тривалий моніторинг лабораторних показників.

з рекомендації A18: Алемтузумаб віднесено до категорії ефективності 3 (зниження частоти рецидивів > 60 % порівняно з плацебо або > 40 % порівняно з препаратами категорії 1).

Щодо конкретного застосування алемтузумабу, будь ласка, зверніться до розділу А.3. та розділу С.

В.10 Інші імунотерапевтичні препарати

В.10.1 Азатіоприн, Метотрексат, Циклофосфамід

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Терапевтичне застосування цих препаратів при РС все ще відбувається в рідкісних випадках, особливо при наявності інших аутоімунних захворювань, після міждисциплінарного розгляду або відсутності нових препаратів для лікування РС (країни, що не входять до ЄС). Лише азатіоприн (наприклад, Імурек®) був схвалений у Німеччині з 2000 року для лікування рецидивуючо-ремітуючого РС, незважаючи на відсутність досліджень III фази, оскільки азатіоприн вже регулярно застосовувався для лікування РС поза зареєстрованими показаннями за відсутності альтернатив ще до появи перших схвалених препаратів для лікування РС.

Механізм дії

Азатіоприн: Азатіоприн або його метаболіт 6-меркаптопурин є аналогом пурину, який призводить до розриву ланцюга ДНК та апоптозу після вбудовування в ДНК метаболічно активних клітин, таких як лімфоцити. Крім того, він призводить до пригнічення біосинтезу пуринів, важливого етапу синтезу ДНК/РНК *de novo*, і, таким чином, до пригнічення активації та диференціації лімфоцитів.

Відповідно до реєстраційного посвідчення, азатіоприн «показаний при рецидивуючо-ремітуючому розсіяному склерозі, коли показана імуномодуюча терапія, а терапія бета-інтерферонами неможлива, або стабільний перебіг був досягнутий за допомогою попередньої терапії азатіоприном». Це робить азатіоприн препаратом резерву в лікуванні розсіяного склерозу. Схвалення азатіоприну ґрунтувалося на мета-аналізі семи невеликих одно- та подвійних сліпих досліджень, в яких брали участь 793 пацієнти з РС з різним перебігом, тобто також люди з прогресуючим перебігом. Мета-аналіз не показав достовірного зниження прогресування інвалідності (Yudkin та співавт., 1991). Однак, при застосуванні азатіоприну було виявлено достовірне зниження частоти рецидивів. Невелике одномоментне сліпе дослідження не виявило переваг азатіоприну порівняно з препаратами бета-інтерферону (Massacesi та співавт., 2014), додаткової користі від комбінації азатіоприну з препаратами бета-інтерферону не отримано (Gold 2008; Havrdova та співавт., 2009). Окрім гепатотоксичності та

лімфопенії, до побічних ефектів азатіоприну належить можливе підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень після більш ніж десяти років експозиції.

Після виключення хронічних інфекцій і злоякісних новоутворень вводять тестову дозу (50 мг), щоб перевірити переносимість шляхом перевірки показників печінки. Під час терапії обов'язкові регулярні аналізи крові та аналізи печінкових ферментів (цільова доза 2-3 мг/кг маси тіла).

Рекомендація B6 (Консенсус): Азатіоприн слід використовувати лише як допоміжний засіб при РРС. У пацієнтів, які мають стабільний перебіг (клінічно та за даними МРТ) на тлі існуючої терапії азатіоприном, терапію можна продовжувати доти, доки тривалість терапії не перевищила десяти років.
Перевірено у 2022 р.

Метотрексат, Циклофосфамід: Для цих речовин немає достатніх даних про ефективність, отриманих в результаті досліджень, і за відсутності дозволу їх застосування обмежується лише особливими ситуаціями та індивідуальними випробуваннями на зцілення. Це може бути пов'язано з відсутністю альтернатив або з іншими наявними аутоімунними захворюваннями (наприклад, системний васкуліт). У таких випадках показання слід переглянути на міждисциплінарній основі, а застосування або випробування з безпеки та моніторинг повинні відповідати відповідним настановам.

Рекомендація B7 (Консенсус): Метотрексат і циклофосфамід слід застосовувати лише людям з РС, якщо вони мають інше захворювання, яке вимагає їх застосування.
Перевірено у 2022 р.

В.10.2 Мітоксантрон

Показання згідно з інформацією про лікарський засіб

Використання мітоксантрону було додатково обмежено у 2016 році в рамках стандартизації маркетингових дозволів. Зараз він схвалений лише для лікування пацієнтів із високоактивним рецидивуючим РС, пов'язаним із швидким розвитком інвалідності, для яких немає альтернативних варіантів терапії (Європейське агентство з лікарських засобів, 2016).

Механізм дії

Мітоксантрон є цитостатичним препаратом з групи антраценів і чинить цитотоксичну дію через різні механізми дії. Його імуносупресивна дія заснована на пригніченні росту В- і Т-лімфоцитів і макрофагів. Рекомендована доза становить 12 мг/м² площі поверхні тіла (КОФ) кожні три місяці. Мітоксантрон призводить до індивідуально змінної мієлосупресії, ступінь і тривалість якої необхідно враховувати при визначенні дозування. Тому після кожного циклу лікування в перші кілька тижнів необхідно перевірити аналіз крові, щоб зафіксувати найнижчий рівень лейкоцитів. Максимальна загальна доза протягом життя не повинна перевищувати 72 мг/м² площі тіла.

Ефективність

Дворічне дослідження MIMS із трьома групами, що має відношення до схвалення, включало 194 пацієнтів із рецидивуючим або вторинним хронічним прогресуючим РС, визначеним початковим EDSS від 3,0 до 6,0 і підвищенням EDSS протягом останніх 18 місяців принаймні на один пункт. Частка пацієнтів, які отримували високі дози (12 мг/м² КОФ) (n = 60) і не мали рецидивів, була вищою, ніж у групі плацебо (n = 64), і становила 57 % проти 36 %. Крім того, частка пацієнтів у групі 12 мг/м² КОФ, які мали підтверджене підвищення EDSS через три місяці, була нижчою (8 %), ніж у групах 5 мг/м² КОФ (14 %) або плацебо (22 %) (Hartung та співавт., 2002).

Побічні ефекти та ризики

Дуже поширені ($\geq 1/10$) побічні реакції на лікарський засіб включають: Інфекції (включаючи летальні), нудота, алопеція та аменорея. Зміни в аналізах крові та серцеві явища, такі як аритмія, зміни на електрокардіограмі або зниження фракції викиду лівого шлуночка, є поширеними (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$). Зрідка (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) виникають гепатотоксичність та шлунково-кишкові симптоми.

Терапія мітоксантроном суттєво обмежена кардіотоксичністю та довгостроковим ризиком розвитку лейкозів, пов'язаних з терапією, включаючи летальні випадки гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) (Martinelli та співавт., 2013). Кардіотоксичність може виникнути в будь-який час під час терапії мітоксантроном, але ризик зростає із збільшенням кумулятивної дози. Тому максимальна доза протягом життя обмежена. Кардіотоксичність потребує регулярного ехокардіографічного моніторингу протягом принаймні п'яти років після припинення лікування. Але навіть після цього періоду кардіотоксичність все ще може проявлятися; є певний ризик для життя.

Крім того, через генотоксичність мітоксантрону чоловікам і жінкам необхідно вживати ефективних контрацептивних заходів під час лікування та протягом чотирьох місяців (жінки) або шести місяців (чоловіки) після закінчення терапії.

Рекомендація В8 (Консенсус): Пацієнтам, які раніше отримували мітоксантрон, слід забезпечити проведення ехокардіографічних та лабораторних (диференціальний аналіз крові) обстежень принаймні один раз на рік протягом щонайменше п'яти років.

Перевірено у 2022 р.

Зпро особливості застосування мітоксантрону **Розділ А.3. і Розділ С** переданий.

В.11 Інші методи лікування

В.11.1 Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (аНССТ)

Ідея лікування розсіяного склерозу шляхом «перезавантаження» імунної системи не є новою, і її також використовують нові імунотерапевтичні засоби, що виснажують клітини. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (аНССТ) вивчається з середини 1990-х років як наймасштабніша форма абляції та відновлення імунної системи. Станом на середину 2019 року в Європейській мережі трансплантації кісткового мозку задокументовано 1 444 випадки (Sharack та співавт., 2019), а також доступні десять ретроспективних серій випадків, шість проспективних одномоментних досліджень і два рандомізованих контрольованих дослідження. У більшому РКД, опублікованому в 2019 році (Burt та співавт., 2019), у 3 з 52 пацієнтів спостерігалось прогресування EDSS принаймні на один бал після трансплантації протягом двох років - порівняно з 34 з 51 пацієнтами, які були переведені на препарат проти РС (включаючи наталізумаб (n = 21)). Проте алемтузумаб, окрелізумаб або кладрибін не використовувалися в контрольній групі. У найбільшій на сьогоднішній день серії випадків, опублікованій Burt (507 реципієнтів трансплантатів), також були отримані докази того, що люди з прогресуючим РС також можуть отримати користь (Burt та співавт., 2022). Смертність, пов'язана з лікуванням процедури, різко знизилася і становить менше 1 % серед задокументованих випадків лікування в останні роки (Muraro та співавт., 2017).

На основі сучасних доказів Європейське та Американське товариства з трансплантації кісткового мозку та стовбурових клітин у 2019 році прийняли консенсусні рекомендації щодо застосування аГСКТ при РС за участю неврологів (Cohen та співавт., 2019; Sharack та співавт., 2019). Обидві організації розглядають аутологічну трансплантацію кісткового мозку як варіант лікування високоактивного РС зі швидким прогресуванням інвалідизації та невдачею принаймні одного препарату імунотерапії. Це очевидний варіант, особливо для

високоактивних рецидивуючих курсів. Не можна

виключати користь при хронічному перебігу, доки зберігається значна запальна активність. Європейський консенсус рекомендує проводити подальші дослідження з високоефективними препаратами (з категорії ефективності 3 цієї настанови) в якості компаратора і продовжувати документування в реєстрах, щоб мати можливість краще оцінити цінність аГСКТ також у порівнянні з більш потужними новими препаратами. Проте існує загальний консенсус щодо того, що аГСКТ є високоефективною. Довгострокові побічні ефекти критичні або лише помірно задокументовані.

Нині в усьому світі проводяться кілька досліджень (Sharack та ін., 2019). Крім того, аГСКТ рекомендується проводити лише в центрах, які мають акредитацію JACIE²⁷ і де існує тісна співпраця між неврологами та реципієнтами трансплантатів.

Керівна група погоджується з цією оцінкою та рекомендацією.

Декларація B9 (сильний консенсус): Аутологічна трансплантація стовбурових клітин має потенціал стати терапевтичним варіантом при рецидиві РС.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація B10 (Консенсус): Оскільки наразі немає чітких доказів переваги порівняно з препаратами категорії ефективності 3, особливо з точки зору безпеки, аГСКТ слід проводити в рамках досліджень (або національних/багатоцентрових реєстрових досліджень).

Змінено у 2022 р.

У Швейцарії аГСКТ для лікування РС дозволена за певних умов з 2018 року. Реєстрація у відповідальному реєстрі обов'язкова.

В.11.2 Біотин

Біотин є кофактором карбоксилаз, які відіграють важливу роль у клітинному енергетичному балансі (цикл лимонної кислоти) і в синтезі жирних кислот, необхідних, зокрема, для мієлінізації. Він схвалений для лікування захворювань, які називаються дефіцитом множинної карбоксилази.

Після обнадійливої фази II дослідження, масштабне дослідження фази III не виявило переваг біотину при прогресуючих формах РС; ні первинна, ні вторинна кінцеві точки не були досягнуті (Cree та співавт., 2020). Тому використання біотину в терапії РС більше не є можливим.

²⁷ <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

Рекомендація B11 (сильний консенсус): Біотин не слід використовувати в терапії РС.

Змінено у 2022 р.

В.11.3 Харчування та стимулюючі засоби

Окрім генетичної схильності, на розвиток і перебіг РС значною мірою впливають фактори навколишнього середовища (Rothhammer & Quintana 2016). Харчування як модифікований фактор навколишнього середовища наразі перебуває в центрі уваги, особливо у зв'язку з питанням про те, чи може певна дієта покращити перебіг захворювання.

Той факт, що харчування може мати фундаментальне значення, не в останню чергу підказує розуміння, отримане в останні роки, ролі мікробіому і кишечника як імунологічного органу. Однак, оскільки варіабельність кишкової флори між людьми дуже велика, спочатку необхідно провести порівняльні дослідження на багатьох хворих на РС і здорових людях, щоб визначити, чи є характерні зміни в кишковій флорі при РС. Доказів цього стає все більше (Wekerle 2017; Pröbstel & Baranzini 2018; iMSMS Consortium 2022). Крім того, відомо, що мікронутрієнти (мінерали, мікроелементи та вітаміни), а також вторинні рослинні речовини з їжі (включаючи ізофлавоноїди) (Jensen та співавт., 2021) багато в чому беруть участь у процесах, які прямо чи опосередковано пов'язані з РС (Holton & Kirkland 2020). У зв'язку з цим очевидно, що як для первинної профілактики, так і для тих, хто вже захворів, слід забезпечити адекватне надходження всіх мікронутрієнтів з раціоном харчування та компенсувати будь-який наявний дефіцит поживних речовин.

Дослідження харчових добавок щодо впливу конкретних антиоксидантних речовин показують ефект в експериментальних роботах - однак, до цього часу не вдалося довести жодних послідовних клінічних ефектів. Це також стосується дієтичних інгредієнтів, які підтримують клітинний енергетичний баланс і функцію/регенерацію нейронів (Holton та Kirkland 2020; Marx та співавт., 2020; Parks та співавт., 2020), модуляції споживання жирних кислот за допомогою добавок (Parks та співавт., 2020) і ролі коротколанцюгових жирних кислот, таких як пропіонова кислота (Duscha та співавт., 2020), щодо яких рандомізовані клінічні дослідження все ще очікуються.

Щодо конкретних дієт (наприклад, інтервального голодування, кетогенної дієти, дієти Свонк, дієти Валя), то поки що немає достатньо якісних досліджень, які б продемонстрували позитивний ефект (Evans та співавт., 2019; Parks та співавт., 2020; Tredinnick & Probst 2020).

З різних експериментальних досліджень відомо, що дієта з високим вмістом солі може сприяти і прискорювати запальні процеси в нервовій системі. Результати

клітинних досліджень, досліджень на тваринах та невеликих спостережних обсерваційних досліджень на людях щодо впливу кухонної солі на РС поки що суперечливі (Koch-Henriksen & Lauer 2017; Probst та співавт., 2019). Також через важливість супутніх захворювань серцево-судинної системи рекомендується зменшити споживання солі.

Також відомо, що ожиріння підвищує ризик розвитку РС (Rasul та співавт., 2018). Особливо це стосується надмірної ваги та ожиріння в підлітковому віці та для дівчат. Початкові дослідження також припускають, що ожиріння може бути пов'язане з підвищеним ризиком переходу від CIS до підтвердженого РС (за критеріями McDonald) (Manuel Escobar та співавт., 2021), а також з менш сприятливим перебігом захворювання (Tettey та співавт., 2017). Надмірна вага та ожиріння пов'язані зі способом життя, що характеризується недостатньою фізичною активністю та так званою «західною дієтою». Це включає в себе часте вживання дуже калорійних і високооброблених продуктів і напоїв (наприклад, фаст-фуд, солоні закуски, м'ясні та ковбасні вироби, вироби з білого борошна, безалкогольні напої) споживання енергії, а отже, і до збільшення ваги в довгостроковій перспективі (Mozaffarian та співавт., 2016). Молекулярні механізми, які призводять до збільшення ризику через надмірну вагу та ожиріння, все ще залишаються незрозумілими.

Наявність серцево-судинних факторів ризику (наприклад, куріння, гіпертонія, дисліпідемія) та серцево-судинних супутніх захворювань (наприклад, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця) асоціюється у пацієнтів з РС з вищим ризиком гіршого результату (Tettey та співавт., 2017; Maric та співавт., 2022), більш раннім початком порушення ходи (Marrie та співавт., 2010) та більшої кількості уражень і атрофії головного мозку (Kappus та співавт., 2016).

Систематичний аналіз когортних досліджень показує, що здорове харчування, яке характеризується рослинною їжею (овочі, фрукти, бобові, цільні зерна), перевагою жирів з рослинних олій, горіхів і риби та помірною кількістю переважно нежирного молока або нежирних молочних продуктів, пов'язане зі значним зниженням ризику серцево-судинних захворювань, діабету 2 типу, смертності від усіх причин, а також нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороби Паркінсона, деменції). У рандомізованих контрольованих дослідженнях здорова дієта призвела до значного покращення таких ризиків, як гіпертонія та дисліпідемія (Schwingshackl та співавт., 2018). На цьому тлі особливо розумним видається заохочення хворих на РС до збалансованого харчування, яке позитивно впливає на збалансованої дієти, яка позитивно впливає на серцево-судинне здоров'я, і підтримувати їх у її дотриманні (Mozaffarian 2016; Dietary Guidelines Advisory Committee 2020).

Незрозуміло, чи впливає алкоголь конкретно на ризик і перебіг РС негативно чи позитивно, окрім загального ризику для здоров'я (Hempel та співавт., 2017). «Звичайне» споживання алкоголю не є фактором ризику розвитку РС (Hedström та співавт., 2014). З іншого боку, куріння підвищує ризик розвитку РС (Degelman та співавт., 2017; Hedström 2019), а також, погіршує перебіг хвороби (Hempel та співавт., 2017; Ivashynka та співавт., 2019).

Рекомендація B12 (сильний консенсус): Пацієнтам з РС слід рекомендувати збалансовану дієту, яка відповідає сучасним стандартам харчування і має профілактичний вплив на здоров'я серцево-судинної системи. Це має ґрунтуватися на рекомендаціях Німецького товариства харчування.
Змінено у 2022 р.

10 правил здорового харчування Німецького товариства харчування (DGE) забезпечують хорошу орієнтацію.²⁸ За необхідності слід призначати консультації з питань харчування для підтримки у зміні несприятливих харчових звичок.

Рекомендація B13 (сильний консенсус): Пацієнти з РС повинні бути проінформовані про негативний вплив куріння та ожиріння. Пацієнтів слід поінформувати про варіанти лікування ожиріння та зловживання нікотинном.
Перевірено у 2022 р.

В.11.4 Вітамін D

Вітамін D відноситься до групи жиророзчинних стероїдів, кальциферолів. Фізіологічно холекальциферол (кальціол, вітамін D3) утворюється в шкірі за допомогою фотолітичних процесів і в основному перетворюється в нирках в активний гормон кальцитріол, який головним чином бере участь у регуляції кісткового метаболізму. Індивідуальну забезпеченість вітаміном D можна перевірити за рівнем кальцидіолу (25-гідрокси-холекальциферолу) в крові, який у здорових дорослих повинен бути більше 30 нмоль/л.

Рекомендація B14 (сильний консенсус): У пацієнтів з РС

²⁸ <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>

необхідно перевірити рівень вітаміну D в крові. Якщо є дефіцит, його слід компенсувати, наприклад, за допомогою медикаментозних добавок.

Перевірено у 2022 р.

Прийом вітаміну D у високих дозах може бути гостро токсичним (гіперкальціємія) і шкідливим для здоров'я в довгостроковій перспективі (камені в нирках, кальцифікація нирок і, зрештою, зниження функції нирок). Існують також дані великих когортних досліджень та клінічних випробувань, які свідчать про те, що тривале споживання вітаміну D понад рекомендовані норми через харчові добавки пов'язане зі збільшенням смертності від усіх причин та серцево-судинних захворювань (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2020). Тривале споживання до 4000 МО вітаміну D3 щодня (з усіх джерел) вважається безпечним для дорослих (EFSA Panel 2012). На противагу цьому, не можна виключати ризики, пов'язані з «Коїмбрським протоколом», який пропагується протягом кількох років - попри відсутність досліджень щодо його ефективності - в якому вітамін D3 титрується до добових доз до 60 000 МО на основі рівня паратиреоїдного гормону. Є також докази того, що дози вітаміну D, які призводять до гіперкальціємії, можуть мати прозапальний і, отже, негативний вплив на аутоімунні захворювання (Häusler та співавт., 2019).

Епідеміологічні дослідження свідчать про більшу поширеність РС на широтах з меншим впливом сонячного світла (Simpson та співавт., 2019), і це явище принаймні частково опосередковане вітаміном D (Hedström та співавт., 2019; Smolders та співавт., 2019). Принаймні серед представників європеїдної раси ризик розвитку РС підвищується при низьких рівнях вітаміну D (Munger та співавт., 2006 і 2017; Salzer та співавт., 2012; Langer-Gould та співавт., 2018), хоча незрозуміло, чи обмежується це вразливими етапами життя (наприклад, підлітковий вік). У ретроспективному аналізі великої когорти KIC також було показано, що рівень вітаміну D також впливає на тяжкість та прогресування захворювання при розсіяному склерозі (Ascherio та співавт., 2014). Однак початкові невеликі дослідження не змогли довести, що добавки вітаміну D можуть позитивно впливати на перебіг захворювання в перспективі (Jagannath та співавт., 2018), так само як і нещодавно опубліковані дослідження SOLAR (Hupperts та співавт., 2019) та CHOLINE (Camu та співавт., 2019):

В обох дослідженнях пацієнти отримували вітамін D3 як доповнення до терапії інтерфероном-бета. У дослідженні SOLAR 229 пацієнтів отримували 1: 1 був рандомізований для терапії високими дозами до 350 мкг вітаміну D3 (14 007 МО) щодня порівняно з плацебо. Частка пацієнтів, які досягли так званого статусу NEDA-3 (відсутність рецидивів, відсутність прогресування, відсутність МРТ-активності) як первинної кінцевої точки через 48 тижнів лікування, суттєво не відрізнялася, але спостерігалися значні позитивні ефекти щодо МРТ-активності.

Те саме стосується дослідження CHOLINE, у якому 129 хворих на РС з імовірно низьким рівнем вітаміну D на початку отримували 100 000 МО вітаміну D3 кожні два тижні або плацебо (1: 1 рандомізований). Знову ж таки, первинна кінцева точка (щорічна частота рецидивів через 96 тижнів) не відрізнялася між двома групами, але параметри МРТ мали позитивний вплив. Слід зазначити дуже високу частоту припинення дослідження в обох дослідженнях, що, однак, не було пов'язано з вітаміном D - переносимість і безпека добавки були добрими.

Рекомендація В15 (Консенсус): У пацієнтів з розсіяним склерозом і нормальним рівнем вітаміну D можна розглянути можливість призначення добавок вітаміну D. У цьому випадку пацієнта слід поінформувати про те, що позитивний ефект такого лікування не доведений. Тривале щоденне споживання через добавки має становити менше 4000 МО (<100 нг).
Змінено у 2022 р.

Рекомендація В16 (сильний консенсус): Терапію надвисокими дозами вітаміну D не слід застосовувати, оскільки не можна виключити ризик для здоров'я.
Перевірено у 2022 р.

В.11.5 Фізична активність

Фізична активність включає активність у повсякденному житті, а також заняття спортом як систематично сплановану діяльність. Всього лише 7 500 кроків на день знижують загальну смертність (Lee та співавт., 2019). Кілька досліджень змогли показати, що спорт також може призвести до поліпшення симптомів при нейродегенеративних захворюваннях (наприклад, van der Kolk та ін., 2019), хоча мета-аналізи показують лише незначне поліпшення загальних когнітивних здібностей (Ludyga та ін., 2020). Систематичний огляд поки що не зміг виявити чіткого зв'язку між когнітивними здібностями та фізичними вправами при РС (Gharakhanlou та співавт., 2021).

ЛФК вже давно займає ключову позицію у сфері симптоматичної терапії РС (див. розділ D). Однак з'являється все більше доказів того, що тренування на силу або витривалість та рівень фізичної підготовки також можуть впливати на перебіг захворювання. У найбільшому на сьогоднішній день систематичному огляді Latimer-Cheung та співавт., (2013) наведено переконливі докази того, що аеробні тренування підвищують фізичну працездатність. Аналогічно, силові тренування можуть покращити м'язову силу. Поки що докази модифікуючого впливу на хворобу слабкі, але це також значною мірою пов'язано з якістю досліджень (Proschinger та співавт., 2022)).

З огляду на прогностичну важливість супутніх захворювань, таких як ожиріння, діабет і гіпертонія при РС, фізична активність має вплив на перебіг захворювання, принаймні, таким чином (Marrie 2017).

Рекомендується мінімум 150 хвилин спорту та/або 150 хвилин загальної фізичної активності на тиждень (20-30 хвилин на день). Якщо тренування є інтенсивним, 75 хвилин може бути достатньо. В ідеалі тренування складається з тренувань на витривалість, силу та рівновагу. Оптимальне тренування для людей з РС до 6,5 балів за шкалою EDSS, які не мають помірних порушень, включає поєднання силових тренувань, тренувань на витривалість, тренувань на рівновагу та розтяжку. Дані свідчать про користь силових тренувань: 2-3 тренування на тиждень по 4-8 вправ (8-15 повторень, помірна інтенсивність), 1-3 серії, а також тренувань на витривалість: 2-3 тренування на тиждень по 10-40 хвилин з помірною інтенсивністю (50-70 % від максимального поглинання кисню або 60-80 % від максимальної частоти серцевих скорочень) (Kalb та співавт., 2020). Нові дані також свідчать про користь високоінтенсивних інтервальних тренувань (HIIT) без особливих ризиків (Campbell та співавт., 2018). Однак обсяг навчання повинен бути адаптований до порушення.

Враховуючи численні бар'єри на шляху до початку та дотримання фізично активного способу життя, необхідні структури та програми підтримки.

Рекомендація B17 (сильний консенсус): З моменту встановлення діагнозу кожен пацієнт з РС повинен бути поінформований про переваги тренувань на силу і витривалість. Обсяг фізичної активності слід переглядати знову і знову, щоб мати змогу бути ефективним з точки зору мотивації.

Оновлено у 2022 р.

В.12 Таблиця досліджень

Таблиця В1: Бета-Інтерферон

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Дослідження розсіяного склерозу групи IFNβ ¹⁻³	Фаза III 3 роки (++)	✓ IFNβ 1b 1,6 млн ОД кожні 2 дні: 111 ✓ IFNβ 1b 8,0 млн ОД кожні 2 дні: 124 ✓ плацебо: 123	PPPC ✓ рецидиви за 2 роки ✓ EDSS < 5,5	<u>Рецидив:</u> через 3 роки: ✓ плацебо 14 % ✓ IFNβ 1,6 мільйона євро 18 % ✓ IFNβ 8,0 мільйона євро 22 % 8 мільйонів Е проти плацебо, p = 0,0001; 1,6 млн. Е проти. Plazebus, p = 0,0101; 8 мільйонів Е проти 1,6 млн Е, p = 0,0086 <u>Прогресування:</u> 3 роки: незначно	■ 16 років: немає даних про прогресування EDSS; відсутність різниці в пропорції EDSS 6, перетворення ВПРС ■ 21 рік: немає даних EDSS
MSCRG ⁴⁻⁶	Фаза III 104 тижні (++)	✓ IFNβ1a 22 мкг 1 раз на тиждень: 158 ✓ плацебо: 143	PPPC ✓ рецидиви за 3 роки ✓ EDSS 1-3,5	<u>Рецидив:</u> через 104 тижні для n = 172: ✓ плацебо 26 % ✓ IFNβ 38 % АЗР 11,2 % (ДІ: -2,6 до 25,0; н/з) <u>Прогресування:</u> через 104 тижні для n = 301: ✓ плацебо 65 % ✓ IFNβ 78 % АЗР 12,8 % (ДІ: 2,7-22,96)	■ Раннє знесення, тому вибірка посилення менша
PRISMS ⁷⁻¹⁰	Фаза III 2 роки (+)	✓ IFNβ1a 22 мкг 3 рази на тиждень: 189 ✓ IFNβ44 мкг 3 рази на тиждень: 184 ✓ плацебо: 187	PPPC ✓ 2 рецидиви за 2 роки	<u>Рецидив:</u> ✓ плацебо 16 % ✓ IFNβ 22 мкг 27 %, IFNβ44 мкг 32 % АЗР 22 мкг 10,9 % (ДІ: 2,7-19,2), АЗР 44 мкг 16 % (ДІ: 7,5-24,6) <u>Прогресування:</u> ✓ плацебо 36,4 %; IFNβ44 мкг 26,6 % АБО 9,7 % (ДІ: 0,33-19,13)	✓ <u>Прогресування:</u> 4 роки: Плацебо 54 %, IFNβ 44 % 8 років: Плацебо 67 %, IFNβ 60 % 15 років: немає даних по групах

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
EUSPMS ¹¹	Фаза III 3 роки (++)	✓ IFNβ 1b 250 мг кожні 2 дні: 360 ✓ плацебо: 358	ВПРС ✓ 2 рецидиви або прогресування EDSS протягом 2 років	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ плацебо 49 % ✓ IFNβ 41 % АЗР 8,6 % (ДІ: 1,3-15,9)	
SPECTRIMS ¹²	Фаза III 3 роки (++)	✓ IFNβ 1a 22 мг 3 рази на тиждень: 209 ✓ IFNβ 1a 44 мг 3 рази на тиждень: 204 ✓ плацебо: 205	ВПРС ✓ 1 бал EDSS погіршився за 2 роки	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ плацебо 37 % ✓ IFNβ 41 % ✓ АЗР -4,2 % (ДІ: 17,5 до -7,04; н/з) <u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ плацебо 0,71 ✓ IFNβ 22/44 мг 3 рази на тиждень: 0,50***	
IMPACT ¹³	Фаза III 3 роки (++)	✓ IFNβ 1a 30 мг 1х/тиждень: 217 ✓ плацебо: 219	ВПРС ✓ Прогресування захворювання в минулому році	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ плацебо 27 % ✓ IFNβ 26 % АЗР 1,7 % (ДІ: -6,7-9,8; н/з)	
USPMS ¹⁴	Фаза III 3 роки (++)	✓ IFNβ 1b 250 мг або 160 мг/м ² КОФ кожні 2 дні: 631 ✓ плацебо: 308	ВПРС ✓ Прогресування EDSS за 2 роки	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ плацебо 34 % ✓ IFNβ 36 % АЗР 1,6 % (ДІ: -8,0-4,9; н/з)	
CHAMPS ¹⁵⁻¹⁷	Фаза III Дизайн час до події (+)	✓ IFNβ-1a 30 мг/тиждень: 193 ✓ плацебо: 190	КІС ✓ < 27 днів з 2 ушкодженнями	<u>КДРС:</u> (через 3 роки) ✓ плацебо 50 % ✓ IFNβ 35 % АЗР 14,8 % (ДІ: 4,97-24,6), ВЗР 29,5 % (ДІ:10,6-44,5)	✓ <u>Прогресування:</u> 5 років: немає жодної публікації 10 років: повідомили лише групи EDSS

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
ETOMS ¹⁸	Фаза III 2 роки (++)	✓ IFNβ 1a 22 мг 1х/тиждень: 154 ✓ плацебо: 155	KIC ✓ < 2 місяців KIC з 3 ураженнями	<u>КДРС:</u> ✓ плацебо 45 % ✓ IFNβ 34 % АЗР 11 % (ДІ: 0,2-21,9), ВЗР 24,6 % (ДІ: 0,1-43,2) <u>Прогресування:</u> ✓ плацебо 20 % ✓ IFNβ 15 % АЗР 5,2 % (ДІ: -3,3-13,7)	
BENEFIT ¹⁹⁻²²	Фаза III 2 роки (++)	✓ IFNβ 1b 250 мг кожні 2 дні: 305 ✓ плацебо: 182	KIC ✓ < 2 місяців з 2 ураженнями	<u>КДРС:</u> ✓ плацебо 44 % ✓ IFNβ 26 % АЗР 18,1 % (ДІ: 9,2-26,94), ВЗР 41,3 % (ДІ: 24,1-54,6)	✓ <u>Прогресування:</u> 3 роки: IFNβ 14 % проти Р 23 % 5 років: IFNβ 27 % проти Р 38 % 8 років IFNβ 24,5 % проти Р 22,5 % 11 років: IFNβ 18,6 % проти Р 24,3 %
REFLEX ²³	Фаза III 2 роки (++)	✓ IFNβ 1a 44 мг/тиждень: 171 ✓ IFNβ 1a 44 мг 3 рази на тиждень: 175 ✓ плацебо: 171	KIC	<u>КДРС:</u> плацебо: 38 % IFNβ 1 раз/тиждень: 22 %, (ВР 0,53 [0,35-0,79]) IFNβ 3 рази на тиждень: 21 % (ВР 0,48 [0,31-0,73])	
ADVANCE ²⁴	Фаза III 48 тижнів (++)	✓ PEG-IFNβ 1a 125 мг 2 рази/місяць: 512 ✓ PEG-IFNβ 1a 125 мг 1 раз/місяць: 500 ✓ плацебо: 500	PPPC	<u>Рецидив:</u> ✓ плацебо: 72 % ✓ IFNβ 2 рази на місяць: 82 % ✓ IFNβ 1 раз/місяць: 79 % АЗР 2 рази/місяць: 10,8 % (ДІ: 5,7-15,97), 1 раз/міс: 7,4 % (ДІ: 2,1-12,7) <u>Прогресування:</u> ✓ плацебо: 90 % ✓ IFNβ 2 рази на місяць: 94 % ✓ IFNβ 1 раз/місяць: 94 % АЗР 2 рази/місяць: 3,9 % (ДІ: 0,6-7,3), 1 раз/місяць: 3,8 (ДІ: 0,4-7,2)	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, ВР – відношення ризиків, ППТ – площа поверхні тіла, Р – плацебо, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
2. Ebers G C et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(8):907-12.
3. Goodin, D S et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
4. Jacobs, L D et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
5. Rudick R A et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1997. 49(2):358-63.
6. Bermel R A et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001. 56(12):1628-36. Erratum in: *Neurology*, 2001. 57(6):1146.
9. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2006. 67(6):944-53.
10. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-07.
11. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1491-97.
12. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology*, 2001. 56:1496-504.
13. Cohen J A et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 2002. 59(5):679-87.

1. Panitch H et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*, 2004. 63(10):1788-95.
2. Jacobs L D 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(13):898-904.
3. Kinkel R P et al. IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5):678-84.
4. Kinkel R P et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*, 2012. 69(2):183-90.
5. Comi G et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 2001. 357(9268):1576-82.
6. Kappos L et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(7):1242-49.
7. Kappos L et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*, 2009. 8(11):987-97.
8. Edan G et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 85(11):1183-89.
9. Kappos L et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, 2006. 87(10):978-87.
10. Comi G 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(1):33-41.
11. Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.

Таблиця В2: Глатирамер

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Дослідження групи сополімеру 1 при РС ¹	Фаза III 24 місяці (+++)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 125 ✓ плацебо: 126	PPPC ✓ без попередньої терапії ✓ 18-45 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,59 ✓ плацебо: 0,84 A3P 0,25, B3P 29 %; ** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ GLAT: 21,6 % ✓ плацебо: 24,6 % A3P 3 %, B3P 12 %; н/з	
Додаткове дослідження групи сополімеру 1 при РС ²	Фаза III відкрите додаткове дослідження 36 місяців (+)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу ✓ раніше: 101 ✓ пізніше: 107		<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,26 ✓ плацебо: 0,28 A3P 0,02, B3P 7 %; н/з	
REGARD ³	рандомізоване, незасліплене дослідження з активним контролем 24 місяці (+)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу п/ш: 378 ✓ IFNβ1a 44 мкг 3 рази на тиждень: 386	PPPC ✓ нелікувані та раніше ліковані особи ✓ 18-60 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,29 ✓ IFNβ: 0,30 A3P 0,01, B3P 3 %; н/з	✓ вогнище накопичення контрастної речовини на MPT: GLAT: 0,41 IFNβ: 0,24
BECOME ⁴	Рандомізоване дослідження з активним контролем 12 місяців (+)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 39 ✓ IFNβ 1b 250 мкг кожні 2 дні: 36	KIC або PPPC ✓ без попередньої терапії ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,33 ✓ IFNβ: 0,37 A3P 0,04, B3P 11 %; н/з	✓ без активності захворювання на MPT через 24 місяці: GLAT: 21 % IFNβ: 21 %; н/з A3P 0, B3P 0 %; н/з

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
BEYOND ⁵	Рандомізоване дослідження з активним контролем тривалістю принаймні 24 місяці (++)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 448 ✓ IFNβ 1b 500 мкг п/ш кожні 2 дні: 899 ✓ IFNβ 1b 250 мкг п/ш кожні 2 дні: 897	PPPC ✓ без попередньої терапії ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,34 ✓ IFNβ 1b 500 мкг: 0,33 ✓ IFNβ 1b 250 мкг: 0,36; н/з <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ GLAT: 20 % ✓ IFNβ 1b 500 мкг: 22 % ✓ IFNβ 1b 250 мкг: 21 %; н/з	
Calabrese 2012 ⁶	Рандомізоване дослідження 24 місяці (+)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 48 ✓ IFNβ 1a 44 мкг 3 рази на тиждень п/к: 46 ✓ IFNβ 1a 30 мкг/тиждень в/м: 47 ✓ плацебо: 50	PPPC ✓ без попередньої терапії ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,5 ✓ IFNβ 1a 44 мкг: 0,4 ✓ IFNβ 1a 30 мкг: 1,3; **	✓ Зміна EDSS: GLAT: 0,3 IFNβ 1a 44 мкг: 0,2 IFNβ 1a 30 мкг: 0,5
GALA ⁷	Фаза III 12 місяців (+++)	✓ Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиждень: 943 ✓ плацебо: 461	PPPC ✓ неліковані та раніше ліковані особи ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ GLAT: 0,33 ✓ плацебо: 0,51 АЗР 0,18, ВЗР 34 %; *** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ GLAT: 4,5 % ✓ плацебо: 3,7 %; н/з	
Додаткове дослідження GALA ⁸	Фаза III відкрите додаткове дослідження до 6 років (+)	✓ Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиждень: ✓ раніше: 943 ✓ пізніше: 461	PPPC	<u>Річна частота рецидивів (рік 6):</u> ✓ раніше: 0,14 ✓ пізніше: 0,1; н/з <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ раніше: 17 % ✓ пізніше: 15 %; н/з	
PreCISE ⁹	Фаза III до 36 місяців (+++)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 243 ✓ плацебо: 238	КІС ✓ з монофокальним проявом ✓ без попередньої терапії 18-45 років	<u>КДРС:</u> ✓ GLAT: 0,24 ✓ плацебо: 0,43 АЗР 0,19, ВЗР 45 %; ***	

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Дослідження розширень PreCISe ¹⁰	Фаза III відкрите додаткове дослідження 24 місяці (+)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу ✓ раніше: 198 ✓ пізніше: 211		<u>КДРС:</u> ✓ GLAT раніше: 0,34 ✓ GLAT пізніше: 0,56 A3P 0,22, B3P 41 %;***	
PROMSe ¹¹	Фаза III 36 місяців (+++)	✓ Глатирамеру ацетат 20 мг/добу: 627 ✓ плацебо: 316	ППРС ✓ нелікувані та раніше ліковані особи ✓ 30-65 років ✓ EDSS 3-6,5	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяців) ✓ GLAT: 39,6 % ✓ плацебо: 45,2 % ✓ A3P 5,6 %, B3P 12 %; н/з	
GATE ¹²	Фаза III Не менша ефективність 9 місяців (+++)	Глатирамеру ацетат 20 мг/добу ✓ Оригінальний препарат: 357 ✓ Біосиміляр: 353 ✓ плацебо: 84	РППС ✓ без попередньої терапії ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>вогнище накопичення контрастної речовини</u> (між 7 і 9 місяцями) ✓ Оригінальний препарат: 0,38 ✓ Біосиміляр: 0,42 ✓ плацебо: 0,82	
Cheshmavar 2021 ¹³	Рандомізоване, відкрите, активне контрольоване дослідження 24 місяці (+)	✓ Глатирамеру ацетат 40 мг п/ш 3 рази на тиждень: 36 ✓ Ритуксимаб ✓ 1 г/добу 1 раз кожні 6 місяців: 37	ВППС ✓ Річна частота рецидивів ≥1 ✓ 18-55 років ✓ EDSS 0-5	<u>EDSS через 12 місяців:</u> ✓ GLAT: 4,6 ✓ RTX: 4,14: н/з <u>Річна частота рецидивів (12 місяців):</u> ✓ GLAT: 0,22 ✓ RTX: 0,41: н/з	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: A3P – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, GLAT – глатирамеру ацетат, B3P – відносне зниження ризику

Посилання

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.
5. O'Connor P et al. 250 μ g or 500 μ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.
8. Rieckmann P et al. Long-term efficacy and safety of three times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients: Seven-year results of the GALA open-label extension study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021. 7:20552173211061550
9. Comi G 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 Neurol*, 2009. 374:1503-11.
10. Comi G et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.
11. Wolinsky J S et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.
12. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.
13. Cheshmavar M et al. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*, 2021. 143:178-187.

Таблиця В3: Диметилфумарат/дироксимельфумарат

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Диметилфумарат (DMF)					
Karpos, 2008 ¹	Фаза II 24 тижні (+++)	✓ BG12 1x 120 мг/добу: 64 ✓ BG12 3x 120 мг/добу: 64 ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 64 ✓ плацебо: 65	PPPC ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 рецидиву за останні 12 місяців або ≥ 1 ураження контрастною речовиною на MPT ≤ 6 тижнів.	<u>Кількість нових уражень контрастною речовиною:</u> (Тиждень 12-24) ✓ BG12 3x 240 мг/добу 1,4 ± 3,8 (середнє ± СВ) ✓ Плацебо 4,5 ± 7,4 ВЗР 69 %, p < 0,0001. Інші дози DMF незначні <u>Частота рецидивів:</u> немає істотних відмінностей <u>Прогресування:</u> немає оцінки	✓ Дослідження з двох частин: Частина 1 Тижні 0-24: Ефективність Частина 2 Тижні 25-48: Безпека (група плацебо – BG12 3x 240 мг/добу)
CONFIRM ²	Фаза III 96 тижнів (+++)	✓ BG12 2x 240 мг/добу: 359 ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 345 ✓ плацебо: 363	PPPC ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 рецидиву за останні 12 місяців або ≥ 1 ураження контрастною речовиною на MPT ≤ 6 тижнів.	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ BG12 2x 240 мг/добу: 0,22; ВЗР (порівняно з плацебо) 44 %*** ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 0,20; ВЗР (порівняно з плацебо) 51 %*** ✓ плацебо: 0,40 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) немає істотних відмінностей	■ Глатирамеру ацетат (20 мг/добу п/ш; n = 350) як еталон (відкритий) ■ Відкрите додаткове дослідження: ENDORSE
DEFINE ³	Фаза III 2 роки (+++)	✓ BG12 2x 240 мг/добу: 410 ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 416 ✓ плацебо: 408	PPPC ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 рецидиву за останні 12 місяців або ≥ 1 ураження контрастною речовиною на MPT ≤ 6 тижнів.	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ BG12 2x 240 мг/добу: 0,17; ВЗР (порівняно з плацебо) 53 %*** ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 0,19; ВЗР (порівняно з плацебо) 48 %*** ✓ плацебо: 0,36 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) ✓ BG12 2x 240 мг/добу: 16 %; ВЗР (порівняно з плацебо) 38 %** ✓ BG12 3x 240 мг/добу: 18 %, ВЗР (порівняно з плацебо) 34 %* ✓ плацебо: 27 %	■ Відкрите додаткове дослідження: ENDORSE

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Дироксिमельфумарат (DRF)					
EVOLVE-MS-1 ⁴	Фаза III відкритий 96 тижнів (++)	Проміжний аналіз 2018 р.: ✓ DRF 2x 462 мг/добу: 696	PPPC ✓ без рецидивів протягом попередніх 30 днів ✓ EDSS ≤ 6	<u>Первинна кінцева точка:</u> Безпека <u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ 0,16 (ДІ: 0,13-0,20) <u>Прогресування:</u> Н/З	■ DMF допускається як премедикація
EVOLVE-MS-2 ⁵	Фаза III 5 тижнів (++)	✓ DRF 2x 462 мг/добу: 253 ✓ DMF 2x 240 мг/день: 251	PPPC ✓ без рецидивів протягом попередніх 30 днів	<u>Первинна кінцева точка:</u> Сумісність <u>Прогресування:</u> Н/З	

*p<0,01, **p<0,005, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне маскування, повне засліплення, КГ – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, BG12 – диметилфумарат, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, Н/З – не застосовується, Р – група плацебо, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Kappos L et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
2. Fox R J et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.
3. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.
4. Naismith R T et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1729-39.
5. Naismith R T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, 2020. 34(2):185-96.

Таблиця В4: Терифлуномід

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
TEMSO ¹	Фаза III 108 тижнів (+++)	✓ Терифлуномід 14 мг: 358 ✓ плацебо: 363	PPPC ✓ 18-55 років, EDSS < 5,5 ✓ ≥ 1 рецидиву за попередній рік або ≥ 2 рецидиви за попередні 2 роки	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Терифлуномід: 0,37 ✓ плацебо: 0,54 A3P 17 %, B3P 31 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ Терифлуномід: 20,2 % ✓ плацебо: 27,3 %* A3P 7,1 %, B3P 26,0 %;*	■ Кінцева точка <i>прогресування</i> не досягнута для дозування 7 мг, яке також було протестовано
TOWER ²	Фаза III 108 тижнів (+++)	✓ Терифлуномід 14 мг: 370 ✓ плацебо: 388	PPPC ✓ 18-55 років ✓ медіана EDSS ≤ 5,5 ✓ ≥ 1 рецидиву за попередній рік або ≥ 2 рецидивів за 2 попередні роки	<u>Рецидив:</u> ✓ Терифлуномід: 0,32 ✓ плацебо: 0,50 A3P 18 %, B3P 36 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ Терифлуномід: 15,8 % ✓ плацебо: 19,7 %* A3P 3,9 %, B3P 19,8 %;*	■ Кінцева точка <i>прогресування</i> не досягнута для дозування 7 мг, яке також було протестовано
TOPIC ³	Фаза III 108 тижнів (+++)	✓ Терифлуномід 14 мг: 216 ✓ плацебо: 197	KIC ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 3,5	<u>КЛРС:</u> ✓ Терифлуномід: 24,0 % ✓ плацебо: 35,9 %;*** BP 0,574 (ДІ: 0,379-0,869) <u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Терифлуномід: 0,19 ✓ плацебо: 0,28; н/з <u>Прогресування:</u> ✓ Терифлуномід: 16 % ✓ плацебо: 19 %; н/з	

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
TENERE ⁴	Фаза III 48-114 тижневий дизайн часу до події ()	✓ Терифлуномід 14 мг: 111 ✓ IFNβ1a: 101	PPPC ✓ 18 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Терапевтична невдача:</u> н/з <u>Рецидив:</u> ✓ Терифлуномід: 0,26 ✓ IFNβ: 0,22; н/з	■ Незвичайна первинна кінцева точка: Час до терапевтичної невдачі (сукупність рецидиву та припинення лікування)
ASCLEPIOS I та II ⁵	Фаза III до 30 місяців (+++)	✓ Офатумумаб 20 мг п/ш: 946 ✓ Терифлуномід 14 мг: 936	PPPC або ВПРС з рецидивами ✓ 18-55 років ✓ 1 рецидив за попередній рік, або 2 рецидиви за попередні 2 роки, або ураження контрастною речовиною на МРТ за попередній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ASCLEPIOS I: ✓ Офатумумаб: 0,11 ✓ Терифлуномід: 0,22 A3P 0,11, B3P 50 %;*** ASCLEPIOS II: ✓ Офатумумаб: 0,10 ✓ Терифлуномід: 0,25 A3P 0,15, B3P 60 %;*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено після 12/24 тижнів): ASCLEPIOS I: ✓ Офатумумаб: 11,3 %/8,2 % ✓ Терифлуномід: 15,4 %/13 %; **/** ASCLEPIOS II: ✓ Офатумумаб: 10,5 %/8 % ✓ Терифлуномід: 14,6 %/10,9 %; **/**	■ В обох дослідженнях > 90 % із PPPC, приблизно 40 % не отримували попередньої терапії.

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
TERIKIDS ⁶	Фаза III до 48 тижнів дизайну часу до події (+++)	✓ Терифлуномід (3,5 мг/добу для МТ ≤ 40 кг або 7 мг/добу для МТ > 40 кг: 109 ✓ плацебо: 57	Рецидивуючий РС [†] ✓ 10-17 років ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 1 рецидив за попередній рік, або 2 рецидиви за попередні 2 роки, або ураження контрастною речовиною на МРТ за попередній рік	<u>Час до першого рецидиву (первинний)</u> ✓ ВШ 0,66, ДІ 0,39-1,11, н/з <u>нові/збільшення T2 ураження (вторинні)</u> ✓ ВЗР 0,45, ДІ 0,29-0,79, *** <u>Ураження контрастною речовиною (вторинні)</u> ✓ ВЗР 0,25, ДІ 0,13-0,51, ****	■ Адапована до маси тіла еквівалентна доза 14 мг/добу для дорослих ■ Аналіз чутливості (за протоколом): Комбінована кінцева точка першого рецидиву та висока ⁶ активність МРТ: ✓ ВШ 0,57, ДІ 0,37-0,87, *

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001, н/з незначний, [†]згідно з Krupp та співавт., 2013 рік

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, КДРС – клінічно достовірний РС, ДІ 95 % – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, IFNβ – бета-інтерферон, МТ – маса тіла, КІС – клінічно ізольований синдром ВЗР – відносне зниження ризику, T2 – метод T2-зважених зображень МРТ.

Посилання

1. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2011. 365(14):1293-303.
2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13(3):247-56.
3. Miller A E 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 Neurol, 2014. 13(10):977-86.
4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler, 2014. 20(6):705-16.
5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020. 383:546-57.
6. Chitnis T et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2021. 20(12):1001-11.

Таблиця В5: Модулятори рецепторів С1Ф

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Фінголімод					
FTY720 D2201 ¹	Фаза II 6 місяців основного дослідження, 6 місяців продовження (++)	✓ Фінголімод 1,25 мг/добу: 94 ✓ Фінголімод 5 мг/добу: 94 ✓ плацебо: 93	PPPC ✓ 18-60 років ✓ EDSS ≤ 6,5 ✓ 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік ТА ураження щонайменше 1 км	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Фінголімод 1,25 мг: 0,35 ✓ Фінголімод 5 мг: 0,36 ✓ плацебо: 0,77 Фінголімод 1,25 мг: АЗР 0,42, ВЗР 55 %;** Фінголімод 5 мг: АЗР 0,41, ВЗР 53 %;* <u>Прогресування:</u> Н/З	■ Клінічні кінцеві точки були вторинними кінцевими точками. Первинною кінцевою точкою була кількість уражень контрастною речовиною через 6 місяців. ■ Дослідження з остаточно незатвердженими дозами. Висока частота виключення з дослідження 18 % у групі фінголімоду 5 мг
FREEDOMS ²	Фаза III 24 місяці (+++)	✓ Фінголімод 1,25 мг/добу: 429 ✓ Фінголімод 0,5 мг/добу: 425 ✓ плацебо: 418	PPPC ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 0,18 ✓ плацебо: 0,40 АЗР 0,22, ВЗР 55 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 17,7 % ✓ плацебо: 24,1 % АЗР 6,4 %, ВЗР 27 %;*	
FREEDOMS II ³	Фаза III 24 місяці (+++)	✓ Фінголімод 1,25 мг/добу: 370 ✓ Фінголімод 0,5 мг/добу: 358 ✓ плацебо: 355	PPPC ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 0,21 ✓ плацебо: 0,40 АЗР 0,19, ВЗР 48 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 25,3 % ✓ плацебо: 29,0 %; н/з	

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
TRANS-FORMS ⁴	Фаза III 12 місяців (+++)	✓ Фінголімод 1,25 мг/добу: 420 ✓ Фінголімод 0,5 мг/добу: 429 ✓ IFNβ1a в/м: 431	PPPC ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5 2 рецидиви за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 0,16 ✓ IFNβ 1a в/м: 0,33 - A3P 0,17, B3P 52 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ Фінголімод 0,5 мг: 5,9 % ✓ IFNβ1a в/м: 7,9 %; н/з	■ Трохи більше 40 % тих, хто отримував лікування в усіх групах, раніше не отримували лікування.
PARADIGMS ⁵	Фаза III 24 місяці (+++)	✓ Фінголімод 0,5 мг/добу: 107 ✓ IFNβ 1a в/м: 108	Діти (10-17 років) з PPPC ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ Принаймні 1 рецидив за попередній рік або принаймні 2 рецидиви за останні два роки, або 1 ураження КМ на кМРТ за останні 6 місяців.	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Фінголімод: 0,12 ✓ IFNβ 1a: 0,67 - A3P 0,55, B3P 82 %;*** <u>Прогресування:</u> Н/з	■ Висока частота побічних ефектів у групі фінголімоду: 6 – з судомами; по одній людині з агранулоцитозом, аутоімунним увеїтом, гіперчутливим васкулітом
INFORMS ⁶	Фаза III щонайменше 36 місяців до максимум 5 років (+++)	✓ Фінголімод 0,5 мг/добу: 336 ✓ плацебо: 487	ППРС ✓ Тривалість захворювання 2-10 років ✓ EDSS 3,5-6,0 ✓ Збільшення EDSS щонайменше на 0,5 за останні 2 роки	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ Фінголімод: 69 % ✓ плацебо: 69 %; н/з	■ 147 пацієнтів отримували 1,25 мг фінголімоду і не були включені в оцінку ефективності.

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Озанімод					
RADIANCE Фаза II/III ⁷	Фаза II (+++)	✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 87 ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 83 ✓ плацебо: 88	PPC ✓ EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: (вторинна кінцева точка) Озанімод 0,46 мг/добу: 0,35; н/з Озанімод 0,92 мг/добу: 0,24;* Прогресування: Н/З	■ Первинна кінцева точка: Кількість нових уражень контрастною речовиною на тижнях 12-24 Озанімод 0,46 мг/добу: 1,5 (ВШ 0,16, ДІ 0,08-0,30;***) Озанімод 0,92 мг/добу: 1,5 (ВШ 0,11, ДІ 0,06-0,21;***) плацебо: 11,1 ■ Прогресування: (підтверджено через 3 місяці; зведений аналіз) ✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 6,5 % ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 7,6 % ✓ IFNβ 7,8 %; н/з
RADIANCE Фаза III ⁸	Фаза III 24 місяці (+++)	✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 439 ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 433 ✓ IFNβ 1a в/м: 441	PPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: ✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 0,22 ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,28 ВЗР 21/38 %; */***	
СОНЯЧНИЙ ПРОМІНЬ ⁹	Фаза III розум. 12 місяців (+++)	✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 451 ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 447 ✓ IFNβ 1a в/м: 448	PPC EDSS ≤ 5	Річна частота рецидивів: ✓ Озанімод 0,46 мг/добу: 0,24 ✓ Озанімод 0,92 мг/добу: 0,18 ✓ IFNβ 1a: 0,35 ВЗР 31/48 %; **/***	
Понесімод					
ОРТІМУМ ¹⁰	Фаза III 2 роки (+++)	✓ Понесімод 20 мг/добу: 567 ✓ Терифлуномід 14 мг/добу: 566	PPC EDSS ≤ 5,5	Річна частота рецидивів: ✓ Понесімод: 0,202 ✓ Терифлуномід: 0,290 ВЗР 30,5 %; *** Прогресування: (підтверджено через 12 тижнів) Н/З	■ Перше пряме дослідження пероральної імунотерапії

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Сипонімод					
BOLD ¹¹	Фаза II 6 місяців (+++)	✓ Сипонімод 2 мг/добу: 49 ✓ плацебо: 45	PPPC ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> (вторинна кінцева точка) ✓ Сипонімод: 0,20 ✓ плацебо: 0,58; <u>Прогресування:</u> Не застосовується	■ Дослідження з визначення дози, 5 доз у 2 когортах.
EXPAND ¹²	Фаза III Проектування часу до події; Лікування максимум до 3 років (+++)	✓ Сипонімод 2 мг/добу: ВАРИЛЬНА ПАНЕЛЬ ✓ плацебо: 546	ВПРС ✓ EDSS 3,0-6,5	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ сипонімод 26 % ✓ плацебо: 32 %; <u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Сипонімод: 0,07 ✓ плацебо: 0,16;***	

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ 95 % – довірчий інтервал, ІFNβ – бета-інтерферон, Н/З – не застосовується, ВШ – відношення шансів, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006. 355(II):1124-40.
2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):387-401.
3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13:545-56.
4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):402-15.
5. Chitnis T et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(II):1017-27.

6. Lublin F et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.
7. Cohen J A et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
8. Cohen J A et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.
9. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.
10. Kappos L et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.
11. Selmaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
12. Kappos L et al. Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73.

Таблиця В6: Кладрибін

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
CLARITY ¹	Фаза III 96 тижнів (+++)	✓ Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 433 ✓ Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 456 ✓ плацебо: 437	PPPC ✓ 3 місяці без попередньої терапії ✓ 18-65 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Кладрибін 3,5 мг/кг: 0,14;*** ✓ Кладрибін 5,25 мг/кг: 0,15;*** ✓ плацебо: 0,33 <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 3 місяці) ✓ Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 14,3 % (коефіцієнт ризику 0,67, ДІ 0,48-0,93) ✓ Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 15,1 (ВШ 0,69, ДІ 0,49-0,96) ✓ плацебо: 21,6 %	■ Низька частота рецидивів у групі плацебо порівняно з іншими дослідженнями МДД
ORACLE-MS ^{a,2}	Фаза III 96 тижнів (+++)	✓ Кладрибін 3,5 мг/кг МТ: 206 ✓ Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 204 ✓ плацебо: 206	KIC ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>КДРС:</u> ✓ Кладрибін 3,5 мг/кг: 14,0 % ✓ Кладрибін 5,25 мг/кг МТ: 15,9 % ✓ плацебо: 38,0 % ЧСС (кладрибін 5,25 мг/кг) 0,38, ДІ 0,25-0,58 ЧСС (кладрибін 3,5 мг/кг МТ) 0,33, ДІ 0,21-0,51	■ Відмінності між оригінальною публікацією та оцінкою ЕМА. Через передчасне припинення в дослідженні було задокументовано лише 122 замість запланованих 127 перетворень КДРС, і час спостереження скоротився. ЕМА вважала негативний вплив на результати мало ймовірним.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване, сліпе; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД, когортне дослідження. *Скорочення:* КДРС - клінічно достовірний РС, ДІ 95 % - довірчий інтервал, ВШ - відношення шансів, МТ - маса тіла

^a Як було оголошено в жовтні 2011 року, дослідження проводилося лише до квітня 2012 року, включаючи 24-тижневе спостереження після отримання останнього досліджуваного препарату, оскільки розробку перорального кладрибіну було перервано спонсором.

Посилання

1. Giovannoni G et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):416-26.
2. Leist T P 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 Neurol, 2014. 13(3):257-67.

Таблиця В7: Наталізумаб

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Miller 2003 ¹	Фаза II 6 місяців (+++)	✓ Наталізумаб 3 мг/кг МТ в/м: 68 ✓ Наталізумаб 6 мг/кг МТ в/в: 74 ✓ плацебо: 71 кожні 4 тижні	RPPC, ВПРС з рецидивною активністю ✓ 18-65 років ✓ ≥ 2 рецидиви за 2 роки або ≥ 3 ураження T2 на кМРТ ✓ EDSS 2-6,5	<u>Рецидиви:</u> (вторинна кінцева точка) ✓ Наталізумаб: 13 або 14 осіб з рецидивами (19 %);* ✓ плацебо: 27 осіб з рецидивами (38 %) <u>Прогресування:</u> (третинна кінцева точка) ■ відсутність суттєвих змін у EDSS у жодній групі дослідження	● Первинною кінцевою точкою була середня кількість посиленних уражень: 9,6 у групі плацебо проти 0,7 у групі 3 мг/кг наталізумабу та 1,1 у групі 6 мг/кг наталізумабу (***) проти плацебо, відповідно)
GLANCE ²	Фаза II 24 тижні (+++)	✓ Наталізумаб 300 мг в/в: 55 ✓ плацебо: 55 кожні 4 тижні <i>додавати</i> до Глатирамеру ацетат 20 мг підшкірно щодня	RPC ✓ 18-55 років ✓ Попередня терапія глатирамеру ацетатом протягом ≥12 місяців із ≥1 загостренням ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> (дослідний) ✓ Наталізумаб Глатирамеру ацетат: 0,4; н/з ✓ Глатирамеру ацетат: 0,67 <u>Прогресування:</u> (дослідний) ✓ Стабільний EDSS протягом 24 тижнів без різниці між двома групами	● Первинною кінцевою точкою була середня частота нових активних уражень (КМ, нові/збільшення T2 уражень на сMRI: 0,03 у групі наталізумабу глатирамеру ацетату проти 0,11 у групі глатирамеру ацетату.*
AFFIRM ³	Фаза III 2 роки (+++)	✓ Наталізумаб 300 мг в/в: 627 ✓ плацебо: 315 кожні 4 тижні	RPPC ✓ 18-50 років ✓ ≥ 1 епізод за 2 місяці ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Наталізумаб: 0,26 ✓ плацебо: 0,81 АЗР 0,55, ВЗР 68 %;*** через 1 рік Стійка різниця навіть через 2 роки <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) ✓ Наталізумаб: 17 % ✓ плацебо: 29 % ВШ 0,58 через 2 роки (***)	

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
SENTINEL ⁴	Фаза III 2 роки (+++)	✓ Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тижні плюс IFNβ 1a в/м раз на тиждень: 589 ✓ Плацебо плюс IFNβ 1a в/м: 582	PPPC ✓ 18-55 років ✓ Попередня терапія IFNβ1a i.m. протягом ≥ 12 місяців, ≥ 1 спалаху за 12 місяців ✓ EDSS ≤ 5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Наталізумаб плюс IFNβ: 0,38 ✓ IFNβ: 0,82 через 1 рік (A3P 0,44, B3P 54 %;***) стійка різниця навіть через 2 роки (0,34 проти 0,75) <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) ✓ Наталізумаб плюс IFNβ: 23 % ✓ IFNβ: 29 % ВШ 0,76 через 2 роки (*)	■ Зупинено за 1 місяць до закінчення дослідження через 2 випадки ПМЛ ■ Прогресування інвалідності підтверджено на 24 тижні: н/з Наталізумаб плюс IFNβ 15 % IFNβ 18 %
ASCEND ⁵	Фаза III 2 роки (+++)	✓ Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тижні: 439 ✓ плацебо: 449	ВПРС не менше 2 років ✓ 18-58 років ✓ відсутність попередньої терапії наталізумабом ✓ незалежне від рецидиву прогресування протягом попереднього року, відсутність рецидиву < 3 місяців до включення ✓ EDSS 3,0-6,5	<u>Прогресування:</u> Первинна кінцева точка (прогресування компонентної інвалідності від EDSS, T25FW і 9НРТ) не досягнуто	■ Зменшення прогресування при лікуванні наталізумабом при 9НРТ (ВШ 0,56, 95 % ДІ 0,40-0,80), B3P 44 %; A3P 8 % (15 % наталізумаб проти 23 % плацебо)
NOVA ⁶	Фаза IIIb До 102 тижнів (++)	✓ Наталізумаб 300 мг в/в кожні 6 тижнів (EID): 247 ✓ Наталізумаб 300 мг в/в кожні 4 тижні: 242	PPPC ✓ 18-60 років ✓ Принаймні 12 місяців попереднього лікування наталізумабом, у тому числі клінічно та MPT стабільно ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>MPT:</u> Кількість нових/збільшених уражень T2 як скориговане середнє значення у 2 статистичних моделях: ✓ Модель а) 4-тижневий інтервал: 0,05 проти 6-тижневого інтервалу: 0,20; p=0,076 ✓ Модель б) 4-тижневий інтервал: 0,06 проти 0,31 (6-тижневий інтервал: 0,31; p=0,044)	■ Дизайн лише відкрите з маскуванням вибору методу лікування ■ Немає первинної клінічної кінцевої точки ■ БЕЗ дизайну не меншої ефективності ✓ 1 випадок ПМЛ у групі EID БЕЗ дизайну не меншої ефективності

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе,

повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ – довірчий інтервал, відношення ризиків HR, бета-інтерферон IFN β , МТ – маса тіла, ВШ – відношення шансів, ПМЛ – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, ВЗР – відносне зниження ризику, T25-FW – тест оцінки часу проходження 7,62 метра, 9НРТ – тест з дев'ятьма отворами та стрижнями

Посилання

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2003. 348:15-23.
2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 2009. 72:806-12.
3. Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354:899-910.
4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354:911-23.
5. Kapoor 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. 17:405-15.
6. Foley et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. Lancet Neurol, 2022. 21(7):608-19.

Таблиця В8: анти-CD20 антитіла

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Ритуксимаб					
HERMES ¹	Фаза II 48 тижнів (++)	✓ Ритуксимаб: 69 ✓ плацебо: 35	PPPC ✓ Принаймні 1 напад за попередній рік, неліковані та раніше ліковані люди ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Люди з рецидивом:</u> (вторинна кінцева точка) 24 тижні: ✓ Ритуксимаб: 14,5 %;* ✓ плацебо: 34,3 % 48 тижнів: ✓ Ритуксимаб: 20,3 %;* ✓ плацебо: 40,0 %	■ Коротка тривалість дослідження
OLYMPUS ²	Фаза II 96/122 тижні (++)	✓ Ритуксимаб: 292 ✓ плацебо: 147	ППРС ✓ 18-65 років ✓ EDSS 2,0-6,5	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) ✓ Ритуксимаб: 30,2 %; н/з ✓ плацебо: 38,5 %	■ Аналіз підгруп показує позитивний ефект для молодих пацієнтів (до 51 року) та тих, хто має ураження контрастною речовиною.
Шведський реєстр РС ³	Реєстраційне дослідження до 88 місяців (КД)	Ритуксимаб ✓ РППС: 557 ✓ ВППС: 198 ✓ РППС: 67		<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ РППС: 0,044 ✓ ВППС: 0,038 ✓ РППС: 0,015	■ Реєстраційне дослідження
Шведський реєстр РС ⁴	Реєстраційне дослідження (КД)	✓ Ритуксимаб: 120 ✓ ін'єкційна СМТ: 215 ✓ диметилфумарат: 86 ✓ Фінголімод: 17 ✓ Наталізумаб: 50	PPPC ✓ раніше не отримували лікування	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Ритуксимаб: 0,03 ✓ ін'єкційна СМТ: 0,21 ✓ диметилфумарат: 0,12 ✓ Фінголімод: 0,16 ✓ Наталізумаб: 0,14	

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
RIFUND-MS ⁵	Фаза III 24 місяці (++)	✓ Ритуксимаб в/в 1000 мг на місяць 0,500 мг кожні 6 місяців після цього: 100 ✓ Диметилфумарат 240 мг 2 рази/добу: 100	PPPC або KIC ✓ 18-50 років ✓ «активне захворювання» за останній рік ✓ Тривалість захворювання менше 10 років ✓ раніше не отримували лікування або IFN/GLAT ✓ EDSS ≤5,5	<u>Частота ≥ 1 спалаху за 24 місяці:</u> ✓ Ритуксимаб: 3 % ✓ диметилфумарат: 16 % Відношення ризиків 0,19 (ДІ 0,06-0,62, p = 0,0060) ✓ Зниження ризику 13 % абсолютне / 81 % <u>Прогресування інвалідності:</u> ✓ Немає істотної різниці Зниження ризику 13 % абсолютне / 81 %	■ Лише з маскуванням вибору методу лікування
Окрелізумаб					
NCT00676715 ⁶	Фаза II 48 тижнів (++)	✓ Окрелізумаб 600 мг: 55 ✓ Окрелізумаб 2000 мг: 55 ✓ IFNβ 1a 30 мкг в/м: 54 ✓ плацебо: 54	PPPC ✓ ≥ 2 рецидивів за 3 роки, неліковані/раніше ліковані особи ✓ 18-55 років ✓ EDSS 1-6	<u>Річна частота рецидивів:</u> (вторинна кінцева точка) ✓ Окрелізумаб 600 мг: 0,13 ✓ Окрелізумаб 2000 мг: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,36 ✓ плацебо: 0,64 Окрелізумаб 600 мг порівняно з плацебо: AЗР 0,51, ВЗР 80 %; ***	■ Коротка тривалість дослідження
OPERA I ⁷	Фаза III 96 тижнів (+++)	✓ Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тижні: 410 ✓ IFNβ 1a 44 мкг п/к: 411	PPPC ✓ 18-55 років ✓ Захворювання ≤ 10 років при EDSS ≤ 2,0 ✓ EDSS 0-5,5 ✓ ≥ 2 рецидивів за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Окрелізумаб: 0,16 ✓ IFNβ: 0,29 AЗР 0,13, ВЗР 45 %;*** <u>Прогресування:</u> ✓ підтверджено через 12 тижнів: Окрелізумаб: 7,6 %; ** ✓ IFNβ: 12,2 % ✓ підтверджено через 24 тижнів: Окрелізумаб: 5,9 %; ** ✓ IFNβ: 9,5 %	■ Приблизно 30 % людей раніше отримували СМТ, а 70 % раніше не отримували лікування. Частота виключення з дослідження трохи вища у групі IFNβ (10,7 % проти 17,3 %).

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
OPERA II ⁷	Фаза III 96 тижнів (+++)	✓ Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тижні: 417 ✓ IFNβ 1 до 44 мкг п/ш: 418	PPPC ✓ 18-55 років ✓ Захворювання ≤ 10 років при EDSS ≤ 2,0 ✓ EDSS 0-5,5 ✓ ≥ 2 рецидивів за останні 2 роки або 1 рецидив за останній рік	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Окрелізумаб: 0,16 ✓ IFNβ: 0,29 - AЗР 0,13, ВЗР 45 %;*** <u>Прогресування:</u> підтверджено через 12 тижнів: ✓ Окрелізумаб: 10,6 %;* ✓ IFNβ: 15,1 % підтверджено через 24 тижнів: ✓ Окрелізумаб: 7,9 %;* ✓ IFNβ: 11,5 %	■ Приблизно 30 % людей раніше отримували СМТ, а 70 % раніше не отримували лікування; частота виключення з дослідження трохи вища у групі IFN (13,7 % проти 23,4 %).
ORATORIO ⁸	Фаза III 120 тижнів (++)	✓ Окрелізумаб 600 мг кожні 24 тижні: 188 ✓ плацебо: 244	PPPC ✓ 18-55 років ✓ EDSS 3,0-6,5 ✓ Захворювання ≤ 10 років для EDSS ≤ 5,0 або ≤ 15 років для EDSS > 5,0	<u>Прогресування:</u> (підтверджено через 12 тижнів) ✓ Окрелізумаб: 32,9 %;* ✓ плацебо: 39,3 %	■ 82 % у групі окрелізумабу та 71 % у групі плацебо залишилися в дослідженні через 120 тижнів; 79 % у групі окрелізумабу та 66 % у групі плацебо все ще були засліпленими на момент граничного значення дослідження; оцінка для < та > 45 років та для осіб з ураженням контрастною речовиною та без нього недостатньо надійна.
Офатумумаб					
NCT00640328 ⁹	Фаза II 48 тижнів (++)	✓ Офатумумаб 100 мг в/в: 12 ✓ Офатумумаб 300 мг в/в: 15 ✓ Офатумумаб 700 мг в/в: 11 ✓ плацебо: 38, перехресний	PPPC ✓ 18-55 років ✓ EDSS (0-5)		■ Коротка тривалість дослідження, невелика кількість пацієнтів, перехресний дизайн

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
MIRROR ¹⁰	Фаза II 24 тижні лікування, до 48 тижнів спостереження (++)	✓ Офатумумаб 3 мг п/ш: 34 ✓ Офатумумаб 30 мг п/ш: 32 ✓ Офатумумаб 60 мг п/ш: 34 ✓ Кожні 12 тижні ✓ Офатумумаб 60 мг п/ш кожні 4 тижні: 64 ✓ Плацебо (з тижня 12 перехресного дослідження, 3 мг): 67	РРРС ✓ ≥ 1 рецидиву за рік до включення ✓ або 2 рецидиви за останні 2 роки ✓ або 1 рецидив за останні 2 роки та 1 ураження контрастною речовиною за останній рік ✓ нелікувані та раніше ліковані особи ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 5	<u>Кількість нових уражень контрастної речовини на тижні 12:</u> (первинна кінцева точка) ✓ Офатумумаб (в усіх дозах): 65 % зниження порівняно з плацебо (***). ✓ ≥ 90 % зниження для всіх доз офатумумабу ≥ 30 мг/12 тижнів	■ Коротка тривалість дослідження ■ Ступінь виснаження В-клітин залежав від дози; повне виснаження не було необхідною умовою для відповідного терапевтичного ефекту.
ASCLEPIOS I та II ¹¹	Фаза III до 30 місяців (+++)	✓ Офатумумаб 20 мг п/ш: 946 ✓ Терифлуномід 14 мг: 936	РРРС або ВПРС з рецидивами ✓ 18-55 років ✓ Один рецидив за рік до цього або 2 рецидиви за 2 роки до цього, або ураження контрастною речовиною на МРТ за рік до цього.	<u>Річна частота рецидивів:</u> ASCLEPIOS I: Офатумумаб: 0,11 ✓ Терифлуномід: 0,22 ✓ АЗР 0,11, ВЗР 50 %; *** ASCLEPIOS II: ✓ Офатумумаб: 0,10 ✓ Терифлуномід: 0,25 АЗР 0,15, ВЗР 60 %; *** <u>Прогресування:</u> (підтверджено після 12/24 тижнів): ASCLEPIOS I: ✓ Офатумумаб: 11,3 %/8,2 % ✓ Терифлуномід: 15,4 %/13 %; **/** ASCLEPIOS II: ✓ Офатумумаб: 10,5 %/8 % ✓ Терифлуномід: 14,6 %/10,9 %; **/**	■ В обох дослідженнях > 90 % із РРРС, приблизно 40 % не отримували попередньої терапії.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне маскування, повне засліплення, КГ – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ДІ – довірчий інтервал, СМТ – симптом-модифікуюча терапія, IFN/GLAT – інтерферон-бета або глатирамеру ацетат, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.
2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. 66(4):460-71.
3. Salzer J et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016. 87(20):2074-81.
4. Granqvist M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.
5. Svenningsson A et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.
6. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 378(9805):1779-87.
7. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.
8. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.
9. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014. 82(7):573-81.
10. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90(20):e1805-e1814.
11. Hauser S L al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383(6):546-57.

Таблиця В9: Алемтузумаб

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
CAM MS 223 ¹	Фаза II 36 місяців (++)	✓ Алемтузумаб: 222 ✓ IFNβ 1a п/ш: 111	PPC без попередньої терапії ✓ 18-60 років ✓ EDSS ≤ 3,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Алемтузумаб: 0,10 ✓ IFNβ: 0,36 *** АЗР 0,26, ВЗР 72 %;*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяці) ✓ Алемтузумаб: 9,0 % ✓ IFNβ: 26,2 % АЗР 17 %, ВЗР 66 %;***	110 осіб спочатку отримували дозу 24 мг, а потім перейшли на 12 мг. - Дуже висока частота виключення з дослідження в контрольній групі (41 % проти 17 %)
Care-MS I ²	Фаза III 24 місяці (++)	✓ Алемтузумаб: 376 ✓ IFNβ 1a п/ш: 187	PPC без попередньої терапії ✓ 18-55 років ✓ EDSS ≤ 4	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Алемтузумаб: 0,26 ✓ IFNβ: 0,52 АЗР 0,26, ВЗР 50 %;*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяці) ✓ Алемтузумаб: 8,0 % ✓ IFNβ: 11,1 % АЗР 3 %, ВЗР 28 %; н/з	Збільшення частоти виключення з дослідження в контрольній групі (16 % проти 6 %)
Care-MS II ³	Фаза III 24 місяці (++)	✓ Алемтузумаб: 426+170 ✓ IFNβ 1a п/ш: 202	PPPC, раніше лікований ✓ 18-55 років ✓ EDSS < 6,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Алемтузумаб: 0,18 ✓ IFNβ: 0,29 АЗР 0,21, ВЗР 46 %;*** <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяці) ✓ Алемтузумаб: 12,7 % ✓ IFNβ: 21,1 % АЗР 8 %, ВЗР 40 %; **	170 пацієнтів отримували дозу 24 мг і не були включені в аналіз. - Дуже висока частота виключення з дослідження в контрольній групі, спричинена відсутністю засліплення тих, хто отримував лікування, та рандомізацією невдач терапії IFNβ у контрольній групі IFNβ (32 % проти 9 %)

Дослідження	Дизайн (якість)	Група порівняння (кількість пролікованих)	Характеристика лікуваного	Кінцеві точки	Зауваження
Kalincik ⁴	Когортне дослідження 24-60 місяців ⁵ (КД)	✓ Алемтузумаб: 189 ✓ IFNβ: 2155 ✓ Фінголімод: 823 ✓ Наталізумаб: 1160	PPC, неліковані та раніше ліковані люди ✓ < 65 років ✓ EDSS 1,5-4,5	<u>Річна частота рецидивів:</u> ✓ Алемтузумаб проти IFNβ: 0,19/0,53;*** ✓ Алемтузумаб проти фінголімоду: 0,15/0,34;*** ✓ Алемтузумаб проти наталізумабу: 0,2/0,19; н/з <u>Прогресування:</u> (підтверджено через 6 місяці) ✓ Алемтузумаб проти IFNβ: 7 %/12 %; н/з ✓ Алемтузумаб проти фінголімоду: 10 %/8 %; н/з ✓ Алемтузумаб проти наталізумабу: 8 %/10 %; н/з	■ Когортне дослідження ■ Частота рецидивів та прогресування порівнювали через 24 місяці.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, н/з – незначний

Якість: + рандомізоване-контрольоване; ++ рандомізоване-контрольоване з маскуванням вибору методу лікування; +++ рандомізоване-контрольоване, подвійне сліпе, повне засліплення, КД – когортне дослідження

Скорочення: АЗР – абсолютне зниження ризику, ВЗР – відносне зниження ризику

Посилання

1. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 359(17):1786-801.
2. Cohen J A 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 Neurol, 2012. 380(9856):1819-28.
3. Coles A J et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1829-39.
4. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol, 2017. 16(4):271-81.

С Особливі ситуації

С.1 РС та вагітність

С.1.1 РС та вагітність в цілому

Поки що в літературі немає доказів того, що вагітність має принципово негативний вплив на РС (D'Hooghe та співавт., 2010; Lamaita та співавт., 2022). Однак у дослідженні, проведеному в Італії, активність захворювання (рецидиви) за рік до вагітності, більш молодий вік, а також менша тривалість імунотерапії до вагітності були пов'язані з вищим ризиком прогресування інвалідності з часом (Portaccio та співавт., 2022). І навпаки, РС не має негативного впливу на вагітність з точки зору спонтанного абортів, перебігу вагітності, пологів та раннього розвитку дитини (Dahl та співавт., 2008; MacDonald та співавт., 2019; Zuluaga та співавт., 2019; Mahlanza та співавт., 2021). Дані Датського реєстру РС показали більшу кількість пологів шляхом планового кесаревого розтину та дітей з низькою вагою (*маловаговий новонароджений*, МВН) у пацієнтів із РС (Andersen та співавт., 2021). Дослідження за участю 3875 вагітних жінок з РС показало вищий ризик інфекцій порівняно з жінками без РС і трохи вищий ризик передчасних пологів (MacDonald та співавт., 2019).

У жінок, які не отримували лікування під час вагітності, частота рецидивів постійно знижується до останнього триместру, а потім значно зростає до рівня до вагітності в перші три місяці після пологів. Здається, це залежить від активності захворювання та лікування до та під час вагітності (Vukusic та співавт., 2004; Portaccio та співавт., 2014; Bsteh та співавт., 2020; Langer-Gould та співавт., 2020; Anderson та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2021b; Yeh та інші 2021). До 30 % жінок мають рецидив у перші три місяці після пологів, і з часом частота рецидивів після пологів повертається до передпологового (без лікування) рівня (Confavreux та співавт., 1998; Hellwig та співавт., 2008b; Langer-Gould та співавт., 2020).

Рекомендація С1 (сильний консенсус): Жінки з РС, які бажають мати дітей, повинні отримати консультації щодо перебігу РС під час і після вагітності. По можливості планувати вагітність слід під час стабільної фази захворювання.

Перевірено у 2022 р.

Що стосується конкретних аспектів вагітності, пологів і пологів у жінок з параплегією, посилання зроблено на відповідну настанову DMGP і DGGG (Kurze та співавт., 2018).

C.1.2 Терапія рецидиву під час вагітності

Високі дози глюкокортикостероїдів (ГКС) можна призначати після першого триместру, якщо захворювання протікає з вираженими симптомами під час вагітності. При застосуванні стероїдів у першому триместрі підвищується ризик ущелини щелепи, губи та піднебіння; це може залежати від вибору стероїдів (фторовані проти нефторованих) (de Steenwinkel та співавт., 2017; Park-Wyllie та співавт., 2000). ГКС вибору у вагітних – метилпреднізолон або преднізолон.

У меншій серії випадків із 20 пацієнтів із РС приблизно 80 % мали позитивну відповідь на імуноадсорбцію, причому більшість отримували лікування від важкого спалаху захворювання, яке не реагувало на стероїди, та у другому триместрі (Hoffmann та співавт., 2018)..

Рекомендація C2 (Консенсус): Якщо захворювання загострюється після першого триместру, можна провести терапію високими дозами глюкокортикостероїдів. *Перевірено у 2022 р.*

Рекомендація C3 (сильний консенсус): У виняткових випадках (наприклад, дуже важкий напад) терапію високими дозами глюкокортикостероїдів також можна розглянути в першому триместрі після чіткої інформації про специфічний ризик. *Перевірено у 2022 р.*

Рекомендація C4 (сильний консенсус): Імунну адсорбцію під час вагітності можна розглянути у випадку тяжкого загострення, яке не піддається терапії, або протипоказань для стероїдів. *Перевірено у 2022 р.*

C.1.3 Терапія РС і вагітність

Відповідно до рекомендацій ЕМА, чи безпечно використовувати препарат під час вагітності, можна адекватно оцінити лише за наявності проспективних даних щонайменше 1000 вагітностей із впливом у першому триместрі (ЕМА 2008). Це не стосується більшості ліків від РС. Оскільки препарати зазвичай припиняють, коли настає вагітність, також є дуже мало даних про вплив препаратів протягом вагітності. Поточні дані французької бази даних медичного страхування (n = 46 294 пацієнтки з РС) показують, що загальна кількість вагітностей, які відбулися під час імунотерапії, зросла в 2010-2015 роках, найчастіше під час лікування інтерферонами або глатирамеру ацетатом (Tillaut та співавт., 2022)..

У Німеччині вплив наркотиків під час вагітності можна реєструвати через Німецький реєстр вагітності (Реєстр розсіяного склерозу та фертильності (DMSKW))²⁹.

Рекомендація C5 (Консенсус): Вибираючи імунотерапію для хворих на РС, слід враховувати планування сім'ї та надавати поради щодо варіантів лікування під час і після вагітності. Перед початком імунотерапії слід обговорити можливу вагітність і проведення тесту на вагітність у жінки з урахуванням бажаної терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C6 (Консенсус): Залежно від попередньої чи поточної імунотерапії перед зачаттям має відбутися міждисциплінарна консультація та консультація лікуючого невролога та лікуючого гінеколога.

Перевірено у 2022 р.

Окремі методи імунотерапії РС та їх особливості щодо вагітності представлені нижче. При певній терапії тест на вагітність є обов'язковим перед кожним застосуванням.

С.1.3.1 Бета-інтерферони та глатирамери

Бета-інтерферони та глатирамери не виявляють ні тератогенного, ні абортного потенціалу у людей (Herbstritt та співавт., 2016; Sandberg-Wollheim та співавт., 2018; Thiel та співавт., 2016). Поточні та міжнародні дані та дані з Німецького реєстру вагітних показують, що призначення бета-інтерферонів ($n > 2000$) або глатирамерів ($n > 2000$) на ранніх термінах вагітності не має негативного впливу на частоту викиднів, вагу при народженні, передчасні пологи або інші ускладнення вагітності (Coyle та співавт., 2014; Thiel та співавт., 2016 p.; Hakkarainen та співавт., 2020 p.; Hellwig та співавт., 2020 p.; Kaplan та співавт., 2022 p.). Відповідно, у бета-інтерферонів у 2019 році один Отримала дозвіл на вагітність. Існує значно менше даних щодо лікування інтерферонами та глатирамерами після першого триместру або протягом всієї вагітності (Hellwig & Gold 2011; Fragoso та співавт., 2013).

Рекомендація С7 (сильний консенсус): Терапію бета-інтерферонами та глатирамерами слід продовжувати до підтвердження вагітності. Бета-інтерферони та глатирамери можна продовжувати під час вагітності жінкам із високою активністю захворювання після зважування ризиків і користі.

Перевірено у 2022 р.

С.1.3.2 Диметилфумарат і диросимелю фумарат

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність диметилфумарату (DMF); Поки що не було жодних ознак зниження фертильності у людей. На тваринних моделях диметилфумарат проникав через плаценту. Період напіврозпаду DMF короткий, і DMF швидко виводиться з організму. У клінічних дослідженнях і спостереженнях після схвалення не було жодних ознак збільшення частоти викиднів або підвищеного ризику вад розвитку після впливу диметилфумарату під час вагітності (Gold та співавт., 2015; Everage та співавт., 2018; Hellwig та співавт., 2021a), при цьому кількість проспективно задокументованих вагітностей з відомим результатом все ще обмежена (< 500). Існує мало даних щодо лікування диметилфумаратом після першого триместру або під час вагітності. Даних щодо диросимелю фумарату (DRF) і вагітності ще немає, але ризики можна оцінити як схожі.

Рекомендація C8 (сильний консенсус): Терапію DMF або DRF можна розглядати до настання вагітності. Терапію DMF або DRF не слід продовжувати під час вагітності.

Перевірено у 2022 р.

C.1.3.3 Терифлуномід

Терифлуномід виявляє тератогенний і мутагенний потенціал у тварин у дозах, що знаходяться в терапевтичному діапазоні для людини, тому суворо протипоказаний під час вагітності. Перед початком терапії терифлуномідом необхідний негативний тест на вагітність, а перед плануванням вагітності – підтверджений рівень терифлуноміду в плазмі менше 0,02 мг/л.

Рекомендація C9 (Консенсус): Жінкам, які хочуть мати дітей у коротко- та середньостроковій перспективі, не слід починати терапію терифлуномідом.

Перевірено у 2022 р.

Після впливу терифлуноміду клінічна програм навчання у французькій когорті та в датському реєстрі немає доказів підвищення рівня вад розвитку. Однак спостерігалось більше спонтанних абортів, і аборти часто проводилися через потенційну тератогенність (Kieseier & Benamor 2014; Andersen та співавт., 2018; Vukusic та співавт., 2019; Barataud-Reilhac та співавт., 2020). У більшості зареєстрованих випадків вагітності виведення терифлуноміду відбувалося після встановлення вагітності, і терифлуномід не приймався після першого триместру.

Ризик опосередкованої чоловіками ембріофетальної токсичності внаслідок лікування терифлуномідом вважається низьким. В одному дослідженні низькі рівні терифлуноміду в крові були виявлені у жінок, чиї партнери отримували лікування терифлуномідом (Guarnaccia та співавт., 2022). FDA, але не EMA, рекомендує вимивати терифлуномід для чоловіків, які планують батьківство, прагнучи досягти концентрації в плазмі нижче 0,02 мг/л.

Рекомендація C10 (сильний консенсус): Чоловіків, які приймають терифлуномід, слід попередити про потенційну токсичність ембріона та плода та можливість прискореного виведення.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C11 (сильний консенсус): Через тривалий період напіввиведення жінки, які приймають терифлуномід і активно намагаються мати дітей, повинні пройти прискорене виведення до настання вагітності.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C12 (Консенсус): У разі випадкового прийому терифлуноміду під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.
Перевірено у 2022 р.

С.1.3.4 Фінголімод та інші модулятори рецепторів С1Ф

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність фінголімоду, включаючи викидні та дефекти органів. Дослідження на тваринах також показали репродуктивну токсичність сипонімоду та озанімоду. Повідомлялося про п'ять випадків вад розвитку під час 66 вагітностей, які отримували фінголімод (вплив у першому триместрі) (Karlsson та співавт., 2014). В іншому багатоцентровому дослідженні спостерігався показник 4,8 % (n = 2/42) серйозних вад розвитку після впливу фінголімоду до першого триместру у 63 жінок порівняно з 2,3 % під час лікування інтерфероном (Pauliat та співавт., 2021). Додаткові дані про наслідки вагітності, зібрані в реєстрі побічних ефектів Novartis, спочатку не надали чітких доказів збільшення частоти вад розвитку порівняно з даними загальної популяції, але було більше випадків серцево-судинних аномалій (Geissbühler та співавт., 2018). Проте постмаркетингові дані підтверджують, що існує удвічі підвищений ризик вроджених вад розвитку при застосуванні фінголімоду під час вагітності порівняно зі спостережуваним рівнем у загальній популяції (2-3 % за даними EUROCAT³⁰) існує (Red Hand Letter 2019).

Тому фінголімод та інші модулятори рецепторів С1Ф протипоказані під час вагітності, і перед початком терапії необхідно провести негативний тест на вагітність. Жінки дітородного віку повинні бути чітко проінформовані про ризик для плода, який виникає внаслідок лікування модуляторами рецепторів С1Ф, і повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування. Контрацепцію також слід продовжувати після закінчення терапії - у випадку фінголімоду принаймні

³⁰ www.eurocat-network.eu

два місяці, три місяці для ozanimod, один тиждень для ponesimod і десять днів для siponimod.

Рекомендація C13 (сильний консенсус): У разі випадкового прийому фінголімоду або інших модуляторів С1Ф під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.
Перевірено у 2022 р.

Серія випадків і ретроспективне когортне дослідження в Італії (n=27 пацієнтів) повідомляли про значне відновлення активності захворювання після припинення прийому фінголімоду через планування вагітності. У деяких випадках під час вагітності виникали важкі загострення (Meinl та співавт., 2017; Alroughani та співавт., 2018, Sepúlveda та співавт., 2020, Bianco та співавт., 2021). Це, можливо, ефект класу, який також слід враховувати з іншими модуляторами С1Ф.

Рекомендація C14 (сильний консенсус): Слід враховувати ризик відновлення активності захворювання після припинення застосування фінголімоду або інших модуляторів С1Ф, навіть після настання вагітності.
Перевірено у 2022 р.

С.1.3.5 Кладрибін

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність кладрибіну з ембріотоксичністю та тератогенністю (Lau та співавт., 2002), а також вплив на яєчка у вигляді зменшення ваги яєчок і збільшення кількості нерухомих сперматозоїдів. Через механізм дії кладрибіну слід очікувати генотоксичність. Тому кладрибін суворо протипоказаний під час вагітності. Необхідно отримати негативний тест на вагітність перед початком лікування кладрибіном у 1 та 2 роки.

Інтегрований аналіз вагітностей у програмі РС із кладрибіном та інших дослідженнях кладрибіну включав 70 вагітностей (кладрибін: n=49, плацебо n=21). З них 16 вагітностей відбулися в період ризику (під час прийому кладрибіну або через 6 місяців після). З 70 вагітностей 28 закінчилися народженням живих дітей; Двадцять п'ять було перервано за бажанням, а 16 призвели до спонтанного аборту (11 у групі кладрибіну, у тому числі два у період ризику). Було виявлено дві вади розвитку (одна під дією кладрибіну (без впливу в період ризику), одна під плацебо) (Giovannoni та співавт., 2020).

Рекомендація C15 (сильний консенсус): Слід уникати вагітності, використовуючи ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і протягом принаймні 6 місяців після останньої дози (стосується як жінок, так і чоловіків).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C16 (сильний консенсус): Жінки репродуктивного віку та чоловіки дітородного віку повинні використовувати додатковий бар'єрний метод протягом щонайменше чотирьох тижнів після останньої дози кладрибіну протягом кожного року лікування. Перед початком лікування кладрибіном чоловікам слід повідомити про можливість кріоконсервації сперми.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C17 (сильний консенсус): У разі випадкового прийому кладрибіну під час вагітності необхідно провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

C.1.3.6 Моноклональні антитіла: Наталізумаб, Алемтузумаб, Окрелізумаб/Ритуксимаб/Офатумумаб

Моноклональні антитіла можуть розвиватися як антитіла IgG під час вагітності - все частіше з 20-го тижня вагітності. тижня вагітності – долають підшовний бар'єр і таким чином потрапляють у кровообіг плода. У першому триместрі не можна припускати відповідного перенесення антитіл через плацентарний бар'єр (Galati та співавт., 2022).

Наталізумаб

Наталізумаб не виявив доклінічних ознак мутагенності чи тератогенності. Одне дослідження виявило збільшення частоти абортів під час експериментів на тваринах, а також гематологічні аномалії були виявлені у потомства. Загалом опубліковані дані наразі не дають жодних чітких ознак збільшення частоти вад розвитку та/або збільшення частоти викиднів при застосуванні наталізумабу порівняно з показниками в загальній популяції (Ebrahimi та співавт., 2014; Friend та співавт., 2016; Portaccio та співавт., 2018a). В одному дослідженні (n = 376) частота вад розвитку становила 5,05 %, що перевищувало 2,67 % у групі порівняння; не було виявлено чітко вираженої

мальформації (Friend та співавт., 2016). У кількох серіях випадків та звітах пацієнтів, які отримували наталізумаб протягом усієї вагітності, описано окремі гематологічні порушення з тромбоцитопенією та анемією у новонароджених (Haghikia та співавт., 2014; De Giglio та співавт., 2015; Triplett та співавт., 2020).

Згідно з даними, активність захворювання знову з'явилася після припинення прийому наталізумабу, важкі рецидиви спостерігалися під час вагітності або після пологів при припиненні терапії наталізумабом на початку або під час вагітності (Haghikia та співавт., 2014; Portaccio та співавт., 2018b; Razaz та співавт., 2020; Yeh та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2022). У кількох серіях випадків, когортних дослідженнях та реєстрах вагітності пацієнтки, які продовжували приймати наталізумаб під час вагітності або відновили терапію наталізумабом незабаром після пологів, мали менше рецидивів під час вагітності та менше післяпологових рецидивів або менше рецидивів протягом року після пологів (Vukusic та співавт., 2015; Portacchio та співавт., 2018b; Demortiere та співавт., 2021; Yeh та співавт., 2021; Hellwig та співавт., 2022).

Існує також можливість іншої терапії, напр. терапії виснаження В-клітин, для якої зараз є досвід у контексті вагітності (див. нижче).

Рекомендація C18 (Консенсус): Перед початком терапії наталізумабом слід виключити вагітність. Якщо жінки, які приймають наталізумаб, бажають мати дітей та/або завагітніти, їх слід поінформувати про можливий ризик рецидивів, деякі з яких є серйозними, приблизно через чотири-шість місяців після закінчення терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C19 (Консенсус): Після ретельного аналізу ризику та користі прийом наталізумабу можна продовжувати в окремих випадках до настання вагітності, а також під час вагітності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C20 (Консенсус): Під час вагітності можна розглянути можливість збільшення інтервалу інфузії наталізумабу до шести тижнів, а прийом можна обмежити максимум до 34-го тижня вагітності. тижня вагітності, щоб зменшити загальний вплив на плід. У новонароджених, чиї матері отримували лікування наталізумабом під час вагітності, після пологів слід перевіряти показники крові, особливо тромбоцитів. *Перевірено у 2022 р.*

Рекомендація C21 (Консенсус): Особливо у жінок з рецидивами під час вагітності після припинення прийому наталізумабу терапію наталізумабом або еквівалентну імунотерапію слід відновити одразу після пологів, щоб зменшити ризик післяпологових рецидивів. *Перевірено у 2022 р.*

Алемтузумаб

Немає доказів тератогенності алемтузумабу в експериментах на тваринах, але більш високі дози алемтузумабу призводили до збільшення кількості викиднів і зниження кількості лімфоцитів. Перед застосуванням алемтузумабу слід виключити вагітність.

Є небагато даних щодо лікування алемтузумабом під час вагітності. Попередні дані з реєстрів вагітностей та з програм дослідження не вказують на будь-які вади розвитку або підвищення частоти викиднів під час лікування алемтузумабом (Tuohy та співавт., 2015; Rog та співавт., 2017; Celius та співавт., 2018; Oh та співавт., 2020).

Рекомендація C22 (Консенсус): Вагітність повинна настати не раніше ніж через чотири місяці після лікування алемтузумабом, в ідеалі після завершення всього циклу лікування.

Беручи до уваги функціональний період напіввиведення алемтузумабу, випадковий вплив під час вагітності, особливо після 20-го тижня вагітності, у новонародженого слід провести аналіз крові з, за необхідності, визначенням В- і Т-клітин.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C23 (Консенсус): У жінок, які завагітніли після лікування алемтумабом, слід продовжити всі необхідні оцінки безпеки та приділити увагу вторинним аутоімунним захворюванням (особливо аутоімунним захворюванням щитовидної залози з аномаліями щитовидної залози).
Перевірено у 2022 р.

Окрелізумаб, ритуксимаб і офатумумаб

Немає доказів тератогенності в експериментах на тваринах для окрелізумабу, ритуксимабу та офатумумабу; однак було виявлено, що всі вони мають деплецію В-клітин внутрішньоутробно та у нащадків після впливу під час вагітності. Є мало даних (< 500 випадків) щодо лікування окрелізумабом/ритуксимабом протягом 6 місяців до вагітності або під час вагітності; найбільший досвід – з ритуксимабом. На сьогоднішній день дані щодо офатумумабу не опубліковані.

Попередні дані з реєстрів вагітностей та серії випадків не вказують на будь-які вади розвитку або збільшення частоти викиднів для окрелізумабу (Oreja-Guevara та співавт., 2019; Kümpfel та співавт., 2020; Chey та Kermode 2022; Gitman та співавт., 2022). Навіть при застосуванні ритуксимабу досі не спостерігалось збільшення частоти вад розвитку при застосуванні протягом 6 місяців до настання вагітності або в першому триместрі. Дослідження (n = 74 вагітності) виявило дещо підвищений ризик

спонтанних абортів (Chakravarty та співавт., 2011; Das та співавт., 2018; Kümpfel та співавт., 2020; Smith та співавт., 2020). У двох новонароджених, чиї матері отримували анти-CD20 антитіла під час вагітності (1 x окрелізумаб, 1 x ритуксимаб), повідомлялося про виникнення інсультів (Rolfes та співавт., 2020; Smith та співавт., 2020), причина яких невідома. FDA рекомендує ефективну контрацепцію для окрелізумабу протягом шести місяців після останньої дози, ЕМА для окрелізумабу та ритуксимабу протягом дванадцяти місяців після останньої дози. Не рекомендується застосовувати окрелізумаб або ритуксимаб під час вагітності.

У випадку з офатумумабом існує проблема коротшого (біологічного) періоду напіввиведення під час вагітності. В принципі, прийом під час вагітності також не рекомендується; проте застосування офатумумабу до настання вагітності, а в окремих випадках також під час вагітності є можливим. Обов'язковою умовою є ретельний аналіз ризику та користі та пояснення. В принципі, ЕМА рекомендує припинити прийом офатумумабу за 6 місяців до вагітності.

У ретроспективному дослідженні призупинення терапії ритуксимабом через вагітність (n = 27) не виявило ознак

синдрому відміни або відновлення активності захворювання під час перерви в терапії (Juto та співавт., 2020). Передбачається довготривалий вплив на В-клітини, що позитивно впливає на рецидиви активності захворювання під час вагітності та після пологів. Виходячи з періодів напіввиведення окреліумабу та ритуксимабу (26 та 29 днів відповідно), можна припустити, що ці препарати виводяться приблизно через 4-5 місяців після останнього прийому. Період напіввиведення офатумумабу (16 днів) значно коротший (виведення через 2-3 місяці).

Вплив анти-CD20 терапії внутрішньоутробно може призвести до виснаження В-клітин у новонародженого.

Рекомендація C24 (Консенсус): Перед кожним застосуванням окреліумабу/ритуксимабу та перед початком терапії офатумумабом слід виключити вагітність. Відповідно до експертної думки, вагітність можна планувати не раніше ніж через два-чотири місяці після лікування окреліумабом/ритуксимабом.

У разі високої активності захворювання протягом року до настання вагітності прийом офатумумабу можна продовжити після оцінки ризику та користі до настання вагітності або навіть під час вагітності.

Якщо анти-CD20 терапія використовується під час вагітності, особливо після 20-го тижня вагітності, слід провести аналіз крові з визначенням рівня В-клітин та рівня імуноглобулінів у сироватці крові новонародженого, а також враховувати виснаження В-клітин при вакцинації новонародженого.

Змінено у 2022 р.

C.1.3.7 Мітоксантрон

Мітоксантрон більше не слід використовувати для лікування РС (див. рекомендацію A19); також категорично протипоказаний під час вагітності.

Мітоксантрон генотоксичний і потенційно тератогенний. Перед кожним застосуванням мітоксантрону необхідно виключити вагітність, а під час терапії (пацієнтам) необхідно використовувати надійні засоби контрацепції.

Після лікування мітоксантроном можуть виникати порушення менструального циклу та/або тимчасова або стійка аменорея, а у чоловіків може спостерігатися зниження кількості сперматозоїдів (Соссо та співавт., 2008). В італійській когорті не було виявлено негативного впливу на вагітність після лікування мітоксантроном у 40 пацієнтів (n = 24 жінки) (Frau та співавт., 2018). Тим не менш, чоловіки і жінки, які хочуть мати дітей, повинні знати про ризик

зниження фертильності після терапії мітоксантроном і можливість кріоконсервації яйцеклітин і сперми.

Рекомендація C25 (Консенсус): Під час лікування мітоксантроном чоловіки не повинні народжувати дітей протягом шести місяців після останнього лікування, а жінки не повинні вагітніти раніше чотирьох місяців після останньої дози. У разі випадкового застосування під час вагітності слід провести пренатальну діагностику та обстеження.

Перевірено у 2022 р.

C.1.4 Специфіка післяпологового періоду та грудного вигодовування

У кількох дослідженнях грудне вигодовування з догодовуванням і без нього мало позитивний вплив на частоту післяпологових рецидивів; воно було найбільш вираженим при виключно грудному вигодовуванні (Langer-Gould та співавт., 2009, 2017 та 2020; Lorefice та співавт., 2022). Жінки, які годували грудьми більше 15 місяців, мали менший ризик розвитку РС після клінічно ізольованого синдрому (KIC) (Hellwig та співавт., 2009a; Langer-Gould та співавт., 2009, 2017 та 2020; Lorefice та співавт., 2022). Однак це не вдалося підтвердити в дослідженні, проведеному в Іспанії (Zuluaga та співавт., 2019).

Проходження ліків у грудне молоко залежить від різних факторів, включаючи молекулярний розмір, ліпофільність, транспортні механізми та час виділення грудного молока. Проникнення ліків на початку періоду грудного вигодовування безпосередньо після пологів (тобто в молозиво) вище (Wang та співавт., 2017).

За винятком бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату (Копаксон®), жодна зі специфічних терапій РС не схвалена для годуючих матерів, і більшість препаратів можна виявити в грудному молоці. Перехід інтерферонів у грудне молоко дуже низький; це не було досліджено у глатирамерів. Фармакологічна доза бета-інтерферонів і глатирамерів, яка стає ефективною у дитини, вважається дуже низькою. Досвід застосування бета-інтерферонів і глатирамерів під час грудного вигодовування поки що не виявив жодного негативного впливу на дитину, і згідно з дослідженням за участю 60 жінок, які годували грудьми глатирамеру ацетату, жодного негативного впливу на новонародженого спостерігатися не було. продовження схвалення глатирамеру ацетату під час годування груддю (Ciplea та співавт., 2020b; Ciplea та співавт., 2022).

У дослідженнях на тваринах фінголімод виявлявся в грудному молоці. Моноклональні антитіла також можуть проникати в грудне молоко в низьких дозах. Однак пероральна біодоступність у немовлят є низькою, і в окремих випадках та серіях випадків не було виявлено негативного впливу на здоров'я та розвиток дитини у годуючих матерів, які отримували наталізумаб або ритуксимаб

або Окрелізумаб (Kryska та співавт., 2019; Ciplea та співавт., 2020a; LaHue та співавт., 2020; Proschmann та співавт., 2021). Дані щодо офатумумабу поки що відсутні. У дослідженні пацієнтів із хворобою Крона лікування моноклональними антитілами не виявило жодного впливу на частоту інфікування та ранній розвиток дітей раннього віку.

Дані щодо ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів (IVIg) під час вагітності та післяпологового періоду досі невідомі. У деяких неконтрольованих, переважно ретроспективних дослідженнях лікування IVIg під час вагітності та після пологів можна було продемонструвати позитивний вплив на частоту післяпологових рецидивів, в інших – ні (Brandt-Wouters та співавт., 2016; Horvat Ledinek та співавт., 2019; Winkelmann та співавт., 2019). Грудне вигодовування можливе при терапії IVIg (Haas & Hommes 2007; Hellwig та співавт., 2009a). З точки зору ефективності, не можна надати жодних рекомендацій щодо або проти терапії IVIg поза зареєстрованими показаннями під час вагітності (експертна група з неврології/психіатрії 2018).

Короткочасне лікування високими дозами преднізолону/метилпреднізолону не становить істотного ризику для немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, оскільки воно отримує лише частину дози з грудним молоком, що відповідає менш ніж 10 % власного виробництва кортизолу в організмі.³¹

Рекомендація C26 (сильний консенсус): Показання для поновлення імунотерапії після пологів повинні бути зроблені залежно від активності захворювання до та під час вагітності. Виключно грудне вигодовування слід заохочувати до жінок, які не отримували післяпологову імунотерапію.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C27 (Консенсус): Бета-інтерферони та глатирамеру ацетат можна використовувати під час годування груддю після оцінки ризику/користі.
Якщо РС активний за рік до вагітності або під час вагітності, під час годування груддю можна вводити моноклональні антитіла (наталізумаб, окрелізумаб, ритуксимаб, офатумумаб)³²; терапію в ідеалі не слід починати раніше ніж через 1-2 тижні після пологів (після надходження молока/молозива).
Змінено у 2022 р.

³¹ www.embryotox.de

³² Застосування поза зареєстрованими показаннями

Рекомендація C28 (Консенсус): Рецидиви можна лікувати високими дозами стероїдів під час грудного вигодовування, після ГКС можна зробити перерву в грудному вигодовуванні на кілька годин (1-4 год) для зниження концентрації в молоці. Тому грудне вигодовування не слід припиняти.

Перевірено у 2022 р.

С.1.5 Репродуктивна медицина та розсіяний склероз

Зібрані випадки та мета-аналіз показали збільшення частоти рецидивів після лікування репродуктивною медициною (Laplaud та співавт., 2006; Hellwig та співавт., 2008a та 2009b; Correale та співавт., 2012; Bove та співавт., 2020).

Однак нещодавнє дослідження, проведене у Франції (n=225 жінок), не змогло це підтвердити і не виявило підвищеного ризику рецидивів після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Жінки, які отримували імунотерапію до ЕКЗ, мали нижчу частоту рецидивів (до і після ЕКЗ) (Mainguay та співавт., 2022). У датському когортному дослідженні ймовірність народження дитини після репродуктивної медицини (перенесення ембріонів) не зменшилася у пацієнтів з РС (Jørling та співавт., 2020).

Рекомендація C29 (Консенсус): Жінки з РС повинні продовжувати імунотерапію, беручи до уваги активність захворювання, протипоказання до конкретної речовини та період напіввиведення (див. препарати вище), доки не буде проведено лікування репродуктивною медициною.

Змінено у 2022 р.

С.2 Розсіяний склероз у людей похилого віку, дітей та підлітків

С.2.1 Розсіяний склероз у похилому віці

Розсіяний склероз проявляється у дорослому віці у 5-10 % пацієнтів (розсіяний склероз з *пізнім початком*, РСПП), і, як правило, для РСПП встановлено вікове обмеження > 50 років. Епідеміологічні дослідження показують, що поширеність РС зростає серед людей похилого віку (Polliack та співавт., 2001; Martinelli та співавт., 2004; Bove та співавт., 2012; Vaughn та співавт., 2019). Крім того, люди, які страждають на РС, загалом старіють завдяки кращому догляду, а, отже, становлять зростаюче населення (Vaughn та співавт., 2019). Відрізнити його від інших захворювань, особливо серцево-судинних та цереброваскулярних, може бути важко, оскільки

ризик розвитку уражень мозкового шару на МРТ зростає з віком (Habes та співавт., 2018).

Рекомендація С30 (сильний консенсус): Коли РС діагностують у людей похилого віку, слід розглянути можливість проведення диференціальної діагностики, особливо у тих, хто має судинні фактори ризику або незвичайну картину, а можливі судинні зміни слід брати до уваги під час оцінки уражень на МРТ.

Перевірено у 2022 р.

Хворі на РС із пізнім початком РС частіше є чоловіками, ніж зазвичай (співвідношення жінок: Чоловіки при РСПП 2 : 1 замість 3 : 1 у загальній популяції РС), частіше мають первинно прогресуючий РС, частіше виявляють моторні симптоми та швидше досягають EDSS 6,0 балів (Tremlett та Devonshire 2006; Kis та співавт., 2008; Shirani та співавт., 2015; Alroughani та співавт., 2016; Guillemin та співавт., 2017; Mirmosayyeb та співавт., 2020; Andersen та співавт., 2021). Пацієнти з РСПП демонструють більш виражену атрофію мозку та порушення когнітивних функцій (Jakimovski та співавт., 2020; Butler Pagnotti та співавт., 2021). Що стосується «старіння», одне дослідження виявило більш швидке зниження (15-30 років) фізичної працездатності у жінок з РС порівняно з людьми без РС, і це було більш вираженим у жінок з прогресуючим РС, ніж у рецидивно-ремітуючому РС (Cortese та співавт., 2022).

Оскільки багато схвалених досліджень не включали пацієнтів старше 55 років або лише невелику частину, існує лише небагато даних про лікування та вплив різних терапій, що модифікують хворобу, у людей з РС, які старше 55 років. у пацієнтів старше 65 років. Аналіз підгруп у дослідженнях схвалення показує відсутність впливу на прогресування інвалідності у віковій групі старше 40 років і менший вплив у цій віковій групі на зниження частоти рецидивів (Buscarinu та співавт., 2022). Два мета-аналізи показали, що імунотерапія є більш ефективною для молодих хворих на РС (у віці < 40 років), ніж для хворих у віці > 40 років, і що середньостатистичний хворий на РС у віці > 53 років майже не отримує користі від імунотерапії (Signori та співавт., 2015; Weidemann та співавт., 2017). Однак слід мати на увазі, що кількість пацієнтів старше 50 років, які отримували лікування, була невеликою в розглянутих дослідженнях. Італійське обсерваційне дослідження виявило докази того, що пацієнти з РСПП (n = 374) також можуть отримати користь від імунотерапії та що лікування може зменшити ризик збільшення інвалідності (Amato та співавт., 2020).

Що стосується припинення імунотерапії у пацієнтів літнього віку, є докази того, що рецидиви рідко повторюються після припинення (Hua та співавт., 2018; Monschein та співавт., 2021; McFaul та співавт., 2021).

Рекомендація C31 (Консенсус): Простий факт старшого віку на момент початкового прояву (> 55 років) не означає, що імунотерапія не розпочинається при активному РС.
Перевірено у 2022 р.

Крім того, пацієнти з РСПП також можуть мати супутні захворювання (гіпертонія/серцеві захворювання, ожиріння, депресія, остеопороз, дисліпідемія, діабет, схильність до інфекцій), які можуть бути пов'язані з гіршим перебігом (Kappus та співавт., 2016; Weinstock-Guttman та співавт., 2019; Hua та співавт., 2020).

Рекомендація C32 (сильний консенсус): Особливу увагу слід приділити додатковим серцево-судинним факторам ризику, які, можливо, потребують лікування у людей з РСПП.
Перевірено у 2022 р.

Через зміни в імунній системі з віком (*імунодефіцит*), а також зміни фармакокінетики та динаміки ліків у літньому віці можуть виникнути непереносимість, ризики та побічні ефекти, які потребують більш ретельного контролю та моніторингу (Grebenciucova та співавт., 2017; Vollmer та співавт., 2022). Метарегресійний аналіз із оцінкою даних 45 рандомізованих і контрольованих досліджень виявив підвищений ризик неоплазії при застосуванні виснажливих препаратів (алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб) у віці > 45 років (Prosperini та співавт., 2021).

Рекомендація C33 (сильний консенсус): Коли імунотерапія розпочинається у літніх людей (> 55 років), через зміни в імунній системі та зміну фармакокінетики та динаміки препарату, особливу увагу слід приділяти непереносимості, ризикам і побічним ефектам, а також проводити більш ретельний моніторинг.
Перевірено у 2022 р.

С.2.2 Розсіяний склероз у дитинстві/підлітковому віці

Щодо рекомендацій щодо терапії розсіяного склерозу у дітей та підлітків та поточної інтерпретації з точки зору лікування дорослих, уражених РС, перегляд настанови S1 «Дитячий розсіяний склероз»³³, оголошений на 2023 рік, ще належить побачити.

С.3 Особливості при зміні терапії

С.3.1 Загальна інформація про зміну терапії

Немає контрольованих досліджень з питання безпеки переходу з імунотерапії, тому Рекомендації, засновані на відомому механізмі дії або імунологічних ефектах, які повинні базуватися на фармакокінетиці, відомих ризиках і побічних ефектах з досліджень або казуїстики. Рекомендації щодо часу очікування перед переходом на іншу імунотерапію можна знайти в поточному чинному виданні посібника з якості KKNMS (мережі компетенцій із захворюваннями для розсіяного склерозу 2022).

Рекомендації, наведені в цьому посібнику щодо особливостей при зміні терапії, базуються на консенсусі, а не на доказах.

Наркотики змінюються з різних причин. Що включає: Недотримання прихильності, недостатня переносимість/побічні ефекти, (запланована) вагітність, активність захворювання та зниження ризиків, пов'язаних з терапією.

Зміна препарату є індивідуальним рішенням у кожному конкретному випадку, при якому необхідно враховувати переносимість, побічні ефекти, активність захворювання та ризики терапії, також з огляду на попередні терапії або супутні захворювання. Окрім уподобань пацієнта, необхідно враховувати наступні фактори, пов'язані з прийомом препарату: Механізм дії, період напіврозпаду, тривалість і ступінь імунологічних ефектів, які впливають на очікуваний час відновлення активності захворювання - можливо, також у сенсі *підбирання* (див. Розділ A) - мають, а також побічні ефекти та ризики.

Рекомендація С34 (сильний консенсус): При зміні терапії слід зважити переносимість, побічні ефекти, прихильність, перевагу лікуваного, активність захворювання та ризики терапії, також з огляду на попередні терапії або супутні захворювання, послідовної імунотерапії та ризик захворювання.
Перевірено у 2022 р.

³³ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-014>

Імунотерапія має різні, часто численні механізми дії, які часто ще не повністю з'ясовані в окремих випадках. Тривалість дії терапії, що модифікує курс, дуже різна і також може відрізнятися індивідуально. У разі запланованих змін, крім фармакологічного періоду напіврозпаду, особливо важливу роль відіграють біологічні та імунологічні віддалені ефекти. Вони можуть значно перевищувати фармакологічний період напіввиведення і в окремих випадках не можуть бути точно обмежені за часом.

Основною проблемною зоною є лімфопенія. Диметилфумарат може спричинити лімфопенію, яка може сповільнити перехід. Лімфопенія терапевтично індукується кладрибіном, модуляторами рецептора C1Ф, алемтузумабом, препаратами, що виснажують В-клітини, і мітоксантроном, і особливо за допомогою модуляторів рецептора C1Ф, відновлення від лімфопенії після припинення прийому препарату може бути дуже тривалим.

У зв'язку з поганою ситуацією в дослідженні та його токсичністю пацієнтам з РС більше не слід знову вводити мітоксантрон або переводити його на мітоксантрон (див. Розділ А.3 і рекомендацію А19), тому це не обговорюється тут детально. Оскільки кардіотоксичність і гематологічні та онкологічні захворювання (особливо ГМЛ) також можуть виникнути через роки після закінчення терапії, кардіологічні перевірки, включаючи ехокардіографію та перевірку диференціального аналізу крові, слід проводити щорічно протягом п'яти років після закінчення терапії (див. рекомендацію В8).

Рекомендація С35 (Консенсус): Побічні ефекти, які призводять до зміни терапії, як правило, повинні зникнути до початку наступної терапії. Це також стосується лабораторних змін. Залежно від активності захворювання, однак, слід індивідуально вирішити, чи можна дочекатися повного зникнення побічних ефектів перед початком подальшої терапії. Це рішення також має враховувати механізм дії та можливість побічних ефектів наступної речовини. У цих випадках разом з особою, яка лікується, слід провести індивідуальну оцінку ризику та користі, у якій детально обговорюються можливі ризики додаткової терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С36 (Консенсус): При внесенні змін слід враховувати можливість додаткових терапевтичних ризиків через послідовну імунотерапію та включати їх при кожному виборі методу лікування.

Перевірено у 2022 р.

С.3.2 Індивідуальні речовини

З огляду на сприятливий профіль безпеки, перехід з або на бета-інтерферони або глатирамери слід розглядати як безпроблемний.

Рекомендація С37 (Консенсус): Перед переходом від бета-інтерферонів і глатирамерів до інших імунотерапій будь-які побічні ефекти або патологічні лабораторні параметри (наприклад, лімфопенія) повинні зменшитися.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С38 (Консенсус): Лімфопенія повинна була зникнути при переході з диметилфумарату або диноксимелю фумарату на інші імунотерапевтичні засоби.
Перевірено у 2022 р.

Через тривалий середній період напіввиведення терифлуноміду для досягнення концентрації в плазмі нижче 0,02 мг/л потрібно в середньому вісім місяців після повторних доз 14 мг, а також до двох років через різницю в кліренсі речовини в окремих пацієнтів. випадків. Проте дослідження II фази не показали жодних доказів додаткових побічних ефектів або ризиків при поєднанні терифлуноміду з глатирамеру ацетатом (Freedman та співавт., 2015) або бета-інтерферонами (Freedman та співавт., 2012).

Рекомендація С39 (сильний консенсус): При переході з терифлуноміду на іншу імунотерапію, за винятком бета-інтерферонів та глатирамери слід примусово вивести холестираміном або активованим вугіллем.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація С40 (Консенсус): При переході з кладрибіну на іншу імунотерапію слід враховувати тривалу лімфопенію. Перед переходом диференціальний аналіз крові повинен нормалізуватися. Визначення субпопуляцій лімфоцитів (CD4 Т-клітин, CD8 Т-клітин і CD19/CD20 В-клітин) можна розглянути для оцінки імунокомпетентності.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C41 (Консенсус): При переході від модуляторів рецепторів C1Ф до інших імунотерапій лімфопенія, можливо, також лейкопенія, повинна була зменшитися.

Перевірено у 2022 р.

Як запас безпеки, який залежить від періоду напіввиведення окремих речовин (або їхніх біоактивних метаболітів), для фінголімоду та озанімоду рекомендується принаймні чотири тижні після припинення, тоді як цей запас може бути коротшим для понесимоду та сипонімоду (від одного до два тижні).

Рекомендація C42 (Консенсус): Перед переходом від модуляторів рецепторів C1Ф до інших видів імунотерапії слід виключити ПМЛ за допомогою МРТ через потенційний ризик.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C43 (сильний консенсус): У разі прямого переходу з наталізумабу на високоактивну терапію (алемтузумаб, В-клітинна терапія, кладрибін, модулятори рецепторів C1Ф) пацієнти з позитивним результатом на антитіла до JCV із тривалістю терапії > 20 місяців також повинні пройти дослідження спинномозкової рідини (включаючи JCV-ПЛР).

Змінено у 2022 р.

Однак слід взяти до уваги, що JCV-ПЛР із спинномозкової рідини також є хибно негативним і тому не може замінити клінічні та МРТ контрольні обстеження.

Рекомендація C44 (Консенсус): Перед переходом з алемтузумабу має бути доступний диференціальний аналіз крові, і лімфопенія має зникнути.

Визначення клітинного імунного статусу (CD4 Т-клітини, CD8 Т-клітини та CD19/CD20 В-клітини) можна розглядати для оцінки імунної компетентності.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C45 (Консенсус): Перед переходом від терапії, що виснажує В-клітини (окрелізумаб, офатумумаб, ритуксимаб), на алемтузумаб, кладрибін, модулятори рецепторів C1Ф або наталізумаб, необхідно встановити статус В-клітин CD19/CD20)

Визначають диференціальний аналіз крові та імуноглобуліни сироватки крові. Ризик наявного виснаження В-клітин, особливо щодо інфекцій, слід порівняти з користю від наступної терапії.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація C46 (Консенсус):

При переході з окрелізумабу та ритуксимабу на офатумумаб слід дотримуватися інтервалу щонайменше шість місяців після останньої інфузії. Можна розглядати скорочення запасу безпеки, якщо циркулюючі В-клітини виявлені шляхом типування лімфоцитів, що вказує на початкову репопуляцію В-клітин. Якщо терапія змінюється з окрелізумабу на офатумумаб, а В-клітини все ще (в значній мірі) виснажені, офатумумаб можна починати з щомісячних ін'єкцій замість початкових доз, рекомендованих на початку терапії відповідно до схвалення на тижнях 0-4.

При переході з мітоксантрону на іншу імунотерапію слід брати до уваги довготривалі імунологічні ефекти, особливо при переході на виснажуючі речовини або ті, що мають ризик розвитку опортуністичних інфекцій. Перед перемиканням диференціальна формула крові повинна нормалізуватися; визначення стану клітинного імунітету (CD4 Т-клітини, CD8 Т-клітини та CD19/CD20 В-клітини) можна розглянути для оцінки імунної компетентності. Оскільки кардіотоксичність і гематологічні та онкологічні захворювання (особливо ГМЛ) також можуть виникнути через роки після закінчення терапії, кардіологічні перевірки, включаючи ехокардіографію та перевірку диференціального аналізу крові, слід проводити щорічно протягом п'яти років після закінчення терапії.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація C47 (Консенсус): Перед переходом з алемтузумабу, кладрибіну або препаратів, що руйнують В-клітини до інших імунодепресантів клітинний імунний статус (CD4 -Т-клітини, CD8 -Т-клітини та CD19/CD20 -В-клітини) слід записати для оцінки імунної компетентності.

Змінено у 2022 р.

D Симптоматичне лікування

D.1 Вступ

Симптоматичне лікування є важливою частиною догляду за людьми з РС. Тут доступні не тільки медикаментозні, але й немедикаментозні заходи, такі як фізіотерапія, ерготерапія, логопедія, психотерапія, нейропсихологічна терапія та психосоціальна допомога (включаючи самодопомогу), а також нейромодуляція та надання допоміжних засобів, мультимодальна реабілітація та паліативна допомога.

Декларація D1 (сильний консенсус): Терапія, пов'язана з симптомами, є важливою та незамінною основою лікування хворих на РС і включає медикаментозні та немедикаментозні процедури.

Перевірено у 2022 р.

Оскільки пацієнти не завжди повідомляють про погіршення симптомів спонтанно, важливо конкретно запитати про них, бажано використовуючи стандартизований контрольний список (див. рис. D1). Метою лікування є відновлення, покращення або уповільнення погіршення функціональних здібностей пацієнтів, які обмежені одним або кількома симптомами. Це служить для підтримки професійної продуктивності, наскільки це можливо, і в ідеалі для усунення або принаймні зменшення порушень у діяльності повсякденного життя (домогосподарство, сім'я, дозвілля, соціальна інтеграція) – відповідно до *Міжнародна класифікація функціонування, інвалідності та здоров'я* (ICF) (Coenen та співавт., 2011), а також беручи до уваги модель інвалідності з прав людини, запроваджену Конвенцією ООН про права інвалідів (Degener 2015). Крім того, слід уникати вторинних ускладнень і покращувати загальну якість життя хворих на РС (Holper та співавт., 2010).

Рекомендація D2 (Консенсус): Слід регулярно запитувати про симптоми РС, бажано використовуючи стандартизований контрольний список. У разі функціонального порушення слід запропонувати відповідне лікування з урахуванням профілю побічних ефектів.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D3 (Консенсус): Реалістичні цілі терапії слід узгодити перед початком лікування та регулярно переглядати протягом курсу лікування, якщо можливо, використовуючи *Міжнародна класифікація функціонування, інвалідності та здоров'я (ICF)*.
Перевірено у 2022 р.

Через їх велике значення та зростаючу кількість досліджень, оглядів і мета-аналізів докази ефективності терапії, пов'язаної з симптомами, постійно зростають. Однак з методологічних причин якість доступних досліджень часто значно нижча, ніж для імунотерапії. Останні характеризуються високим ступенем стандартизації (що не в останню чергу визначено регулюючими органами) як щодо дизайну дослідження, так і параметрів результату, і вони дуже підтримуються фармацевтичною промисловістю. Як результат, доступні достатні фінансові та людські ресурси для збору даних, моніторингу та статистичної оцінки, а також гарантується достатня кількість учасників для статистичної оцінки. Навпаки, дослідження терапії, пов'язаної з симптомами, часто починаються лише окремими дослідниками, проводяться моноцентрично та з порівняно невеликою кількістю пацієнтів. Часто вони включають лише короткі періоди втручання від чотирьох до 16 тижнів. Через різноманітність варіантів лікування, невелику кількість стандартизованих втручань і неоднорідні параметри результатів доступні дослідження часто не можна порівняти одне з одним, і тому докази ефективності конкретних втручань можуть бути оцінені лише в обмеженій мірі. Крім того, сліпого часто важко досягти, особливо для немедикаментозних заходів (наприклад, в іпотерапії). Тому обмежені дані, наявні щодо окремих втручань, не дозволяють зробити чітких висновків щодо їх ефективності чи неефективності, а також щодо розміру ефекту.

Незважаючи на ці методологічні перешкоди, зростає кількість рандомізованих контрольованих досліджень багатьох симптомів РС.

систематичні огляди та мета-аналізи (Henze та співавт., 2017a, b та 2018a-d). У зв'язку з висновками експертів тепер доступна повна база даних. Виходячи з цього, у наступних розділах наведено рекомендації щодо дій щодо частих та функціонально обмежених симптомів. Терапія, пов'язана з симптомами, в основному проводиться амбулаторно (спеціалісти, терапевти, включаючи реабілітаційні види спорту та функціональні тренування). Однак у складних ситуаціях можуть виникнути потреби в невідкладному стаціонарному лікуванні або (можливо, повторних) стаціонарних реабілітаційних заходах.

Організації самопомоги, особливо DMSG (Німецьке товариство розсіяного склерозу³⁴) пропонують розширену інформацію на своїх веб-сайтах, а також в індивідуальних консультаціях із соціально-медичних та інших питань щодо РС. Регулярно проводяться консультації груп, які вперше постраждали від захворювання, і консультації з рівним.

Рекомендація D4 (сильний консенсус): Пацієнтів з РС слід заздалегідь поінформувати про підтримку, яку надає самопомога.

Перевірено у 2022 р.

D.2 Спастичність

Визначення та функціональне значення

Спастичність є наслідком ураження низхідних рухових шляхів і призводить до підвищення м'язового тону, уповільнення рухів, посилення м'язових рефлексів і патологічно розгальмованих синергізмів, що часто супроводжується парезом. Залежно від тяжкості можуть виникати біль (особливо болісний, стріляючий при згинальних спазмах), контрактури, труднощі з інтимною гігієною (аддукторна спастичність) і розлади спорожнення сечового міхура (Flachenecker та співавт., 2014). До 80 % хворих на РС розвивають спастичність під час хвороби (Hugos та співавт., 2020). У загальнонімецькому багатоцентровому дослідженні MOVE приблизно дві третини пацієнтів із РС страждали від постійної спастичності, 25 % — від пароксизмальної (прострілюючої) спастичності, а 6 % — від обох форм (Flachenecker та співавт., 2014).

Необхідна діагностика

Спастичність реєструється під час неврологічного обстеження та класифікується клінічно за ступенями тяжкості «легка», «помірна» та «важка». Шкала Ешворта переважно використовується для кількісного визначення, хоча вона не дуже надійна та валідна (Fleuren та співавт., 2010). Оскільки підвищення спастичного тону піддається коливанням залежно від форми дня, орієнтовані на пацієнта результати, такі як NRS (числова шкала оцінки як одинадцятирівневий інструмент самооцінки) (Farar та співавт., 2008) та/ або MSSS-88 (*шкала спастичності при розсіяному склерозі*) використовується. Останній тепер також доступний у підтвердженій німецькій версії (Henze та співавт., 2014).

³⁴ www.dmsg.de

Рекомендація D5 (сильний консенсус): Спастичність слід зафіксувати під час неврологічного огляду. Пацієнт повинен регулярно оцінювати симптом за допомогою числової оціночної шкали (NRS).

Змінено у 2022 р.

Цілі терапії

Метою терапії спазму є покращення рухових функцій, враховуючи можливу опорну функцію спастичності, зменшення болю, пов'язаного зі спазмом, збільшення рухливості та повсякденної активності, полегшення заходів по догляду, запобігання ускладнень (контрактур, пролежнів) і покращити якість життя (Henze та співавт., 2017).

Терапія

На додаток до уникнення факторів, що провокують спастичність, таких як інфекції, біль, пролежні та неправильна постава, положення та переміщення, фізіотерапія є центральним елементом немедикаментозна терапія. Систематичний огляд із дев'ятьма статтями та 341 пацієнтом із різними втручаннями (фізіотерапія, структуровані програми вправ, спортивні скелелазіння, транскраніальна магнітна стимуляція (TMS), електромагнітна терапія, черезшкірна електростимуляція (TENS) і вібрація всього тіла (WBV)) виявив низькі докази для програм фізичної активності та TMS, але не для TENS, WBV та скелелазіння (Amatya та співавт., 2013). Крім того, немає достатніх якісних досліджень щодо немедикаментозної терапії спастичності, пов'язаної з РС. Дослідження пацієнтів з інсультом показують, що заходи для покращення активних рухових функцій (тренування сили/витривалості) не збільшують підвищення спастичного тону (Fleuren та співавт., 2010).

Рекомендація D6 (Консенсус): На додаток до уникнення причин, що викликають спастичність, слід проводити регулярну фізіотерапію (залежно від індивідуальної ситуації 2-3 рази на тиждень, за необхідності як подвійну процедуру протягом 60 хвилин), що супроводжується самостійними щоденними вправами.

Перевірено у 2022 р.

Для медикаментозної терапії часто використовуються пероральні спазмолітики (баклофен, тизанідин), навіть якщо даних про це мало (Otero-Romero та співавт., 2016). Обидва препарати послаблюють спастичний тонус м'язів у порівнянній мірі, але не призводять до функціонального посилення (Paisley та співавт., 2002). У кращому випадку бензодіазепіни, дантролен і мемантин мають історичне значення і використовуються лише в окремих випадках, головним чином через профіль побічних ефектів і неактивне схвалення для РС (Henze та співавт., 2017).

Незважаючи на те, що вплив канабіноїдів протягом тривалого часу викликає суперечки, кілька нещодавніх досліджень (включно з мета-аналізом за участю 666 осіб (Wade та співавт., 2010) і два рандомізованих, подвійних сліпих дослідження рівня доказовості I (Colin та співавт., 2010; Novotna та співавт., 2011) показують, що разом із слизовою оболонкою, що вводиться комбінованим препаратом набіксімол (1: 1 тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу) спастичність приблизно у 40 % пацієнтів, які раніше отримували незадовільне лікування, може бути зменшена більш ніж на 30 % за NRS («респонденти») (огляд у Zettl та співавт., 2016; Henze та співавт., 2017). Набіксімол був схвалений як спрей для додаткової терапії середньої та важкої спастичності з 2011 року (Sativex®) і може бути призначений за рецептом BtM, якщо звичайний антиспастичний препарат не має достатнього ефекту. У дослідженні SAVANT ефективність Sativex® знову підтверджено, також порівняно з оптимізацією пероральних спазмолітиків (Markova та співавт., 2018). Синтетичний ТНС, такий як дронабінол або набілон, як-от квіти коноплі, заборонено.

Два контрольованих дослідження показують, що дози габапентину 1200 або 2700 мг/добу зменшують (пароксизмальну) спастичність і біль, пов'язаний зі спастичністю (Cutter та співавт., 2000; Mills та співавт., 2016). У разі вогнищевої спастичності (наприклад, вираженої аддукторної спастичності) ботулінічний токсин А є ефективним у поєднанні з фізіотерапією (Giovannelli та співавт., 2007; Моссіа та співавт., 2020). При тяжкій спастичності баклофен можна вводити інтратекально за допомогою імплантованого насоса (Erwin та співавт., 2011; Skoog та Hedman 20219); інтратекальне введення тріамцінолону може бути корисним в окремих випадках (Henze та співавт., 2017).

Рекомендація D7 (Консенсус): У разі функціонально порушеної спастичності слід запропонувати підтримуючу медикаментозну терапію пероральними або оромукозними («додатковими») антиспастичними препаратами з обережним дозуванням (Увага: підтримуюча функція спастичності, втомлюваність), бажано після консультації з лікуючим фізіотерапевтом. Його слід починати з баклофену або тизанідину і при необхідності комбінувати. У разі недостатньої ефективності та спастичності, яка продовжує порушувати функціональні можливості, препарат слід доповнити Сативексом®.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D8 (Консенсус): Габапентин може розглядатися при пароксизмальній спастичності.³⁵

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D9 (сильний консенсус): У разі непереносимості або недостатньої ефективності пероральних або слизових спазмолітиків можна розглянути інші канабіноїди.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D10 (Консенсус): Якщо реакція на фізіотерапію є недостатньою або побічні ефекти пероральних або ротово-слизових препаратів нестерпні, слід розглянути інвазивні процедури, такі як ботулінічний токсин А (вогнищева спастичність) або інтратекальне введення баклофену.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D11 (Консенсус):

Інтратекальний триамцінолон³⁶ можна розглядати в окремих випадках.

Перевірено у 2022 р.

Повторні внутрішньовенні стероїдні імпульсні терапії застосовувалися і використовуються для полегшення спастичності та болю, а також з метою досягнення тимчасового поліпшення рухливості. Немає надійних контрольованих досліджень з цього приводу, і психотропні ефекти стероїдів також можуть відігравати важливу роль у індивідуальних позитивних ефектах. У разі недостатніх доказів щодо ефективності та можливих значних побічних ефектів показання до цієї терапії слід оцінювати дуже критично.

D.3 Порушення ходи та обмеження рухливості

Визначення та функціональне значення

Порушення ходи та обмеження рухливості спричиняють скорочення повсякденної діяльності, знижують професійну продуктивність пацієнтів.

³⁵ Дозволене застосування поза зареєстрованими показаннями згідно з Додатком VI (частина А) Директиви про лікарські засоби (AM-RL)

³⁶ Застосування поза зареєстрованими показаннями

актуальна проблема РС (Heesen та співавт., 2008).

Необхідна діагностика

Кількісні параметри, такі як тест ходьби 6 або 2 хвилини та тест ходьби на 7,62 м, використовуються для оцінки здатності ходити (25-футова ходьба на час), а також *Шкала ходьби розсіяного склерозу-12* (MSWS-12) (Baert та співавт., 2014).

Цілі терапії

Збільшення здатності до ходьби та швидкості ходьби, витривалості, безпеки ходи та рівноваги, зниження ризику падіння та покращення повсякденної діяльності та якості життя (Tholen та співавт., 2019).

До немедикаментозна терапія Існують рекомендації DGNR (Німецьке товариство неврологічної реабілітації) (Tholen та співавт., 2019). Це узагальнення 21 систематичного огляду та 39 додаткових індивідуальних досліджень, присвячених різним заходам.

Рекомендація D12 (сильний консенсус): Немедикаментозну терапію слід проводити відповідно до методичних рекомендацій DGNR (Tholen та співавт., 2019).

Перевірено у 2022 р.

До медикаментозна терапія фампридин (4-амінопіридин уповільненої дії) схвалено з липня 2011 року (Henze та співавт., 2017). У плацебо-контрольованих дослідженнях, відповідних для схвалення, через 14 і дев'ять тижнів прийому 2 x 10 мг/добу фампридину 35 % і 43 % тих, хто отримував лікування, мали реакцію (збільшення швидкості ходьби на 25 %) (Goodman та співавт., 2009 та 2010). У подальшому дослідженні порівняння доз 2 x 5 мг/добу фампридину проти 2 x 10 мг/добу фампридину протягом чотирьох тижнів швидкість ходи, усереднена за всіма доступними вимірюваннями, значно збільшилася лише при 2 x 10 мг/добу фампридину порівняно з плацебо (Yapundich та співавт., 2015). Ці результати були підтверджені в двох інших рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (MOBILE (Hupperts та співавт., 2016) і ENHANCE (Hobart та співавт., 2019), зведений аналіз: Hupperts та співавт., 2022). У цих двох дослідженнях позитивний вплив на рухливість і рівновагу також було визначено після 24-тижневого періоду терапії.

Однак покращення швидкості ходи за допомогою фампридину не є вищим за тренування ходи (Plummer та співавт., 2016). У наступних дослідженнях стояння (*тест із встанням зі стільця та ходьбою з відліком часу*), рівновага (*шкала рівноваги Берга*, див. також D.4.) та показники MSWS-12 значно покращились після шести місяців прийому фампридину порівняно з плацебо (Gasparini та співавт., 2016).

Рекомендація D13 (Консенсус):

Крім того, слід запропонувати спробу лікування фампридином, особливо якщо здатність ходити обмежена, але все ще зберігається (EDSS 4.0-7.0; застосування поза зареєстрованими показаннями). Це має бути стандартизовано протягом принаймні двох тижнів із документальним підтвердженням успіху лікування (швидкість ходи на основі стандартизованої дистанції ходьби, наприклад, 7,62 м (*Прогулянка на 25 футів на час*) або 10 м).

Спроба лікування фампридином також може бути розглянута для покращення стабільності або функції руки.³⁷

Перевірено у 2022 р.

Частою причиною порушення ходи є падіння стопи, що впливає на надійність і швидкість ходи. Для функціональної компенсації (зовнішня стимуляція маломілкових м'язів із контактом п'яти, дорсальних розгиначів) доступні жорсткі або динамічні ортопедичні протези або системи стимуляції з функціональною електростимуляцією (ФЕС).

З 2014 року було проведено 13 клінічних досліджень (n = 20-39) із покращенням у MSWS-12 і ходьбі на 25 футів на час. У серії випадків із 187 пацієнтів із розсіяним склерозом із висунутою стопою 95 % стабілізували або покращили свою безпеку ходи через 20 тижнів, а 25 % покращили швидкість ходьби (Street та співавт., 2015).

У рандомізованому дослідженні порівнювали ефекти класичних ортопедичних протезів і FES у 85 людей з РС. Люди в групі ортопедичних протезів показали значно повільнішу ходьбу у *тесті оцінки часу проходження 7,62 метра та тесті безбольової ходи протягом 5 хвилин*, як у порівнянні з FES, так і в порівнянні з ходьбою без ортопедичного протезу. Пацієнти з FES, з іншого боку, були значно швидшими порівняно з тими, хто ходив без FES (Miller Renfrew та співавт., 2018).

Однак через часті супутні парези проксимального відділу гомілки запланована допомога повинна бути випробувана пацієнтами перед призначенням.

Рекомендація D14 (Консенсус): У разі слабкості стопи, яка знаходиться на першому плані, функціональну користь *функціональної електростимуляції* (FES) можна перевірити перед встановленням класичного ортопедичного протезу.

Оновлено у 2022 р.

³⁷ Застосування поза зареєстрованими показаннями

D.4 Атаксія та тремор

Визначення та функціональне значення

Під час розсіяного склерозу до 80 % хворих відчувають атактичні симптоми: Атаксія при ході та стоянні, кінетична атаксія кінцівок із дистальним тремором, постуральним тремором та/або дисметрією. Разом зі спастичним парезом це часто призводить до значних порушень повсякденних навичок (одягання та роздягання, захоплення, утримання, письмо тощо) і рухливості (здатність до вільної ходьби, дистанції ходьби, нестійка хода, ризик падіння). Тяжкість атактичних симптомів також залежить від стійкості, напруги та форми протягом дня і тому може сильно відрізнятися.

Необхідна діагностика

Це відбувається в рамках неврологічного обстеження та може використовуватися для визначення функцій руки та кисті, напр. завдяки *тесту з дев'ятьма отворами* (9-НРТ) (Feys та співавт., 2017), функцій ніг, напр. за *шкалою рівноваги Берга* (Berg та співавт., 1995). Крім того, бали використовуються для вимірювання щоденних навичок (*Індекс Бартеля*) (Коллін та співавт., 1988).

Цілі терапії

Удосконалення повсякденних навичок рук/кистей (незалежність), а також ходи та стійкості.

Терапія

Зокрема, застосовуються немедикаментозні заходи (фізіотерапія та ерготерапія).

Немедикаментозне лікування

У фізіотерапії та трудотерапії основним змістом є сприяння координації з цілеспрямованим щоденним захопленням і координаційним тренуванням ходи/вставання, зменшення фіксованих компенсаційних механізмів, стабілізація тулуба, тренування чутливості, розвиток координованих рухових послідовностей та адекватне живлення допоміжних засобів (Henze та співавт., 2017).

У дослідженні за участю 40 пацієнтів з РС 16

Сеанси фізіотерапії в стаціонарі (група 1) або вдома (група 2) проти відсутності терапії (група 3) баланс часу та *Індекс мобільності Ріверміда* кожен значно і 9-НРТ трохи покращився ($p < 0,0001$) (Wiles та співавт., 2001).

У контрольованому дослідженні з 42 пацієнтами з РС (група 1: лише *тренування рівноваги* (ВТ); Група 2: БТ фізіотерапія для стабілізації хребта; Група 3: ВТ завдання-орієнтоване навчання) може бути показано, що позитивне

Вплив БТ шляхом стабілізації хребта та тренування, пов'язаного з конкретними завданнями, призводить до значного покращення ($p < 0,005$) кількох тестів на атаксію порівняно з лише БТ (Salci та співавт., 2017).

У проспективному перехресному дослідженні 36 хворих на розсіяний склероз з атаксією ходи або патологічним тестом Ромберга тренування рівноваги, які проводилися вдома протягом 24 тижнів із використанням системи балансової дошки Nintendo Wii (WBBS), показали покращення, особливо у T25FW та Шкала впливу PC-29 (MSIS-29) може бути досягнута (Prosperini та співавт., 2013). Однак наслідки такого навчання, пов'язаного з конкретними завданнями, є лише тимчасовими; навчання має бути постійним (Edwards та співавт., 2022).

У двох дослідженнях ($n = 21$ (Albrecht та співавт., 1998) та $n = 34$ (Feys та співавт., 2005)), місцеве застосування холоду (1-15 хв.) призвело до тривалого ефекту протягом 30-60 хв. суб'єкти, які отримували лікування Зменшення тремору наміру, щоб ті, хто постраждав, могли використовувати цю терапію спеціально перед, напр. письмо або прийом їжі (Albrecht та співавт., 1998; Feys та співавт., 2005).

Деякі з пацієнтів отримують користь від використання обважнювачів (наприклад, обтяжувачів для зап'ястя, ходунків з обтяженнями, жилетів з обтяженнями), які можна перевірити у фізіотерапії та ерготерапії (висновок експерта).

Додатковий парез може мати несприятливий ефект. Фізіотерапія в поєднанні з компресійними шинами не є більш ефективною, ніж сама по собі фізіотерапія; однак після обох терапій спостерігаються значні покращення майже в усіх використаних клінічних тестах ($p < 0,05$) (Armutlu та співавт., 2001). Однак загалом докази функціональної терапії все ще низькі (Henze та співавт., 2017).

Рекомендація D15 (Консенсус): У разі порушення атаксії необхідно проводити регулярну та тривалу координаційну фізіотерапію та трудотерапію. Прикладення льоду перед фізичною діяльністю, а також зап'ястя чи інші обважнювачі слід використовувати лише після перевірки фізичної або професійної терапії.

Змінено у 2022 р.

Ліки

Тремор зазвичай можна контролювати краще, ніж атаксію, за допомогою додаткової медикаментозної терапії, і є кілька доступних варіантів, особливо для тремору, пов'язаного з РС. Однак дія більшості речовин (див. нижче) обмежена або супроводжується численними потенційними побічними ефектами (Henze та співавт., 2017; Pourmohammadi та співавт., 2022).

Бета-блокатори можуть зменшити вираженість тремору, особливо коли він посилюється психічним хвилюванням (висновок експерта). У невеликому неконтрольованому дослідженні з десятима пацієнтами протягом дванадцяти тижнів примідон (31,5-750 мг/добу) призвів до значного покращення мозочкового тремору з хорошою переносимістю АТЛ та інтенсивності тремору, але не 9-НРТ (Naderi та співавт., 2012). Для топірамату також спостерігалось зменшення мозочкового тремору в кількох клінічних випробуваннях у відкритому дослідженні з дев'ятьма пацієнтами (п'ятеро з яких мали РС). Проте чотири учасники припинили дослідження передчасно через побічні ефекти (зміни поведінки, когнітивні обмеження, фізична слабкість, парестезія) (Sechi та співавт., 2003). В іншого пацієнта топірамат (150 мг/добу) зменшив як тремор, так і мозочкову атаксію (Schroeder та співавт., 2010).

Автори нещодавно опублікованого огляду (Pourmohammadi та співавт., 2022) виявили, що неможливо досягти стійких покращень за допомогою антагоністів рецепторів 5-гідрокситриптофану-3 (наприклад, ондансетрону) або речовин на основі канабісу. Існують також суперечливі результати щодо леветирацетаму. Однак Solaro та співавт., у рандомізованому, плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю 42 пацієнтів щодо оцінки того, що леветирацетам може покращити спритність або спритність рук пацієнтів із РС із симптомами мозочка (Solaro та співавт., 2020).

З іншого боку, ботулінічний токсин А демонструє значний позитивний вплив на тремор, пов'язаний із РС. У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 23 пацієнтів (33 групи лікування) значне покращення оцінки тремору (*Оцінка Бейна для тяжкості тремору*, $p = 0,0005$) і здатність писати ($p = 0,0003$) і малювати ($p = 0,0002$) порівняно з плацебо (van der Walt та співавт., 2012).

Рекомендація D16 (сильний консенсус): У разі порушення тремору можна розглянути спробу терапії пропранололом, примідоном, топіраматом або леветирацетамом, також у комбінації з урахуванням побічних ефектів. Якщо тремор продовжує бути стійким до терапії, можна розглянути спробу застосування ботулотоксину.³⁸

Змінено у 2022 р.

Інвазивна/оперативна терапія

Глибока стимуляція мозку також ефективна при треморі, як показав поточний мета-аналіз 13 досліджень (Brandmeir та співавт., 2020). Для стимуляції у вентральному ядрі

³⁸ Усі варіанти застосування поза зареєстрованими показаннями.

intermedius (VIM), є численні невеликі дослідження з позитивним впливом на тремор, але не на атаксію (Timmermann та співавт., 2009; Henze 2017). У 2009 році Німецька робоча група з глибокої стимуляції мозку опублікувала відповідні рекомендації щодо того, як діяти (Timmermann та співавт., 2009). У більшості випадків параметри стимуляції доводиться коригувати кілька разів, тому ретельна та інтенсивна післяопераційна адаптація та подальший догляд є незамінними.

У невеликому дослідженні з одинадцятьма пацієнтами з використанням Стимуляція таламуса досягла тривалого зменшення тремору в одинадцяти з 18 уражених рук у середньому протягом 5,2 років (Thevathasan та співавт., 2011). У двох пацієнтів з РС після імплантації стимуляції VIM спочатку було досягнуто гарного зменшення тремору, але воно було втрачено через чотири тижні (пацієнт 1) і через шість років (пацієнт 2). Потім обидва пацієнти отримали додаткову іпсилатеральну стимуляцію з хорошим успіхом у пацієнта 1 і без ефекту у пацієнта 2 (Mehanna та співавт., 2014). У нещодавньому сліпому пілотному дослідженні дванадцять пацієнтів із РС із резистентним до терапії тремором спочатку отримували або VIM, або VO стимуляцію, а потім, ще через три місяці, також активували інший зонд стимуляції. У восьми з 11 суб'єктів лікування, які завершили дослідження, спостерігалось значне зменшення тремору (Oliveria та співавт., 2017).

Рекомендація D17 (Консенсус): У разі тремору, який серйозно порушує функцію та неефективності або нестерпних побічних ефектів медикаментозної терапії, можна розглянути можливість звернення до центру глибокої стимуляції мозку.

Перевірено у 2022 р.

D.5 Втома

Визначення та функціональне значення

Втома визначається як підвищене виснаження, яке відчувається пацієнтами як аномальна втома та брак енергії та може бути постійним («втома») або розвиватися чи посилюватися протягом дня («втома») (Kluger та співавт., 2013). Втома є багатовимірним синдромом із соматично-фізичними, когнітивними та психосоціальними аспектами, що призводить до значних порушень у повсякденному житті та роботі та є основною причиною ранньої інвалідності (Flachenecker та співавт., 2017a, b; Sterz та співавт., 2016).

Втома зазвичай посилюється під впливом тепла («феномен Утгофа»). Втома вже може бути виявлена рано як продромальний синдром РС (Yusuf та співавт., 2021)

при перебігу захворювання або як ізольований симптом рецидиву (Flachenecker та співавт., 2008) і не залежить від фізичної вади (Flachenecker та співавт., 2002). Поширеність (залежно від досліджуваної популяції та використаного інструменту) становить до 90 % (Flachenecker та співавт., 2015); у німецькому реєстрі РС втома була найпоширенішим симптомом у 58 % і навіть була присутня у 31 % пацієнтів протягом перших двох років (Rommer та співавт., 2018).

Необхідна діагностика

Точний опис симптомів слугує для виключення інших причин («вторинна втома»), таких як розлади сну (наприклад, через депресію, розлади сечового міхура, періодичні рухи ніг або синдром неспокійних ніг), побічні ефекти медикаментозної терапії (антиспастики, антидепресанти, побічні ефекти імунотерапії, наприклад інтерферонами) і супутні захворювання (гіпотиреоз, анемія, дефіцит вітаміну B-12) і диференціація від депресивних та/або когнітивних розладів (Flachenecker та співавт., 2017a). При необхідності необхідне обстеження в лабораторії сну, щоб виключити апное уві сні як причину денної сонливості. Такі стандартизовані анкети *Шкала втоми для моторики та пізнання (FSMC)* (Penner та співавт., 2009) або що *Вюрцбурзька інвентаризація виснаження при РС (WEIMuS)* (Flachenecker та співавт., 2006) дозволяють кількісно визначити суб'єктивну самооцінку. Психічну втому можна об'єктивізувати за допомогою нейропсихологічного обстеження з вимірюванням інтенсивності уваги (субтест *Пильність в Тестовий акумулятор для перевірки уваги (TAP)*) можливо (Flachenecker та співавт., 2008; Weinges-Evers та співавт., 2010; Claros-Salinas та співавт., 2013). Фізичну втому можна зареєструвати за допомогою стандартизованого навантаження на біговій доріжці (Sehle та співавт., 2014). Така об'єктивізація особливо корисна при оцінці професійної діяльності.

Рекомендація D18: Необхідно дізнатися про симптоми та порушення втоми (**сильний консенсус**). Необхідно використовувати стандартизовану анкету (**Консенсус**). Як підтримуючий захід можна розглядати нейропсихологічне обстеження з тестуванням інтенсивності уваги (**Консенсус**).

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Зменшення втоми, покращення роботи з нею, полегшення страждань, справляння з повсякденними потребами, а також тривале збереження повної або, якщо необхідно, лише часткової професійної працездатності.

Терапія

Окрім виявлення та, за необхідності, специфічного лікування вторинних причин (див. вище), на першому плані стоять немедикаментозні заходи. У кількох контрольованих дослідженнях і мета-аналізах було виявлено, що позитивні ефекти психоосвітніх методів, таких як навчання стратегіям управління енергією, є більш когнітивними.

поведінкова терапія та навчання усвідомленості (Veauthier та співавт., 2016; Askari та співавт., 2021). Для самоконтролю цифровий додаток для здоров'я (DiGA: *elevida*^{CM}) призначаються (Pöttgen та співавт., 2018). Зниження температури тіла за допомогою охолоджуючих елементів, холодних ванн або кондиціонування повітря призводить до тимчасового полегшення втоми і може бути здійснено легко та незалежно (Henze та співавт., 2018). Відповідно до систематичних оглядів, фізичне тренування, особливо з аеробними видами спорту на витривалість, а також тренування рівноваги та комбіновані програми вправ не є шкідливими, але ефективними (Khan та співавт., 2017; Henze та співавт., 2018; Harrison та співавт., 2021; Torres-Costoso та співавт., 2021). Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю 30 пацієнтів вказує на те, що нейропсихологічно кероване тренування інтенсивної уваги може покращити як це, так і суб'єктивно відчуту втому (Flachenecker та співавт., 2017c). У невеликому дослідженні ефективності *транскраніальна стимуляція постійним струмом* (tDCS) показали короточасне покращення втоми протягом 1-4 тижнів при анодній збуджувальній стимуляції, особливо на ранніх стадіях захворювання та з незначними фізичними вадами. Однак необхідні подальші дослідження, щоб розробити відповідні протоколи стимуляції та підтвердити їх ефективність (Kap та співавт., 2022). Що стосується дієтичних рекомендацій, ситуація в дослідженні є суперечливою та не має чітких доказів (Pommerich та співавт., 2018, Маркс та співавт., 2020).

Рекомендація D19 (сильний консенсус): Немедикаментозні заходи, такі як програми енергоменеджменту, когнітивно-поведінкова терапія, навчання усвідомленості та, якщо необхідно, пропонується навчання уваги. Пацієнтам слід повідомити про позитивний вплив фізичних тренувань (тренування на витривалість у поєднанні з силовими тренуваннями) та заходів щодо охолодження.

Змінено у 2022 р.

Для ефективності медикаментозні терапії недостатньо доказів: Систематичний огляд п'яти досліджень за участю 272 осіб, які приймали амантадин, виявив суперечливі ефекти (Rucci та співавт., 2007), а нещодавнє плацебо-контрольоване подвійне сліпе рандомізоване дослідження було негативним (Nourbakhsh та співавт., 2021). Модафініл був ефективним у неконтрольованих дослідженнях; однак це не вдалося відтворити в контрольованих дослідженнях, не в останню чергу через виражений ефект плацебо

(Brown та співавт., 2010; Möller та співавт., 2011). Метилфенідат також неефективний (Nourbakhsh та співавт., 2021). Менш вивчені пемолін, L-карнітин, 4-амінопіридин і аспірин; тут також не було доведено позитивного ефекту (Yang та співавт., 2017). У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 158 пацієнтів альфакальцидол (аналог вітаміну D) призвів до більшого зниження втоми, ніж плацебо (Achiron та співавт., 2015). Нещодавнє дослідження за участю 32 хворих на РС показало постійне покращення параметрів уваги та суб'єктивної втоми при застосуванні фампіридину (Broicher та ін., 2018). Однак підтверджувальних досліджень для обох речовин ще немає. Антидепресанти (особливо C133C) ефективні проти депресивного настрою (одночасно або окремо) (Veauthier та співавт., 2016), але, згідно з нашим досвідом, не впливають на втому.

Загалом жоден препарат не схвалений для лікування втоми, пов'язаної з РС. Згідно з рішенням G-BA від 19 травня 2011 року, амантадин також не підлягає відшкодуванню.

Наскільки *імуноterapia* Позитивний вплив на втому або не досліджувався, спостерігався лише у відкритих обсерваційних дослідженнях (глацирамеру ацетат, фінголімод і наталізумаб), або має сумнівну клінічну значущість (теріфлуномід) (Voelter та співавт., 2016).

Рекомендація D20 (Консенсус): В окремих випадках спроби терапії амантадином³⁹ (100-200 мг/добу, обережно: неспокій, розлади сну, набряки, затримка сечі при гіпертрофії простати або підвищеному внутрішньоочному тиску) або модафініл⁴⁰ (50-200 мг/добу, обережно: головний біль, запаморочення, нервозність, тахікардія, підвищення функції печінки).
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D21 (Консенсус): Антидепресанти (особливо C133C) можна використовувати у випадку (одночасно або окремо) наявних депресивних настроїв, але не у випадку єдиної втоми.
Перевірено у 2022 р.

³⁹ не можна призначати за рахунок GKV згідно з Додатком VI (частина В) Директиви про лікарські засоби (AM-RL)

⁴⁰ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Д.6 Когнітивні обмеження

Визначення та функціональне значення

Когнітивні обмеження при розсіяному склерозі спостерігаються приблизно у 2/3 хворих і в основному включають розлади уваги, пам'яті, концентрації, виконавчих функцій і візуально-конструктивних здібностей (Amato та ін., 2006; DeLuca, 2020), менше загальної інтелектуальної деградації. Когнітивні обмеження можна виявити вже на початку захворювання та у деяких пацієнтів із ГС (Johnen та співавт., 2019). Когнітивні обмеження також виникають у менш фізично уражених пацієнтів, збільшуються протягом 10-20 років (Kalb та співавт., 2018), призводять до труднощів у повсякденному житті та спричиняють передчасний вихід на пенсію приблизно у 50 % відповідальних пацієнтів (Sterz та співавт., 2016; Flachenecker та співавт., 2017).

Необхідна діагностика

Тут необхідно зібрати конкретний анамнез, особливо щодо труднощів у повсякденному житті, навчанні та роботі, при цьому слід звернути увагу на розрізнення втоми та депресії (див. відповідні розділи цієї настанови). Основними та перевіреними методами скринінгу є *тест на зіставлення символів та цифр* (SDMT) і *це Коротка міжнародна когнітивна оцінка для РС* (BICAMS) (Goverover та співавт., 2016), під час *слухового тесту на додавання в заданому темпі* (PASAT) більше не рекомендується як ізольований тест (Kalb та співавт., 2018). У разі патологічних знахідок проводиться детальний нейропсихологічний тест, якщо можливо, за допомогою комп'ютерних процедур (Kalb та співавт., 2018), оскільки це єдиний спосіб точно зафіксувати когнітивний дефіцит і розпочати терапію, яка є максимально цілеспрямованим.

Рекомендація D22 (сильний консенсус): Пацієнтів з РС слід особливо запитати про когнітивні обмеження. Для об'єктивізації когнітивних обмежень слід використовувати стандартизований скринінговий тест (наприклад, SDMT). У разі виявлення патології слід запропонувати детальне нейропсихологічне обстеження.

Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Збереження когнітивних функцій або зменшення когнітивного дефіциту, комунікація стратегій для компенсації дефіциту, уникнення вторинних розладів участі, справляння з вимогами повсякденного життя та роботи.

Терапія

Основними заходами є передача інформації в пізнавальні

Обмеження, лікування супутніх захворювань (особливо депресії, втоми, розладів сну), включення соціального оточення та уникнення прийому ліків, що порушують когнітивні функції (Kalb та співавт., 2018).

Медикаментозна терапія (наприклад, інгібітори ацетилхолінестерази, мемантин, модафініл, амантадин, гінґко білоба) не є ефективними згідно з поточними дослідженнями (Roy та співавт., 2016; Cotter та співавт., 2018). Вплив фампридину на когнітивні функції не доведений (Valet та співавт., 2019; Zhang та співавт., 2021). Відповідно до недавнього мета-аналізу, терапія, що змінює курс, наприклад В. Інтерферон-бета, глатирамеру ацетат або наталізумаб мають незначний позитивний вплив на когнітивні функції, але без будь-яких істотних відмінностей між препаратами або категоріями ефективності (Landmeyer та співавт., 2020). Тому перемикання між імунотерапевтичними засобами виключно через когнітивні порушення не є доцільним.

Швидше буде немедикаментозні втручання використані (процедури реституції, посередництва у компенсації та стратегії адаптації). Тренування когнітивних функцій завжди має бути спрямоване на конкретне обмеження. Часто потрібна психотерапевтична підтримка та/або лікування антидепресантами, а також супутні методи релаксації та достатня тривалість терапії.

Увага, зокрема її інтенсивність і вибірковість, а також стійкість до руйнівних подразників, можна тренувати за допомогою ПК (Sokolov та співавт., 2018). Однак Кокранівський огляд (Rosti-Otajärvi & Härmäläinen 2014) виявив лише низький рівень доказів, головним чином через обмежену порівнянність опублікованих досліджень. Від поєднання когнітивного навчання з методами нейропсихологічної реабілітації (наприклад, надання методів компенсації), здається, сприяють уважності, а також вербальній і зоровій пам'яті (Rosti-Otajärvi та Härmäläinen 2014). Крім того, покращується суб'єктивне сприйняття когнітивних обмежень і способів боротьби з ними (Klein та співавт., 2019). Різні форми тренування пам'яті, такі як навчання стратегіям навчання (техніки запам'ятовування) або комп'ютерна підтримка відповідно до мети-аналізу, навчальні програми мають лише незначний ефект (Taylor та співавт., 2016), тому зазвичай потрібні зовнішні засоби пам'яті, такі як блокноти та нагадування (Henze та співавт., 2018).

Відповідно до нещодавнього систематичного огляду терапії, засновані на уважності, мають сильний вплив на пам'ять, тоді як вплив на увагу був менш вираженим; однак необхідні подальші дослідження (Han 2022). Фізична активність у вигляді регулярних тренувань може бути при різних хронічних неврологічних

Захворювання, включно з РС, не тільки покращують фізичне функціонування, але й благотворно впливають на увагу, пам'ять і виконавчі функції (Dauwan та співавт., 2021). Пілатес та *навчання виконанню подвійного завдання* також може покращувати когнітивні здібності хворих на РС, причому останні, здається, сприятливо впливають на виконавчі функції, зокрема (Rodriguez-Fuentes та співавт., 2022; Abasiyanik та Kahraman 2022).

Рекомендація D23 (Консенсус): Якщо є когнітивні обмеження, слід провести нейропсихологічне лікування, за необхідності з компенсаційним тренуванням (наприклад, використання техніки пам'ятки) та комп'ютерним навчанням, специфічним для розладу. У складних випадках слід проводити амбулаторну або стаціонарну реабілітацію. Крім того, пацієнтів слід заохочувати до самостійної фізичної активності.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D24 (Консенсус): Медикаментозна терапія не повинна застосовуватися при когнітивних порушеннях.
Оновлено у 2022 р.

D.7 Розлади статевої сфери

Визначення та функціональне значення

Сексуальні розлади виникають у 40-80 % жінок з РС і у 50-90 % чоловіків (Altmann та співавт., 2021). Частота залежить насамперед від збільшення віку та, щодо РС, більшої тривалості захворювання, прогресуючого перебігу, більш виражених порушень (EDSS), втоми, нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів, когнітивних обмежень (Dunya та співавт., 2020), але рухові дефіцити (спастичність, парези) і психологічні реакції на РС.

Розлади сексуальності у жінок в основному включають знижену здатність до лібідо та оргазму зі зниженою чутливістю в області статевих органів, а також зменшення виділення змазки та/або біль під час статевого акту (диспареунія) (Dunya та співавт., 2020). Чоловіки страждають від зниженого лібідо, еректильної дисфункції (ЕД) або передчасної або відсутньої еякуляції (Altmann та співавт., 2021). Деякі з цих симптомів можна віднести до різних ділянок мозку за допомогою МРТ уражень (Ramezani та співавт., 2022).

Сексуальна дисфункція не тільки обмежує пацієнтів, але часто також призводить до значних конфліктів у партнерстві. Значна частка пацієнтів бажає подружніх бесід для лікування існуючого сексуального розладу (Beier та співавт., 2012).

Необхідна діагностика

Детальний статевий анамнез, включаючи партнера, неврологічну історію, оцінку поточного лікування з огляду на специфічні побічні ефекти (наприклад, антидепресанти, бензодіазепіни, нейролептики, протисудомні засоби, клонідин, бета-блокатори) та обмежувальні супутні симптоми (наприклад, виражена спастичність аддукторів, інфекції сечового міхура, нетримання сечі). Анкети скарг, які можуть заповнювати пацієнти, напр. *анкета впливу розсіяного склерозу на статеве життя* (MSISQ) (Foley та співавт., 2013), на жаль, ще не доступні німецькою мовою.

Крім того, показано гінекологічне, урологічне, андрологічне, можливо, психіатричне/психологічне обстеження, але рідко нейрофізіологічне обстеження (наприклад, пудендальний SSEP, ЕМГ тазового дна).

Мета терапії

Покращення сексуального життя людей з РС та їхніх партнерів.

Терапія

Це включає немедикаментозні та медикаментозні заходи. Однак необхідною умовою для успішної терапії є всебічне спілкування, а також поради та раннє залучення партнера, особливо щодо спілкування, задоволення та відтворювальних вимірів сексуальності (Beier та співавт., 2005, Guo та співавт., 2021, Nazari та співавт., 2020). Основна увага приділяється виміру відносин. Крім того, існує можливість використання психологічної та релаксаційної терапії, певної фізіотерапії та рухової терапії та/або медикаментозного лікування. Такі допоміжні засоби, як вакуумні насоси та хірургічні втручання (наприклад, протези статевого члена), більше не відіграють важливої ролі (керівництво DGN *Діагностика та терапія еректильної дисфункції* (Haensch та співавт., 2018)). Слід уникати ліків, які можуть викликати або посилити сексуальну дисфункцію. Необхідно лікувати місцеву спастичність і симптоми нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів.

Рекомендація D25 (сильний консенсус): У разі сексуальних розладів необхідно зібрати детальний статевий анамнез, у тому числі партнера

відбуватися.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація D26 (Консенсус): Консультації з сексуальною медициною з партнером слід проводити на ранній стадії. Якщо необхідно, це слід супроводжувати сексотерапевтичною терапією.

Оновлено у 2022 р.

Немедикаментозна терапія

Психологічна терапія: Тим часом було опубліковано кілька контрольованих досліджень та оглядів психологічних втручань, які, у свою чергу, проводилися в основному з невеликими колективами, але здебільшого описують (значне) покращення сексуальних функцій. Це включає в себе когнітивну поведінкову терапію (КПТ), інформацію про хворобу плюс лікування симптомів плюс консультування плюс вправи з картографування тіла, тренування групової усвідомленості плюс йогу, поведінкову терапію, включаючи сексуального партнера, модель PLISSIT як комплексний поведінковий тренінг плюс структурований план лікування (Pöttgen та співавт., 2020, Kazemi та співавт., 2021).

Фізіотерапія та ЛФК: У контрольованому дослідженні можна було досягти значного покращення сексуальних функцій у жінок за допомогою водної аеробіки 2-3 рази на тиждень (Sadeghi Bahmani та співавт., 2020). В огляді, який узагальнює кілька досліджень впливу різних фізіотерапевтичних втручань, тренування тазового дна, а також у поєднанні з тренуванням усвідомленості, призвело до покращення сексуальних функцій і сексуального задоволення (Gopal та співавт., 2021). Такі покращення завдяки тренуванню тазового дна також були виявлені в іншому недавньому огляді (Esteve-Rios та співавт., 2020). Тренування тазового дна без ($n = 10$) і в поєднанні з електростимуляцією ($n = 10$) і черезшкірною стимуляцією великогомілкового нерва (TRTNS, $n = 10$) також призвело до покращення м'язового тону та здатності до розслаблення, а також як підвищена сексуальна чутливість (Lúcio та співавт., 2014). Останні результати були підтверджені в нещодавно опублікованому неконтрольованому дослідженні за участю 30 пацієнтів з РС (Dunya та співавт., 2021).

Рекомендація D27 (Консенсус): Використання вправ для тазового дна та транскутанної стимуляції великогомілкового нерва (TRTNS) можна вважати покращенням сексуальної функції.

Оновлено у 2022 р.

Медикаментозна терапія

Дотепер найбільш часто досліджували терапію еректильної дисфункції (ЕД), зокрема інгібітори фосфодіестерази-5 (PDE5) силденафіл, тадалафіл і варденафіл (Landtblom та співавт., 2006; див. рекомендації DGN). *Діагностика та терапія еректильної дисфункції* (Haensch та співавт., 2018)). Значний позитивний вплив на ЕД у чоловіків з РС було підтверджено в рандомізованому, контрольованому та подвійному сліпому дослідженні з використанням 25-100 мг/добу силденафілу (Fowler та співавт., 2005); в іншому дослідженні з використанням 50-100 мг/добу ефект був значно нижчим (Safarinejad та співавт., 2009). Існують позитивні результати щодо тадалафілу в одному сліпому дослідженні (Francomano та співавт., 2017) і неконтрольованому відкритому дослідженні (Lombardi та співавт., 2010). Два інших доступних інгібітори PDE5 варденафіл і аванафіл, ймовірно, матимуть подібні ефекти, але відрізняються за фармакокінетикою та побічними ефектами (Haensch 2018). Якщо ефект інгібіторів ФДЕ-5 недостатній, згідно з рекомендаціями DGN, лікування алпростадилем доступне у вигляді кавернозної аутоін'єкційної терапії (SCAT) або трансуретрального застосування (MUSE) (Haensch та співавт., 2018).

Рекомендація D28 (сильний консенсус): Еректильну дисфункцію слід лікувати за допомогою інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) відповідно до настанов DGN «Еректильна дисфункція» на додаток до консультації з сексуальної медицини.⁴¹

Змінено у 2022 р.

В огляді ефектів синтетичного стероїду тіболону було підтверджено його позитивний вплив на раніше знижене змащення та диспареунію, що зумовлювалася цим (Davis 2002). У меншому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із РС із сексуальною дисфункцією, пов'язаною з РС, не вдалося продемонструвати жодного позитивного ефекту силденафілу, окрім посилення змазування (Dasgupta та співавт., 2004). У неконтрольованому пілотному дослідженні за участю 31 пацієнта з розсіяним склерозом із сексуальною дисфункцією ін'єкції онаботулотоксину А (100 одиниць) у детрузор сечового міхура дозволили досягти значного покращення лібідо, змащення та оргазму, особливо якщо також було утримання сечі (Giannantonì та співавт., 2015).

У нещодавньому огляді методів лікування статевої дисфункції у жінок з РС було підсумовано, що – у загалом дуже невеликій кількості досліджень – сексуальна терапія, онаботулінічний токсин А.

Вправи для тазового дна та пристрої для вагінальної стимуляції можуть покращити деякі аспекти жіночої сексуальності, тоді як силденафіл, його та тренування усвідомленості роблять це набагато меншою мірою (Esteve-Rios та співавт., 2020).

⁴¹ не можна призначати за рахунок GKV згідно з Додатком II Директиви про лікарські засоби (AM-RL).

Рекомендація D29 (Консенсус): У разі зниженого лібідо або диспареунії застосування гормонального препарату, напр. тиболон, можна розглянути.⁴²
Змінено у 2022 р.

D.8 Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів (НДНСШ) зустрічається при РС із поширеністю від 65 % до 88 % (Koldewijn та співавт., 1995; Nazari та співавт., 2020) і приблизно так само часто при KIC (di Filippo та співавт., 2014), розладах спектру оптиконеуромієліту (Gupta та співавт., 2020) та захворюваннях, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (Jarius та співавт., 2016). Симптоми часто пригнічуються або не повідомляються через сором і пов'язані зі значним зниженням якості життя. Висока поширеність НДНСШ (51,9 %-79,2 %) також була виявлена в усіх уродинамічних дослідженнях за урологічно безсимптомними хворими на РС (Tadayyon та співавт., 2012; Domurath та співавт., 2020; Beck та співавт., 2022), так що новіші рекомендації рекомендувати обстеження урологічно безсимптомних пацієнтів на наявність НДНСШ (наприклад, Ghezzi та співавт., 2016; Medina-Polo та співавт., 2020).

У випадку НДНСШ особлива різниця між такими станами:

- нейрогенна гіперактивність детрузора: мимовільне скорочення детрузора під час фази наповнення сечового міхура з підвищеною частотою сечовипускання та/або нетриманням сечі.
- нейрогенна недостатня активність детрузора: низький тиск сечовипускання у фазі спорожнення сечового міхура з подовженим часом сечовипускання та/або неповним спорожненням сечового міхура
- нейрогенний скоротливий детрузор - відсутність і неможливість скорочення детрузора для сечовипускання
- Диссинергія сфінктера детрузора (DSD): мимовільне скорочення періуретральних поперечносмугастих м'язів зовнішнього сфінктера сечового міхура, пов'язане зі скороченням детрузора.
- змінене сприйняття наповнення сечового міхура (підвищена, знижена, відсутня або ненормальна чутливість сечового міхура)

⁴² Застосування поза зареєстрованими показаннями

Надмірна активність детрузора є найпоширенішим типом НДНСШ при РС (64 %), тоді як недостатня активність зустрічається набагато рідше (12-20 %) (Litwiler та співавт., 1999; Stoffel 2017). Тип дисфункції не можна визначити за урологічними симптомами (Haggiag та співавт., 2017).

При РС НДНСШ може призвести до рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів аж до уросепсису, розладів сну внаслідок ніктурії (таким чином посилюючи втому) і болю в сечовому міхурі та нижній частині живота, часто з посиленням спастичності. Понад 12 % пацієнтів з РС мають рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (ІМП; Іт. Визначення >2 ІСШ/6 місяців або >3 ІСШ/12 місяців (Karica-Torczewska та співавт., 2020)). Інфекції сечовивідних шляхів спричиняють 30-50 % гострих госпіталізацій пацієнтів з РС (наприклад, Marrie та ін., 2014 р.) Також можуть виникати морфологічні зміни сечовивідних шляхів, ураження нирок, сечокам'яна хвороба та рак сечового міхура. Психосоціальні наслідки хвороби також серйозні: Сором, соціальна замкнутість, обмежене статеве життя, значне зниження якості життя.

Необхідна діагностика

Конкретні запитання щодо проблем із сечовипусканням (наприклад, імперативні позиви до сечовипускання, полакіурія, ніктурія, нетримання сечі, струміль сечі), створення щоденника сечовипускання протягом 3 днів (доступний, напр. [вище www.kontinenz-gesellschaft.de](http://www.kontinenz-gesellschaft.de)), (повторні) визначення залишкової сечі, лабораторні (параметри затримки, статус сечі, мікробіологія/антибіограма, якщо необхідно) та подальша діагностика уролога: Урофлоуметрія, Уродинаміка. Наступних чотирьох параметрів достатньо для діагностики НДНСШ: Залишкова сеча (>70 мл), частота сечовипускань (>13/день), наявність ІМП за останні шість місяців, наявність нетримання. Уродинаміка не є обов'язковою (Domurath та співавт., 2020). Крім того, об'єм сечовипускання нижче 250 мл свідчить про НДНСШ при РС (Beck та співавт., 2022).

Рекомендація D30 (сильний консенсус): Усім пацієнтам з РС слід активно розпитувати про дисфункцію сечового міхура (ННМП), особливо полакіурію/ніктурію, симптоми позиву, епізоди нетримання сечі, уповільнене сечовипускання/затримку сечі та частоту інфекцій сечовивідних шляхів за останні шість місяців.

Змінено у 2022 р.

Цілі терапії

Поліпшення накопичувальної функції сечового міхура (фаза зберігання низького тиску, максимально повне спорожнення), нормалізація частоти сечовипускань, відновлення сечовипускання, уникнення ускладнень (рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, уросепсис,

ураження верхніх сечових шляхів, утворення каменів у нирках, порушення функції нирок) і покращення якості життя.

Терапія

Лікування NLUTD при РС проводиться урологом або нейроурологом, який має кваліфікацію в терапії нетримання сечі, але в тісній співпраці з лікуючим неврологом (зокрема, координація лікування). Його/її також слід поінформувати про загальні варіанти лікування.

Основними заходами є

- інформування відповідної особи про симптоми НННМ та можливі ускладнення, достатню та рівномірно розподілену кількість пиття, індивідуально сплановані інтервали сечовипускань, відсутність затримки сечовипускання (Haensch та співавт., 2020; Blok та співавт., 2022)
- Календар сечовипускання, тренування сечового міхура (Wallace та співавт., 2004)
- Поради щодо будь-яких необхідних допоміжних засобів: Вкладиші, шаблони, краплеуловлювачі, підгузки та зовнішні засоби для дренажу сечі, такі як презервативи, пісуари, клейкі системи (для чоловіків).

Крім того, доступні немедикаментозні, медикаментозні та інвазивні або хірургічні методи лікування (Henze та співавт., 2018).

Немедикаментозна терапія включає тренування тазового дна з електростимуляцією або без неї (Lúcio та співавт., 2010 та 2016; Ferreira та співавт., 2016), лише електростимуляцію (інтраанальна, вагінальна), ЕМГ біологічного зворотного зв'язку (пристрої TENS) та черезшкірну електричну стимуляцію великогомілкового нерва. внутрішньої кісточки (TPTNS) (Lúcio та співавт., 2016; Zecca та співавт., 2016; Guitynavard та співавт., 2022).

Структурована урологічна реабілітація з детальною урологічною діагностикою (тип нейрогенної дисфункції, вимірювання залишкової сечі, уросонографія та уродинаміка), щоденник сечовипускань, баланс рідини, лабораторні дослідження, навчання сечового міхура, тренування тазового дна, навчання спорожнення сечового міхура, навчання переривчастій самокатетеризації (ISK), якщо необхідно, і можливості профілактики інфекції призводять до значного покращення функції сечового міхура та якості життя (Khan та співавт., 2010).

Лише деякі з наступного ліки були спеціально досліджені з огляду на їх вплив на людей, уражених РС, але вони вже давно використовуються для цих показань відповідно до відповідних урологічних рекомендацій (Henze та співавт., 2018; Kutzenberger та співавт., 2022):

- Антихолінергічні/антимускаринові: Оксибутинін, Толтеродін (печера: Погіршення когнітивних функцій (Morrow та співавт., 2018), забор)
- можливо, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну при стресовому нетриманні сечі та гіперактивному сечовому міхурі (наприклад, дулоксетин, особливо з одночасною депресією), канабіноїди при імперативному нетриманні сечі⁴³ (менша кількість епізодів нетримання) (Youssef та співавт., 2017) або селективний агоніст β -3-адренорецепторів мірабегрон⁴⁴ для лікування гіперактивного сечового міхура. При цих методах лікування необхідні регулярні перевірки залишкової сечі. Можлива комбінація антимускаринового засобу з мірабегроном.
- Альфа-блокатори та спазмолітики (баклофен) для пригнічення сфінктера сечового міхура при розладах сечовипускання
- Десмопресин для зменшення ніктурії/поллакізурії (переривчаста терапія). Існує огляд кількох позитивних контрольованих досліджень людей з РС (Bosma та співавт., 2005). Препарат – як одноразове застосування – корисний для діяльності поза домом (шопінг, похід у кіно, театр, тривалі подорожі тощо), але не підходить для тривалої терапії. Важливо суворо дотримуватися протипоказань, особливо це стосується серцевої та ниркової недостатності. Не слід перевищувати дозу 20 мкг/добу інтраназально. Наразі недостатньо доказів для безперервного лікування ніктурії (Phé та співавт., 2019).
- Антибіотики для лікування гострих інфекцій сечовивідних шляхів. Бо часто за наявності інфекції сечовивідних шляхів (рецидивуючі інфекції, численні патогени, супутня імунотерапія) рекомендується тестування на патогени та достатньо тривала терапія (Henze та співавт., 2018).
- Метіонін, маноза (Phé та співавт., 2017) для профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів - на додаток до уникнення залишкової сечі та постійного відведення сечі. Додатки з журавлини, ймовірно, недостатньо ефективні (Gallien та співавт., 2014). Значення тривалої антибіотикотерапії є суперечливим.

Рекомендація D31 (Консенсус): Якщо необхідна медикаментозна терапія, це слід узгодити з лікуючим урологом – особливо якщо є супутні ліки та/або інші симптоми РС – зокрема антихолінергічні та антиспастичні препарати, лікування інфекцій сечовивідних шляхів.

⁴³ Застосування поза зареєстрованими показаннями

⁴⁴ ГКВ: Фіксована різниця в ціні за рахунок пацієнта

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D32 (Консенсус): Якщо полакіурія та імперативне нетримання сечі зберігаються, подальшу процедуру слід обговорити з лікуючим урологом або записатися на прийом до нейроурологічного відділення (інтермітуюча самокатетеризація, внутрішньоміхурове лікування, сакральна нейромодуляція).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D33 (Консенсус): У разі стійких до терапії симптомів позиву можна проводити інтермітуючу терапію назальним десмопресином із суворим дотриманням протипоказань (серцева та/або ниркова недостатність).

Перевірено у 2022 р.

Ефект наступний інвазивні та хірургічні заходи переважно також обстежували пацієнтів з РС:

- Значення інтермітуючої самокатетеризації (ISC) у випадку стійко підвищеного вмісту залишкової сечі (> 100 мл) було підтверджено кілька разів (Fowler та співавт., 2009; Domurath та співавт., 2014; Haensch та співавт., 2020; Blok та співавт., 2022; Kutzenberger та співавт., 2022), за умови належного навчання. Необхідною умовою є відсутність відповідних розладів зору, обмеження дрібної моторики рук і кистей та/або когнітивних обмежень. Переривчаста самокатетеризація повинна бути інтегрована в загальну урологічну концепцію (Webb та співавт., 1990; Джеймс та співавт., 2014).
- У разі гіперактивності детрузора та непереносимості пероральних антихолінергічних препаратів ін'єкція ботулотоксину А в детрузор сечового міхура (Schurch та Carda 2014) у різних дозах виявилася дуже ефективною (Cruz та співавт., 2011; Schurch та співавт., 2014; Tullman та співавт., 2018). Ботулінічний токсин А при гіперактивності детрузора також може бути терапією першої лінії (поза зареєстрованими показаннями). Альтернативою є внутрішньоміхурова інстиляційна терапія розчином оксибутиніну (Phé та співавт., 2018).
- Ефективність сакральної нейромодуляції при резистентному до лікування гіперактивному сечовому міхурі була підтверджена кількома дослідженнями (Rahnama'i 2020). Він неефективний при гіпоактивності детрузора (Minardi та Muzzonigro 2012).

- Встановлення трансуретрального або надлобкового постійного сечовідведення може призвести до значних ускладнень, зокрема до інфекцій і навіть уросепсису. Якщо постійне дренивання неминуче, перевагу надають надлобковій міхурово-фістульній фістулі, щоб захистити уретру від некрозу тиску, запалення та стриктур.
- Цінність інших хірургічних процедур (сфінктеротомія, імплантація стента для дисинергії сфінктера детрузора, аутоаугментація сечового міхура) не може бути оцінена через недостатність доказів (Utomo та співавт., 2014). Такі процедури, як ілеальний кондуїт або аугментація клубової кишки, слід розглядати як крайній засіб при РС (Guillotreau та співавт., 2012; Kalkan та співавт., 2019).

Рекомендація D34 (сильний консенсус): У зв'язку з можливими ускладненнями показання до відведення сечі мають бути суворими та завжди під час міждисциплінарної консультації. Надлобкове відведення однозначно краще трансуретрального.
Перевірено у 2022 р.

Ресурсні засоби

ДВони в основному доступні після вичерпання вищевказаних заходів лікування та збереження урологічних симптомів, особливо нетримання. Їх можна використовувати після детальної консультації (бажано у уротерапевта або постачальника медичних засобів): Шаблони, краплеуловлювачі, пелюшки, презервативи, пісуари, клейкі системи (в наявності для чоловіків).

D.9 Нейрогенні порушення функції кишечника

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна кишкова дисфункція (nDFS) виникає у 39 % - 73 % людей з РС (Preziosi та співавт., 2018) і іноді призводить до значних функціональних порушень (Aguilar-Zafra та співавт., 2020). nDFS проявляється як хронічний запор або нетримання калу. Нерідко обидва симптоми виникають разом, майже завжди разом із нейрогенною дисфункцією нижніх сечових шляхів (наприклад, Preziosi та Emmanuel 2009).

Хронічний запор характеризується утрудненим випорожненням протягом щонайменше трьох місяців плюс два з наступних симптомів: менше трьох випорожнень на тиждень; Здебільшого твердий стілець, напруження при дефекації, відчуття неповного випорожнення, потреба в ручній підтримці. Функціональні розлади є причиною або посилюють симптоми

вегетативної нервової системи, зневоднення, відсутність фізичних вправ і прийом деяких ліків (включаючи антихолінергічні засоби, опіоїди).

Відповідно до ВООЗ, нетримання калу визначається як повторне неконтрольоване витікання калу. При важких запорах з великою кількістю калу в дистальному відділі ободової і прямої кишки можливе постійне рефлекторне розслаблення внутрішнього сфінктера прямої кишки з нетриманням сечі при переповненні.

При хронічних запорах існує ризик вторинного ураження

(гемороїдальні кровотечі, дивертикуліт, ректоцеле). Можливими наслідками є біль, сором і розчарування, депресія та соціальне відсторонення, зниження якості життя, порушення статевого життя та, у випадку нетримання сечі, підвищені вимоги до догляду та підвищений ризик пролежнів (наприклад, Dibley та співавт., 2017).

Необхідна діагностика

Про кишкову дисфункцію потрібно активно розпитувати, оскільки це один з найбільш часто приховуваних симптомів: Частота, природа або причина дефекації, інші кишкові захворювання (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт), попередні терапії/операції, біль, метеоризм тощо. Особливе клінічне значення мають тонус сфінктера, анальний рефлекс і кашльовий рефлекс. В окремих випадках можуть знадобитися нейрофізіологічні обстеження (ЕМГ сфінктера, бульбокавернозний рефлекс, пудендальний SSEP і пудендальний НЛГ) та інші спеціалісти (гастроентерологія, проктологія).

Цілі терапії

нормалізація частоти дефекації, досягнення континентності; Уникнення ускладнень: (під)ілеус, пролежень; підвищення якості життя.

Терапія

Існує ще мало доказів із досліджень щодо лікування дисфункції кишечника, пов'язаної з РС (Coggrave та співавт., 2014). Це стосується, зокрема, змін у дієті, фізіотерапії, включаючи тренування тазового дна, електростимуляції, різних ліків (переважно поза зареєстрованими показаннями) та допоміжних засобів (включаючи анальні тампони). Навпаки, масаж товстої кишки, рефлексотерапія стоп, кишкові іригаційні системи (трансанальне зрошення) і черезшкірна стимуляція заднього великогомілкового нерва (PPTNS) вивчалися в різних дослідженнях і були визнані ефективними на основі переважно слабких доказів.

В медикаментозна терапія існує ризик, що вони – напр. при занадто високих дозах під час лікування запору - погіршує одночасне нетримання сечі. Згадані варіанти лікування ґрунтуються на багаторічному практичному досвіді лікування нейрогенної кишкової дисфункції у сенсі

експертний висновок (наприклад, Feneberg 2005) і - разом із результатами вищезазначеного Дослідження - підсумовані нижче:

Рекомендація D35 (Консенсус): У разі нейрогенної кишкової дисфункції слід розглянути такі заходи (сильні сторони рекомендацій у таблиці: A = мета; B = слід; 0 = може).

	Немедикаментозні методи лікування	Медикаментозна терапія
При запорах	Достатня кількість рідини (1,5-2 л на добу) (A), при необхідності додатковий фруктовий сік (B). Змішана дієта з високим вмістом клітковини (B). ЛФК, лікувальна фізкультура, стійки стоячи, силові тренажери для ніг (A). Тренування тазового дна, масаж товстої кишки, біологічний зворотний зв'язок, рефлексотерапія стоп (0). При відсутності ефекту трансанальне зрошення (B); ручне очищення (B), підйом/опускання входів (0).	Для твердого стільця: Лактулоза або макрогол (печера: надто м'який кал) (A). Гліцеринові супозиторії для спорожнення прямої кишки, при необхідності клізми (B), при необхідності стимулюючі проносні засоби кожні 3-4 дні (0). Ботулінічний токсин (B) для болючих спазмів сфінктера. Без антиспастиків (B). У разі сильного метеоризму: Диметикон (B).
При нетриманні	Індивідуальна зміна дієти, відсутність подразників, таких як кава, алкоголь і вугільна кислота, продукти, що стимулюють газоутворення або кишечник (B). Уникайте надто м'якого стільця (печера: Проносні засоби з одночасним запором) (A). цілеспрямована регулярна виписка, напр. трансанальне зрошення (B). Можливо, тренування тазового дна та/або електростимуляція (PPTNS) (B). За необхідності належне забезпечення допоміжними засобами: для пацієнтів, які можуть ходити, напр. внутрішньоанальні тампони (A).	Можливо, лоперамід після кожної діареї (печера: пізніше запор) або антихолінергічні засоби (наприклад, бутилскополамін, амітриптилін) (0).

Перевірено у 2022 р.

D.10 Порушення рухів очних яблук

Визначення та функціональне значення

Порушення рухів очних яблук включають розлади окорухової функції внаслідок парезу м'язів ока (особливо відвідного та окорухового нервів), між'ядерну офтальмоплегію (INO) та різні форми ністагму, зокрема ністагм підйому/внизу та ністагм фіксації маятника (FPN). Ці симптоми призводять до розмитості зору, двоїння та осцилопсії

порушення рівноваги. У разі ністагму, можливо, доведеться виявити вроджену причину, у разі парезу очних м'язів і т.д. очна міастенія. Більшість із цих симптомів також можуть виникати під час загострення РС (тоді в першу чергу лікування загострення: див. розділ А.2.), але частіше розвиваються лише в міру прогресування хвороби (Henze та співавт., 2018).

Необхідна діагностика

Клінічний огляд/окуляри Френзеля, при необхідності електроністагмографія

Цілі терапії

Зменшення розмитості зору, двоїння в очах, осцилопсії та порушень рівноваги.

Терапія

Це складається переважно з медикаментозне лікування, для чого немає вагомих доказів (Henze та співавт., 2018). Мемантин, габапентин і баклофен були досліджені при фіксаційному маятниковому ністагмі (Averbuch-Heller та співавт., 1997; Starck та співавт., 1997 та 2010; Bandini та співавт., 2010; Thurtell та співавт., 2010; Thurtell & Leigh 2010). У нещодавно опублікованому дослідженні мемантин (4x10 мг/день) і габапентин (4x300 мг/день, кожен з 9-денною фазою титрування) значно зменшили маятниковий ністагм і покращили деякі функції зору, але габапентин переносився краще (Nerrant та співавт., 2020). Баклофен також часто допомагає при ністагмі, що розвивається/слабшає (3 x 5 мг/добу) (Dieterich та співавт., 1991). Ботулінічний токсин А також неодноразово вводили в очні м'язи; відповідних побічних ефектів не повідомлялося (Helveston & Pogrebniak 1988; Leigh та співавт., 1992; Menon and Thaller 2002). Застосування амінопіридинів при ністагмі, що сповільнюється та оптимістично, ще не було систематично досліджено у пацієнтів з РС. Проте спроба лікування цих форм ністагму – незалежно від етіології – виглядає розумною (Kalla та співавт., 2011; Strupp та співавт., 2017).

Однак ефективність згаданих тут медикаментозних методів лікування часто обмежена, тому їх слід застосовувати, зокрема, у разі серйозних виснажливих симптомів - спочатку, однак, лише на пробній основі, напр. шість-вісім тижнів.

Лікування за допомогою призм також було запропоновано для погіршення ністагму, незалежно від його етіології (Thurtell & Leigh 2010). Пацієнти з між'ядерною офтальмоплегією та часто вираженим зміщенням очей рідко повідомляють про двоїння в очах. Тоді терапія не потрібна. У разі двоїння в очах може бути корисним щодня закривати одне око або використовувати призму. Коригувальні операції можуть мати сенс лише у випадку фіксованих несумісностей.

Рекомендація D36 (сильний консенсус): У разі набутого (маятникового) ністагму можна пробно використовувати габапентин (900-1200 мг/добу) і мепантин (40-60 мг/добу), при оптимістичному/слабшому ністагмі бажано баклофен (3 x 5 мг/добу). г), якщо необхідно, також 4-амінопіридин (2 x 10 мг).⁴⁵ Відповідну терапію слід перевірити через шість-вісім тижнів і припинити, якщо немає ефекту. Якщо ефекту немає, можна також розглянути питання про подачу призми.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація D37 (Консенсус): У разі тривожного двоїння в очах слід спробувати терапію, прикривши одне око щоденним обертанням або за допомогою призми.

Перевірено у 2022 р.

D.11 Біль

Визначення симптому та функціональне значення

Біль і сенсорні розлади є поширеними симптомами РС із поширеністю до 80 % (Foley та співавт., 2013). Однак епідеміологічні дані значно різняться, оскільки опубліковані дослідження зазвичай зосереджуються на визначеннях «біль» (наприклад, м'язово-скелетний біль/невропатичний біль/будь-який біль) і «поширеність» (тривалість і час болю, наприклад поточний/завжди/завжди) і у виборі пацієнтів (наприклад, моноцентричний проти мультицентричного; прогресування, тяжкість і тривалість РС) часто показують дуже чіткі відмінності.

етіологічний необхідно розрізнити ноцицептивний і невропатичний біль при РС (Truini та співавт., 2013). *Клініко-феноменологічний* біль і сенсорні розлади при РС можна виділити в (O'Connor та співавт., 2008; Pöhlmann та Feneberg 2008):

- Центральний невропатичний біль або аномальні відчуття, безперервні або періодичні, причиною яких є, перш за все, основне захворювання (ураження соматосенсорної системи), напр. біль у кінцівках, невралгія трійчастого нерва, симптом Лермітта, біль при русі очей при невриті зорового нерва

⁴⁵ Застосування поза зареєстрованими показаннями

- Біль опорно-рухового апарату, який вважається або первинним (наприклад, спастичність, болісні тонічні спазми), або переважно вторинним або реактивним (наприклад, біль у спині).
- Біль з етіологічно неясним зв'язком (наприклад, розлади головного болю)
- Біль як побічний ефект імуномодуючої терапії при РС

Біль є більш поширеним (Jones та співавт., 2008) і сильнішим (Svendsen та співавт., 2003) у людей з РС порівняно з популяцією без РС. На момент першого діагнозу РС точкова поширеність болю (будь-якого типу) вже становить приблизно 20 % (O'Connor та співавт., 2008). Тривалість, тяжкість і перебіг РС (вищий EDSS і хронічно прогресуючі форми) є ймовірними факторами ризику виникнення болю (Solaro та співавт., 2004). Поширеність нейропатичного болю є досить низькою на початку захворювання і пов'язана не лише з EDSS, але й із тяжкістю втоми та депресивних симптомів (Heitmann та співавт., 2016; Heitmann та співавт., 2020).

Біль при РС має значний негативний вплив на якість життя (Svendsen та співавт., 2005). Крім того, існує потреба надолужити терапевтичне лікування – біль або сенсорний дискомфорт при РС часто ігноруються лікарями або не лікуються належним чином (Svendsen та співавт., 2005; Flachenecker та співавт., 2008).

Нейропатичний біль дуже поширений при РСОНМ (Ayzenberg та співавт., 2021; Fujihara та співавт., 2021) і іноді є провідним симптомом, який дозволяє клінічно диференціювати РСОНМ від РС.

Необхідна діагностика

Інструменти анамнезу, скринінгу та оцінки для реєстрації хронічного болю, напр. *Короткий опис болю* (BPI), *Візуальна аналогова шкала* (VAS), *PainDETECT* (Gürkan та Gurkan 2018).

Цілі терапії

Полегшення болю або неприємних сенсорних розладів, покращення якості життя, а також участь і дотримання терапії.

Терапія

Дослідження, які чітко вивчають лікування болю при РС і відповідають сучасним вимогам до контрольованих рандомізованих досліджень, недоступні. Однак невеликі більш ранні дослідження дозволяють зробити висновок, що терапія болю при РС може ґрунтуватися на рекомендаціях щодо терапії болю в цілому (Solaro та співавт., 2010).

Рекомендація D38 (сильний консенсус): Тому при лікуванні болю при РС слід керуватися Стадійною схемою лікування болю ВООЗ, *Національною клінічною настановою «Неспецифічний біль у попереку»*⁴⁶ та методичними рекомендаціями Німецького товариства неврології *«Діагностика та неінтервенційна терапія хронічного невропатичного болю»*⁴⁷.
Перевірено у 2022 р.

Однак переносимість препаратів, які часто використовуються для терапії нейропатичного болю, у хворих на розсіяний склероз часто буває гіршою. Блокатори натрієвих каналів (особливо карбамазепін) мають дуже вузький терапевтичний діапазон при РС. Таким чином, навіть низькі дози можуть призвести до погіршення неврологічних функцій, яке навіть можна прийняти за напад (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005).

Невралгія трійчастого нерва, яка часто зустрічається при РС (Houshi et al. 2022), відрізняється від класичної невралгії трійчастого нерва згідно з чинною класифікацією IHS як вторинна невралгія трійчастого нерва; однак терапевтичні можливості по суті однакові (див. також розділ D.15. «Пароксизмальні симптоми» цієї настанови).

Терапія болю, пов'язаного зі спастичністю, є особливим випадком, оскільки у великих і методологічно високоякісних дослідженнях терапії спастичності біль часто розглядався як вторинна кінцева точка, і ефективність могла бути продемонстрована. Також було доведено ефективність канабіноїдів, особливо при спастичності, і дані про первинний вплив на нейропатичний біль все ще неясні (Filippini et al. 2022).

Рекомендація D39 (сильний консенсус): Терапія болю, пов'язаного зі спастичною хворобою, при розсіяному склерозі повинна ґрунтуватися на рекомендаціях щодо лікування спастичності, наведених у цій настанові.
Перевірено у 2022 р.

Головний біль, особливо мігрень, ймовірно, частіше виникає при РС (Gebhardt et al. 2022), іноді також в результаті імунотерапії (Pereira et al. 2022). Однак лікування головного болю у пацієнтів з РС суттєво не відрізняється від загального лікування головного болю (Husain et al. 2018).

⁴⁶ Німецька медична асоціація et al. 2017

⁴⁷ Schlereth et al. 2019

Рекомендація D40 (сильний консенсус): Терапія головного болю при РС (невідкладна терапія та профілактика) має ґрунтуватися на методичних рекомендаціях Німецького товариства неврології «Лікування нападів мігрені та профілактика мігрені»⁴⁸ та «Терапія епізодичного та хронічного головного болю напруги та інших хронічних щоденних головних болів»⁴⁹.
Перевірено у 2022 р.

Немедикаментозні методи лікування також багато в чому впливають на симптом болю при РС (Hadoush et al. 2022) і тому повинні бути частиною терапевтичного підходу.

D.12 Дизартрія/дизартрофонія

Визначення та функціональне значення

Дизартрія (порушення артикуляції внаслідок парезу та порушення координації мовних м'язів) або дизартрофонія (додаткове порушення функціональних систем дихання, резонансу та фонації, необхідних для мовлення) призводять до часто вираженого порушення здатності до спілкування - аж до нерозбірливості і тим самим значна обмеженість психосоціальних контактів. Слід розрізняти пароксизмальну дизартрію (див. розділ D.15. «Пароксизмальні симптоми» цієї настанови).

Необхідна діагностика

Для цього проводиться логопедичне та, за необхідності, фоніатричне обстеження відповідно до методичних рекомендацій «Нейрогенні порушення мовлення (дизартрія)» Німецького товариства неврології (Ackermann та співавт., 2018): Визначення індивідуального профілю та тяжкості мовленнєвого розладу, а також ступеня потреби та можливості лікування, анамнезу, огляду рухових процесів при говорінні, слухової оцінки усного висловлювання.

Цілі терапії

Краще розуміння та комунікативні навички, уникнення соціальної ізоляції.

Терапія

Приходять зокрема

- лікувальні вправи

⁴⁸ Diener et al. 2018

⁴⁹ Straube et al. 2014

- Стратегія компенсації
- постачання засобів зв'язку (включаючи засоби електронного зв'язку - з відповідними когнітивними здібностями)
- - рідше - медикаментозні та хірургічні заходи.

Рекомендація D41 (сильний консенсус): Логопедична діагностика та індивідуальна терапія повинні проводитися відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології «Нейрогенні порушення мовлення (дизартрія)⁵⁰.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендації щодо індивідуальної терапії на основі доказів наразі неможливі через відсутність досліджень. Однак у нещодавно опублікованому рандомізованому контрольованому дослідженні 44 пацієнти з РС з гіпофонією лікувалися або за допомогою програми Лі-Сільверман (група 1, LSVT-LOUD®, див. також методичні рекомендації Німецького товариства неврології «Ідіопатичний паркінсонізм» (Deuschl та співавт., 2016)), або за допомогою традиційної терапії (група 2), кожна з яких включала чотири сеанси по 45 хв. на тиждень протягом чотирьох тижнів. Під час останнього контрольного обстеження через 15 місяців після закінчення терапії в групі 1 порівняно з групою 2 були досягнуті значно кращі результати в говорінні (монологи), а також у вокалізації та побудові речень. 43,7 % групи 1 і 10 % групи 2 досягли повного відновлення сили голосу (Crispiatico et al. 2022).

Рекомендація D42 («більшість згодні»): Якщо гіпофонія є поширеною, тренування голосу за Лі-Сільверманом можна розглядати як терапевтичне лікування відповідно до сучасних рекомендацій при ідіопатичній хворобі Паркінсона.

Оновлено у 2022 р.

Існує мало даних щодо медикаментозної терапії фампридином (2 x 10 мг/добу): У неплацебо-контрольованому відкритому дослідженні (n = 50) вільне володіння словом покращилося у 40 % пацієнтів (у тому числі без покращення параметрів ходи) (Magnin et al. 2015), а також покращилися комунікативні навички у трьох осіб з важкою дизартрією, пов'язаною з РС (Schmidt et al. 2013).

Через велике значення дизартрії для якості життя хворих на РС завжди показана спроба терапії.

⁵⁰ Ackermann et al. 2018

Рекомендація D43 (сильний консенсус): У випадках вираженої дизартрії та недостатнього покращення за допомогою логопедичної терапії можна розглянути спробу лікування фампридином⁵¹.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D44 (Консенсус): Якщо адекватна комунікація не може бути досягнута за допомогою лікувальної фізкультури та медикаментозної терапії, слід надати допоміжні засоби комунікації, в тому числі електронні (з інтенсивним інструктажем щодо їх використання).

Перевірено у 2022 р.

D.13 Дисфагія

Визначення та функціональне значення

Нейрогенна дисфагія переважно вражає оральну та/або глоткову фазу процесу ковтання. Серйозними ускладненнями є зневоднення, недоїдання, аспірація з потенційно небезпечною для життя аспіраційною пневмонією, іноді також після «тихої» аспірації через зниження чутливості глотки (відсутність рефлексорного кашлю), а також втрата задоволення від їжі та пиття, соціальна ізоляція, погіршення самозабезпечення та якості життя. Поширеність зростає зі збільшенням EDSS і тривалості захворювання і особливо висока при ураженнях стовбура мозку (Solaro et al. 2013; Alali et al. 2018).

Необхідна діагностика

Легка дисфагія часто залишається непоміченою хворими. Тому вони зазвичай повідомляють про перші труднощі з ковтанням лише тоді, коли дисфагія прогресує, і про ці симптоми потрібно активно запитувати (Printza et al. 2020): Ковтання, гіперсаливація, регургітація в носі, «вологий» голос після ковтання, повторна потреба ковтати для спорожнення глотки, зміна положення голови при ковтанні, застрягання їжі в горлі та горлі, напади кашлю та задухи під час їжі, зменшення кількості їжі чи пиття. прийом, попередні епізоди лихоманки або пневмонії. За наявності таких симптомів розпочинається встановлення логопедичного діагнозу відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології «Нейрогенна дисфагія» (зокрема, клінічне обстеження,

⁵¹ Застосування поза зареєстрованими показаннями

тест на ковтання води, відеофаринголарингоскопія/гнучке ендоскопічне дослідження ковтання (ГЕДК), інші за необхідності) (Dziawas та співавт., 2020).

Рекомендація D45 (сильний консенсус): Особливо при збільшенні EDSS, згадані симптоми дисфагії повинні бути індивідуально та активно опитані. Якщо відповідь ствердна, слід провести діагностику дисфагії (логопедична терапія, ГЕДК) відповідно до методичних рекомендацій «Нейрогенна дисфагія»⁵² Німецького товариства неврології.
Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Покращення функції ковтання, достатнє споживання їжі та рідини, уникнення аспірації та аспіраційної пневмонії, забезпечення дихальних шляхів. Крім того, покращення соціальної інтеграції та якості життя шляхом відновлення задоволення від їжі та пиття.

Терапія

Незважаючи на обмеженість специфічних для РС доказів, лікування функціональними вправами та поведінкові інструкції (вертикальне положення, не відволікатися, не розмовляти одночасно, повільно їсти та пити тощо), а також надання допоміжних засобів (наприклад, відповідних столових приборів та посуду для пиття) та використання відповідних форм їжі, особливо щодо консистенції їжі та рідини, є важливими складовими терапії ковтання.

У резистентних до терапії випадках застосовують назоентеральний та черезшкірний шлунковий/підшлунковий зонд, а також - як крайній захід - трахеотомію з блокуванням трахеї канюлею.

Рекомендація D46 (Консенсус): Якщо підтверджено дисфагію, слід проводити терапію дисфагії відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології «Нейрогенна дисфагія»⁵³.
Перевірено у 2022 р.

Медикаментозні втручання, а також методи електростимуляції також були досліджені. У відкритому неконтрольованому дослідженні 14 пацієнтів з РС з тяжкою дисфагією рідкої та твердої їжі ін'єкції ботулотоксину А в щитоподібний м'яз (bds. cricopharyngeus) - після безуспішної функціональної терапії ковтання - повністю усунули дисфагію у 10 пацієнтів і покращили її у решти. Усі пацієнти змогли

⁵² Dziawas et al. 2020

⁵³ Dziawas et al. 2020

знову самостійно ковтати після цієї терапії - в середньому протягом 18 тижнів (Restivo et al., 2011). Також у контрольованому пілотному дослідженні 14 з 14 пацієнтів з тяжкою дисфагією рідкої та твердої їжі досягли покращення дисфагії протягом приблизно чотирьох тижнів за допомогою електростимуляції глотки, яке було відтворено шляхом повторення терапії (Restivo et al., 2013). У неконтрольованому дослідженні за участю 25 пацієнтів з РС дисфагія також значно зменшилася у 15 пацієнтів після електростимуляції.

Рекомендація D47 (Консенсус): Якщо ефект недостатній, електростимуляція м'язів глотки або, у важких випадках, спроба терапії ботулотоксином A⁵⁴ у щитоподібний м'яз (bds. cricopharyngeus).
Перевірено у 2022 р. р.

покращився (Bogaardt et al., 2009).

D.14 Депресія

Визначення та функціональне значення

Визначення депресивних розладів при РС відповідає даному *Національній рекомендації щодо лікування уніполярної депресії* (Рекомендації S3) (Німецька медична асоціація et al., 2022 р.). Депресивні розлади зазвичай значно погіршують якість життя. Особливу увагу слід звернути на підвищений ризик суїциду на початку захворювання (встановлення діагнозу), коли все більше обмежується мобільність, коли подолання хвороби є неадекватним і коли спостерігається виражене заперечення хвороби.

Імовірність важкої депресії під час захворювання становить до 60 % (Solaro et al., 2018), біполярні розлади зустрічаються набагато рідше (Joseph et al., 2021). Депресивні розлади також негативно впливають на ймовірність виживання, в тому числі через самогубство (Marrie et al., 2018) та судинні події (Palladino et al., 2021). Питання про те, чи пов'язаний розсіяний склероз з підвищеним ризиком суїциду порівняно із загальною популяцією, залишається дискусійним (Kalson-Ray et al., 2017; Erlangsen et al., 2020).

Необхідна діагностика

Депресію діагностують відповідно до DSM-IV та МКХ-10 або МКХ-11 (Національна клінічна настанова з охорони здоров'я «Уніполярна депресія» (Bundesärztekammer et al., 2022)). Їх

⁵⁴ Застосування поза зареєстрованими показаннями

тяжкість можна оцінити за допомогою МКХ-10/11, а також різних шкал, наприклад, шкали Гамільтона (Hamilton et al. 1960; Raimo et al. 2015), опитувальника депресії Бека (Moran & Mohr) або новіших шкал, таких як шкала оцінки депресії при розсіяному склерозі (Palm et al. 2018).

Рекомендація D48 (сильний консенсус): У диференціальній діагностиці розладу адаптації та втому, пов'язану з РС, слід диференціювати від депресивного розладу.
Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D49 (Консенсус): У разі депресивних розладів лікування слід проводити відповідно до рекомендацій Настанови S3/Національної клінічної настанови охорони здоров'я «Уніполярна депресія»⁵⁵.
Перевірено у 2022 р.

Цілі терапії

Зменшення страждань і відновлення якості життя. Уникнення соціальної замкнутості, зниження захворюваності та смертності.

Терапія

Варіанти лікування депресії у пацієнтів з РС принципово не відрізняються від лікування первинної депресії. В основному вони включають

- Консультації та підтримуючі бесіди
- Медикаментозна терапія
- поведінкові та психотерапевтичні підходи (національна настанова з догляду *Однополярна депресія* (Німецька медична асоціація et al., 2022 р.)
- Спорт та визначені фізичні вправи

Консультавання та підтримуючі бесіди можуть проводити працівники груп взаємодопомоги при депресії низького рівня – у сенсі низькопорогових пропозицій. Для помірної та важкої депресії слід розпочати спеціальне психіатричне/психологічне лікування відповідно до рекомендацій Національної настанови щодо догляду. *Однополярна депресія* (Німецька медична асоціація et al. 2022 р.).

⁵⁵ <https://www.leitlinien.de/themen/depression>

Ці рекомендації підтверджуються нещодавнім оглядом ефективності терапевтичних втручань у пацієнтів з РС та пацієнтів з депресивними розладами (Fiest et al. 2016). За відсутності доказів переваги окремих антидепресантів при РС, вибір антидепресанта може ґрунтуватися на супутніх симптомах, таких як безсоння, сексуальна дисфункція, невропатичний біль, дисфункція сечового міхура (НСДМ) (див. відповідні розділи цієї настанови) (Nathoo & Mackie, 2017).

Нещодавно були опубліковані подальші дослідження, зокрема щодо поведінкових та психотерапевтичних підходів, а також щодо різних форм визначеної терапії фізичними вправами та спорту для лікування депресії при РС, які підтверджують їх позитивний ефект. Що включає в себе

- Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ, також може бути запропонована по телефону або віртуально, наприклад, як DIGA), тренінг з усвідомленості (Carletto et al. 2017, Kiroopoulos et al. 2016; огляд у Han 2022).
- Спортивна діяльність/фізичні вправи (Dalgas et al. 2015; Dauwan et al. 2021); Пілатес (Fleming et al. 2021)
- В особливо важких випадках депресії також можна розглянути електросудомну терапію (ЕКТ) або лікування кетаміном при РС (Rasmussen & Keegan 2007; Messer & Haller 2017).

Рекомендація D50 (Консенсус): При лікуванні депресивного розладу при РС також можна рекомендувати регулярну ЛФК.

Перевірено у 2022 р.

Хоча причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням бета-інтерферонів та розвитком депресивного розладу є сумнівним (Alba Palé et al., 2017; Solaro et al., 2018), деякі дані, отримані від пацієнтів з депресією в анамнезі, свідчать про підвищений ризик розвитку депресії протягом перших шести місяців терапії інтерфероном-бета (Alba Palé et al., 2017).

У нещодавньому дослідженні ризику депресії у пацієнтів з РС, які отримують постійну імунотерапію, було виявлено, що пацієнти з РС, які отримують лікування інтерфероном, частіше страждають від депресії, ніж ті, хто отримує інші імунотерапевтичні препарати (особливо ритуксимаб), і частіше припиняють лікування інтерфероном або починають терапію антидепресантами (Longinetti et al., 2022).

D.15 Пароксизмальні розлади

Визначення та функціональне значення

Пароксизмальні симптоми проявляються короткочасними, від секунд до кількох хвилин, рідше тривалими, стереотипними, переважно больовими симптомами: Невралгія (в першу чергу невралгія трійчастого нерва (ТН)), парестезія, симптом Лермітта, тонічні судоми, дизартрія, міоклонус, феномен Утгофа et al. (Freiha et al. 2020). Вони або виникають спонтанно, або викликані сенсорними подразниками, рухом, зміною положення або гіпервентиляцією. Їх частота коливається від кількох до кількох сотень подій на день. Залежно від типу симптому спостерігаються функціональні порушення від незначних до значних.

Частота пароксизмальних симптомів під час РС становить до 17 % (Freiha et al. 2020), поширеність невралгії трійчастого нерва становить близько 3,5 % (Houshi et al. 2022). Приблизно у 1 % усіх пацієнтів з РС пароксизмальні симптоми є першим проявом (Bsteh et al. 2017). Пароксизмальні симптоми також поширені при РСОНМ, особливо больова пароксизмальна дистонія та сенсорні розлади (Lotan et al. 2020).

Необхідна діагностика

Точний анамнез та опис симптомів, клінічний огляд, при необхідності ЕЕГ, при необхідності щоденник.

Мета терапії

Зменшення або, якщо можливо, усунення симптому.

Терапія

Лікування пароксизмальних симптомів проводиться в першу чергу медикаментозний. Така терапія майже завжди необхідна, особливо у випадку невралгії трійчастого нерва, але часто не у випадку інших симптомів меншої тяжкості. Пацієнти повинні бути поінформовані про різницю з рецидивами. У разі виникнення рецидиву розсіяного склерозу, лікування гострого рецидиву є першочерговим лікуванням. У випадку феномену Утгофа часто ефективними є заходи охолодження, такі як холодні напої/ванни або охолоджуючий одяг (Stella et al. 2020).

Невралгія трійчастого нерва: Для лікування доступні карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, прегабалін, габапентин і топірамат. Фенітоїн швидко насичує внутрішньовенно при тяжкій невралгії трійчастого нерва, але в інших випадках його розглядають лише як препарат резерву, як і аналог простагландину E1 мізопростол (дослідницька група DMKG, 2003) та антиаритмічні препарати мексилетин і лідокаїн (Solaro & Messmer Uccelli, 2010).

Комбінована терапія також можлива і повинна бути вичерпана перед застосуванням. Краща ефективність карбамазепіну плюс ламотриджин у разі недостатнього ефекту лише карбамазепіну (КБЗ) вважається доведеною (Sindrup et al. 2002). У пацієнтів з тяжкими побічними ефектами від КБЗ комбінація прегабаліну та ламотриджину також виявилася успішною у п'яти з п'яти учасників невеликого відкритого дослідження (Solaro et al. 2018).

Рекомендація D51 (сильний консенсус): Терапія невралгії трійчастого нерва повинна включати карбамазепін або інші протисудомні препарати, спочатку як монотерапію, або в комбінації, якщо вона неефективна.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D52 (Консенсус): Якщо невралгія трійчастого нерва залишається рефрактерною до терапії, можна спробувати мізопростол або мексилетин.⁵⁶

Перевірено у 2022 р.

Пояснюючи потенційні побічні ефекти, слід зазначити, що карбамазепін може призвести до посилення вже існуючих симптомів РС (Ramsaransing et al. 2000). Невралгія трійчастого нерва та інші пароксизмальні симптоми можуть активуватися при одночасному прийомі фампридину (Birnbbaum et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Інвазивні методи лікування показані лише при рефрактерній до медикаментозного лікування невралгії трійчастого нерва. Хірургічні втручання включають черезшкірні процедури (термокоагуляція трійчастого нерва в ganglion gasseri, інстиляція гліцерину в порожнину Меккелі/гліцериновий ризоліз, балонна компресія), стереотаксична радіохірургія та мікрохірургічна ризотомія. Результати цих втручань у пацієнтів з РС гірші, ніж при ідіопатичній невралгії трійчастого нерва. У 50 % прооперованих протягом двох років спостерігався рецидив, що вимагав подальшого хірургічного втручання (Zakrzewska et al. 2018).

Рекомендація D53 (Консенсус): При резистентній до медикаментозного лікування невралгії трійчастого нерва можна розглянути можливість проведення черезшкірних хірургічних процедур або радіохірургії, а також мікросудинної декомпресії для забезпечення чіткого судинно-нервового контакту.

⁵⁶ в обох випадках застосування поза зареєстрованими показаннями

Перевірено у 2022 р.

Інші пароксизмальні симптоми

На сьогоднішній день було опубліковано лише декілька, виключно відкритих, неконтрольованих досліджень, присвячених різним больовим пароксизмальним симптомам. У них було показано, що карбамазепін (Espir et al. 1970), габапентин (Yetimalar et al. 2004), прегабалін (Solaro et al. 2009) і окскарбазепін (Solaro et al. 2007), а також мексилетин і лідокаїн (Sakurai et al. 1999) знижують частоту нападів та інтенсивність болю.

Дослідження виключно тонічних спазмів (пароксизмальна дистонія/напади стовбура мозку) відсутні. Як і при невралгії трійчастого нерва, зазвичай застосовують протиепілептичні препарати, включаючи карбамазепін і леветирацетам (Ciampi et al. 2017). Також повідомлялося про позитивні результати лікування ацетазоламідом (у тому числі Hsieh et al. 2013). Лікування пароксизмальної дизартрії карбамазепіном виявилось успішним (думка експертів); також повідомлялося про позитивні результати лікування ламотриджином і леветирацетамом (Valentino et al. 2011; Goodwin et al. 2016).

Рекомендація D54 (сильний консенсус): Вищезгадані антиконвульсанти також можна використовувати при інших пароксизмальних симптомах.

Перевірено у 2022 р.

D.16 Епілептичні напади

Визначення та функціональне значення

Епілептичні напади всіх типів трапляються при РС дещо частіше, ніж у загальній популяції.

(Calabrese 2018; Neuß et al. 2021), а також як початковий симптом захворювання та під час рецидиву РС. При диференціальній діагностиці необхідно диференціювати пароксизмальну симптоматику, особливо пароксизмальну дистонію. Що стосується діагностики та юридичних питань, див. методичні рекомендації S1 «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці» Німецького товариства неврології (Elger та співавт., 2017).

Цілі терапії

Якомога повніше позбавлення від нападів; Уникнення побічних реакцій, пов'язаних з терапією, таких як когнітивні розлади, збільшення ваги, седація, підвищений ризик падіння тощо.

Терапія

Якщо епілептичний напад виникає як частина загострення РС, терапії загострення метилпреднізолоном в/в здебільшого достатньо (Spatt et al. 2001; Jain et al. 2022). Окрім цього, немає жодних рекомендацій щодо специфічної терапії РС (думка експертів). Немає також спеціальних досліджень терапії епілепсії при РС. Тому терапія відповідає методичним рекомендаціям S1 «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці» (Elger та співавт., 2017) та методичним рекомендаціям S2k «Епістатус у дорослому віці» (Rosenow та співавт., 2020) Німецького товариства неврології.

Однак, зокрема, карбамазепін є проблематичним через відносно часті побічні ефекти, які можуть навіть імітувати загострення РС (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005). І навпаки, якщо існує ризик виникнення епілептичних нападів, застосування фампридину протипоказане, так само як і при нирковій недостатності (90 % ниркової елімінації). Судоми під впливом фампридину нерідко призводять до небезпечних для життя та посилення порушень (Zaman et al. 2022).

Рекомендація D55 (сильний консенсус): Лікування епілептичних нападів при РС повинно проводитися відповідно до методичних рекомендацій Німецького товариства неврології «Перший епілептичний напад та епілепсія у дорослому віці»⁵⁷ та «Епістатус у дорослому віці»⁵⁸. Однак слід уникати карбамазепіну, якщо це можливо.
Перевірено у 2022 р.

D.17 Мультимодальна реабілітація

Визначення та показання

Мультимодальна реабілітація спрямована на покращення участі у повсякденному житті, а не лише на покращення окремих симптомів. «Мультимодальний» означає одночасне застосування різних методів лікування в рамках курсу, що триває кілька тижнів: Фізіотерапія, ерготерапія, рухова та тренувальна терапія, логопедія, когнітивна та психологічна терапія, релаксаційна терапія, методи боротьби з хворобою, активізація терапевтичного догляду для сприяння повсякденним навичкам, навчання та інформації та інші, якщо це необхідно. Залежно від ступеня наявних порушень і цілей реабілітації, реабілітація відбувається амбулаторно або стаціонарно у відповідних реабілітаційних установах (Henze et al. 2018). Особливо з більш складними

⁵⁷ Elger et al. 2017

⁵⁸ Rosenow et al. 2020

Симптоматика та/або супутні захворювання, потреба у швидкій діагностиці та/або парентеральній/інтратекальній терапії, також можливе лікування в одній з клінік, що спеціалізуються на РС, де також проводяться мультимодальні функціональні терапії (комплексне лікування РС).

Необхідна діагностика

Структурована оцінка наявних порушень відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я (МКФ або Короткий базовий набір МКФ для РС) (Coenen et al. 2011) з використанням різних шкал, наприклад, індексу Бартел, показника функціональної незалежності (FIM), шкал на основі симптомів. Спільна (пацієнт, лікар) розробка індивідуально бажаних цілей терапії (див. нижче) як частина структурованого процесу (постановка цілей) (наприклад, Littooij et al. 2022).

Рекомендація D56 (Консенсус): Мультимодальна реабілітація завжди повинна бути спрямована на індивідуальні наявні порушення (інваліди) у розумінні ICF. Цілі терапії також повинні бути розроблені спільно пацієнтом і лікарем як частина структурованого процесу.

Оновлено у 2022 р.

Цілі терапії

Покращення або усунення порушень у повсякденній життєдіяльності (ПЖД), а також запобігання неминучим порушенням у ПЖД та участі у професійному і соціальному житті. Крім того, сприяння незалежності та особистої мобільності, збереження або покращення соціальної інтеграції (сім'ї, соціального середовища, роботи) та якості життя, а також зниження інтенсивності догляду.

Терапія

Стационарна або амбулаторна реабілітація, включаючи фізіотерапію протягом трьох-шести тижнів, значно перевершує терапію без реабілітаційних заходів щодо зниження інвалідності, психічної якості життя та мобільності, тоді як немає жодних змін на рівні симптомів. Ефект від терапії триває до дванадцяти місяців (Khan et al. 2008).

У нещодавньому контрольованому дослідженні було показано, що чотири тижні стаціонарної мультимодальної реабілітації можуть покращити пов'язану з хворобою якість життя пацієнтів з РС (EDSS $\leq$ 7,5) щонайменше на шість

місяців можна покращити; контрольною групою були люди з листа очікування (Boesen et al. 2018).

У систематичному огляді, опублікованому вперше в 2017 році, було оцінено 39 попередніх оглядів (Khan & Amatya 2017). Згідно з цим, існують «вагомні» докази для фізіотерапії з точки зору покращення діяльності та участі. Існують «помірні» докази щодо мультимодальної реабілітації з точки зору довгострокового покращення активності та участі, когнітивно-поведінкової терапії в лікуванні депресії, пов'язаної з РС, та структурованої інформації з точки зору підвищення рівня знань про людей з РС. Були знайдені «обмежені» докази психологічної терапії та лікування окремих симптомів для покращення результатів. У попередньому огляді, проведеному цією робочою групою, були не тільки чіткі ознаки швидкого збільшення активності та участі через стаціонарну реабілітацію, яка тривала кілька тижнів, але й довгострокові покращення якості життя завдяки довгостроковим програмам (Khan et al. 2011).

Автори огляду, не включеного Khan und Amatya (2017) (Haselkorn et al. 2015), а також іншого огляду 2019 року (Amatya et al. 2019) дійшли подібних висновків. Нещодавно опублікований аналіз 72 оглядів із висновками приблизно 90 000 пацієнтів з РС також дав «переконливі докази» ефективності мультидисциплінарної, когнітивної та фізичної терапії, фізіотерапії та ерготерапії (Momsen et al. 2022).

Проведення повноцінних досліджень ефективності мультимодальної реабілітації є складним через різні порушення у пацієнтів, різні програми лікування та методологічні проблеми (включаючи контрольні групи, «засліплення»). Тому формально докази ефективності реабілітації поки помірні. Проте опубліковані мета-аналізи все більше підтверджують позитивні ефекти мультимодальної реабілітації (див. вище). Окрім пацієнтів із рецидивуючими формами РС, пацієнти з прогресуючим перебігом також отримують користь (Freeman et al., 1997; Kidd & Thompson, 1997). Відповідні побічні ефекти/ускладнення не очікуються (висновок експерта). Після комплексної терапії, яка зазвичай триває від 2 до 3 тижнів (OPS 8-559, див. вище), зокрема, може покращитися мобільність, особливо у пацієнтів із EDSS між 6 і 8 (Ecker et al. 2013; Haupts et al. 2013).

Рекомендація D57 (сильний консенсус): Реабілітація повинна бути запропонована в таких ситуаціях:

- a. у випадку стійких, функціонально значущих порушень після рецидиву
- b. у разі загрози втрати важливих функцій та/або незалежності та/або значного посилення фізичних/психосоматичних дисфункцій під час перебігу захворювання.
- c. у разі неминучої втрати соціальної та/або професійної інтеграції
- d. у випадку функціонально обмежених осіб з метою подолання хвороби та психоосвіти
- e. у випадку важких інвалідів з чітко визначеними цілями терапії та необхідністю міждисциплінарного підходу.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D58 (Консенсус): Стаціонарну реабілітацію необхідно проводити пацієнтам із помірними та важкими порушеннями, особливо з обмеженою рухливістю.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D59 (Консенсус): Пацієнти, які все ще достатньо рухливі та мають незначні функціональні обмеження, повинні проходити регулярну функціональну терапію в амбулаторних умовах.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація D60 (сильний консенсус): Лікування в спеціалізованих клініках РС може проводитися, якщо складні симптоми та/або супутні захворювання вимагають швидкої діагностики та/або подальшого медичного втручання (напр. парентеральні/інтратекальні форми терапії) із супроводом інтенсивної мультимодальної терапії.

Перевірено у 2022 р.

D.18 Паліативна допомога

Визначення та вказівка

Європейська академія неврології (EAN) опублікувала вичерпні рекомендації щодо паліативної допомоги людям з РС (Solari et al. 2020).

Об'єктом паліативної медицини є активне, цілісне лікування пацієнтів із прогресуючим розповсюдженим розсіяним склерозом на стадії, коли причинне лікування більше не доступне, а контроль над симптомами та скаргами, що значно втрачають працездатність, психологічними, соціальними та духовними проблемами є першочерговим. Таким чином, паліативна допомога при розсіяному склерозі показана не лише в контексті процесу вмирання, але й тоді, коли кінець життя непередбачуваний (Basedow-Rajwich & Koehler 2015; Solari et al. 2020).

Більшість пацієнтів мають виражені та складні функціональні обмеження: спастичність і парез, дисфагія, дизартрія, сильний біль, депресія/відчай і значні соціальні обмеження та когнітивні порушення. Тому одного лише EDSS недостатньо для оцінки потреби в паліативній допомозі; скоріше, важливі додаткові інструменти для виявлення емоційних, психічних і духовних потреб (Strupp et al. 2016). Людям з важким РС також необхідно звернути увагу на очікуваний перебіг захворювання на ранній стадії, а потім регулярно, і завжди залучати сім'ю та опікунів (Körpe et al. 2019; Solari et al. 2020).

Паліативна допомога може надаватися амбулаторно або стаціонарно. На початку разом із зацікавленою особою та її родичами встановлюються реалістичні цілі лікування. Якщо є відповідні когнітивні дефіцити, рекомендується раннє індивідуальне документування відповідних волевиявлень (розпорядження пацієнта, директива про догляд, доручення про медичне обслуговування).

Необхідна діагностика

Це орієнтовано на симптоми, причому вирішальними є суб'єктивні деталі відповідної особи (наприклад, задишка, незважаючи на нормальний аналіз газів крові); при необхідності вимірювання якості життя.

Цілі терапії

Кожен з них орієнтований на симптом. Основною метою є досягнення найкращої якості життя пацієнтів та їхніх родин.

Терапія

Окремі симптоми РС можна лікувати відповідно до цих методичних рекомендацій Німецького товариства неврології. Однак ситуація з лікуванням часто ще складніша у випадку важких симптомів і наприкінці життя. Тому Європейські рекомендації щодо паліативної допомоги містять дещо інші та додаткові рекомендації щодо кількох симптомів (втома, біль, нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів)⁵⁹ дано. У лікуванні спастичності набіксомоли стоять на першому місці (наполеглива рекомендація), тоді як баклофен, тизанідин, ГАМК-ергічні препарати та інші канабіноїди рекомендуються лише як додаткове лікування (Solari et al. 2020).

Особливо щодо симптомів, неспецифічних для РС, напр. задишка, відсутність апетиту, нудота) також відноситься до рекомендацій Німецького товариства паліативної медицини (DGP) (Німецьке товариство паліативної медицини 2016 і 2020).

Рекомендація D61 (сильний консенсус): Паліативна допомога повинна надаватися відповідно до рекомендацій EAN щодо паліативної допомоги при РС⁶⁰ (включаючи лікування спастичності, втоми, болю та нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів). У разі незалежних від РС симптомів і психологічних, соціальних і духовних аспектів (включно з родичами) паліативна допомога при РС повинна відповідати вказівкам DGP⁶¹ наслідки. *Змінено у 2022 р.*

Лікування проходить у мультипрофесійній команді. До складу цієї команди входять - залежно від потреб - лікар загальної практики, фахівці з неврології/невропатології, урології, терапії болю, медперсонал, фахівці з фізіотерапії та ерготерапії, соціальної роботи, психолог/психотерапевт, логопед, пасторська підтримка та, за необхідності, групи самодопомоги. Крім того, необхідно залучати членів родини.

⁵⁹ Включаючи застосування поза зареєстрованими показаннями

⁶⁰ Solari et al. 2020

⁶¹ Німецьке товариство паліативної медицини 2020

Рисунок D1: Стандартизований контрольний список для запитів щодо симптомів

Симптом	Так/Ні	Терапія	Коментар
Обмеження рухливості / парези			
Спастичність/нічні спазми			
Атаксія/тремор			
Порушення дрібної моторики			
Порушення рівноваги			
Втома			
Порушення сну			
Феномен Утгофа			
Когнітивні розлади			
Депресія			
Порушення спорожнення сечового міхура			
Імперативні позиви до сечовипускання/нетримання			
Дисфункція кишечника			
Статева дисфункція			
Інші вегетативні розлади			
Порушення чутливості			
Біль/парестезії			
Порушення зору			
Окорухові розлади			
Дизартрія			
Дисфагія			
Епілептичні випадки			
Інші пароксизми			
Різне			

Е Супутні клінічні картини: РСОНМ, захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

Е.1 Розлади нейромієліту оптичного спектру (РСОНМ)

Е.1.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

Визначення та епідеміологія

Розлади зорового спектру нейромієліту (РСОНМ) з переважним ураженням зорового нерва, стовбура мозку та спинного мозку є одними з найважливіших Диференціальні діагнози РС, хоча вони зустрічаються набагато рідше (прибл. 1: 100 РСОНМ проти РС в Європі). У Німеччині хворіють від 1500 до 2000 осіб. Жінки хворіють набагато частіше, ніж чоловіки (приблизно 9: 1) (Jarius et al. 2012). Початок захворювання у віці від 30 до 40 років відбувається в середньому приблизно на десятиліття пізніше, ніж при РС; Однак перші прояви в дитинстві або в похилому віці трапляються. Щонайменше 90 % пацієнтів мають рецидивуючий перебіг (Jarius et al. 2012), причому очевидно монофазний курс, ймовірно, значною мірою пояснюється занадто коротким періодом спостереження. Хронічно прогресуючі форми є в кращому випадку рідкістю і завжди повинні викликати сумніви в правильності діагнозу.

Патогномонічними для РСОНМ є IgG аутоантитіла, спрямовані проти водного каналу аквапорину-4 (AQP4) на астроцитах. Залежно від використовуваних діагностичних критеріїв, аналізу та обстеженої когорти, антитіла AQP4-IgG можна виявити в сироватці приблизно у 80 % (Jarius et al. 2012; Waters et al. 2012; Jarius et al. 2020).

Останніми роками також були описані когорти негативних антитіл AQP4-IgG з клінічним або магнітно-резонансним «фенотипом РСОНМ», у яких аутоантитіла проти MOG (мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну) можуть бути виявлені в сироватці крові (див. розділ Е.2. «захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну»).

Перебіг і Прогноз

У когортних дослідженнях на рубежі тисячоліть повідомлялося про дуже важкі перебіги та високу смертність (особливо внаслідок висхідного цервікального мієліту) (Wingerchuk et al., 1999 та 2003). Однак ці дослідження датуються епохою до відкриття AQP4 IgG, який як біомаркер дозволяє як більш ранню діагностику і терапію, так і надійну діагностику і терапію,

а також надійну діагностику легкого перебігу.

Відповідно, повідомляється про значно нижчі показники смертності в останніх когортах (Jarius et al. 2012; Mealy et al. 2018). Що стосується стійкої втрати працездатності, середній показник EDSS 5,0 спостерігався в німецькій когорті, опублікованій у 2012 році після тривалості захворювання добрих шести років (Jarius et al. 2012).

Стійкий неврологічний дефіцит при РСОНМ є, по суті, результатом неповних рецидивів. На відміну від РС, інвалідність при РСОНМ, таким чином, тісно пов'язана з частотою рецидивів, тяжкістю та повною ремісією рецидиву (Palace et al. 2019). Після загострення можна припустити високий ризик рецидиву протягом першого року, особливо у хворих із серопозитивним AQP4-IgG (Weinshenker et al. 2006; Jarius et al. 2012), причому спалахи часто виникають кластерами. (Akaishi et al. 2019).

Класифікація, діагностика та диференціальна діагностика

РСОНМ слід розглядати, зокрема, якщо присутні такі симптоми та знахідки:

- Поперечний мієліт на великій відстані, що охоплює три або більше сегментів хребців (LETM: *поздовжній обширний поперечний мієліт*)
- Односторонній (або двосторонній) тяжкий неврит зорового нерва зі значною або повною втратою зору
- Дієнцефальний синдром з розладами свідомості; Симптоми стовбура мозку, особливо якщо блювоту та/або гикавку неможливо контролювати
- Погана відповідь/неповна ремісія загострення на глюкокортикоїдну пульс-терапію

Нейропатичний біль є поширеним і типовим.

Рекомендація E1 (сильний консенсус): Диференційно-діагностичне уточнення РСОНМ, крім МРТ черепа та спинного мозку, має включати пункцію спинномозкової рідини та серологічну діагностику антитіл.
Перевірено у 2022 р.

МРТ спинного мозку в гострій стадії мієліту, пов'язаного з РСОНМ, часто є набряклим, некротичним у центрі та часто показує часткове, більш центромедулярне поглинання контрастної речовини. Ураження розміром менше трьох сегментів тіла хребця в поздовжньому протязі не виключають РСОНМ. Після закінчення мієліту з'являється атрофія в тій же локалізації. Виявлення так званих яскравих плямистих

уражень на МРТ хребта, які зазвичай виявляються при AQP4-IgG-позитивній НСД (Clarke et al. 2021; Hyun et al. 2021), може бути корисним у диференціальній діагностиці.

МРТ головного мозку також може виявити ураження, характерні для РСОНМ, особливо в зорових нервах, стовбурі мозку або периепендимальних ділянках (Kim et al. 2015). Навіть МРТ із типовими для РС ураженнями не виключає наявності РСОНМ, хоча наявність ураження смуг, пальців Доусона, овоїдних уражень і перивентрикулярних уражень є досить рідкісними при РСОНМ і вказують на РС (Clarke et al. 2021). Однак кортикальні ураження не були описані в РСОНМ, а МРТ з високою роздільною здатністю не виявляє жодних центральних вен у ураженнях (Cortese et al. 2018). Так званий DIR (*подвійне відновлення інверсії*) особливо корисний для виявлення змін на великій відстані при невриті зорового нерва, пов'язаному з РСОНМ, який може поширюватися на хіазму. Виникнення нових уражень поза рецидивами («клінічно мовчазні» ураження спинного або головного мозку) рідко спостерігається при РСОНМ, але якщо їх виявити, це може бути показником підвищеного ризику рецидиву (Camera et al. 2021).

У спинномозковій рідині часто виявляють плеоцитоз (часто з ознаками нейтрофільних гранулоцитів), який зазвичай є помірним, але часто також може бути > 50 лейкоцитів/мкл. Специфічні для СМР олігоклональні смуги зустрічаються рідко або лише тимчасово (Jarius et al. 2010), а реакція MRZ рідко буває позитивною (Jarius et al. 2017).

Рутинне тестування на AQP4-IgG у кожному підозрюваному випадку хронічного запального захворювання ЦНС не має сенсу, оскільки це менш ризик хибнопозитивних результатів високий (Wingerchuk et al. 2015).

Рекомендація E2 (Консенсус): Тестування на AQP4-IgG слід проводити лише в клінічній констеляції, типовій для РСОНМ.

Перевірено у 2022 р.

Клітинний аналіз перевершує інші методи тестування (наприклад, ELISA) з точки зору чутливості та, перш за все, специфічності (Waters et al. 2012 та 2016). Тестування на AQP4-IgG у спинномозковій рідині не надає додаткової діагностичної інформації (Majed et al. 2016).

Рекомендація E3 (сильний консенсус): Під час тестування на AQP4-IgG слід використовувати клітинні методи.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E4 (сильний консенсус): Якщо результат тесту на AQP4-IgG є негативним і все ще є клінічна підозра або неясний діагноз, аналіз сироватки слід повторити в іншій лабораторії та/або за допомогою іншого методу клітинного дослідження та/або в іншій точці час. Також має бути проведено додаткове дослідження MOG-AK.

Змінено у 2022 р.

Зорові нерви, спинний мозок і стовбур головного мозку також є місцем схильності до запальних процесів у контексті захворювання, пов'язаного з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (див. розділ E.2. «захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну»), тому додаткове тестування цих антитіл має сенс у пацієнтів, у яких не можна виявити AQP4-IgG.

З одного боку, колагеноз є релевантною диференціальною діагностикою для РСОНМ без ознак AQP4-IgG. З іншого боку, часто є, принаймні лабораторні, але іноді також клінічні, збігаються з колагенозом у AQP4-IgG-позитивних РСОНМ (Pittock et al. 2008; Iyer et al. 2014).

Рекомендація E5 (сильний консенсус): При класифікації РСОНМ слід провести обстеження на наявність антинуклеарних антитіл (ANA, можливо з диференціацією; антитіла до дволанцюгової ДНК).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E6 (сильний консенсус): Діагноз РСОНМ має базуватися на критеріях IPND, опублікованих у 2015 році⁶² (Wingerchuk et al. 2015) та класифікація для РСОНМ з AQP4 IgG або РСОНМ без AQP4 IgG. Категорію *невідомий статус антитіл* слід уникати.

Перевірено у 2022 р.

⁶² див. рисунок E1

Рисунок Е1: Діагностичні критерії РСОНМ (Wingerchuk et al. 2015)

Діагностичні критерії РСОНМ з AQP4-IgG:

1. принаймні один із 6 основних симптомів (див. блок 1)
2. AQP4 IgG позитивний (Дослідження в клітинному аналізі (СВА))
3. Виключення диференціальних діагнозів

Діагностичні критерії РСОНМ без AQP4-IgG або з невідомим статусом антитіл:

1. принаймні два з 6 основних симптомів (див. нижче) в результаті одного або кількох рецидивів та всі троє такі умови:
 - принаймні один із основних симптомів неврит зорового нерва або мієліт на великій відстані або Синдром ареалопострема
 - Просторова дисемінація в МРТ (= принаймні дві локалізації основних симптомів)
 - Виконано додаткові критерії МРТ (див. нижче)
2. AQP4-IgG негативний або невідомий
3. Виключення *диференціальних діагнозів*

ОСНОВНІ СИМПТОМИ

- Неврит зорового нерва
- гострий мієліт
- синдром гострої зони пострема (гикавка або нудота і блювота без будь-якого іншого пояснення)
- гострий синдром стовбура мозку
- симптоматична нарколепсія або гострий дієнцефальний синдром із типовим для РСОНМ дієнцефальним МРТ-ураженням (периепендимальний 3-й вентрикуляр/таламус/гіпоталамус)
- симптоматичний церебральний синдром із типовим для РСОНМ церебральним МРТ-ураженням (конфлюентний підкірковий, периепендимальний бічний шлуночок, мозолисте тіло, кортикоспинальний шлях)

Додаткові критерії МРТ для РСОНМ без AQP4-IgG або з невідомим статусом антитіл

- Накопичений неврит зорового нерва: Зоровий нерв на МРТ принаймні на половині своєї довжини Т2-гіперінтенсивний або з КМ-записом, або із залученням хіазми, або на КРТ нічим не примітний або тільки неспецифічний. ураження
- Гострий мієліт: гострий мієліт, що поширюється щонайменше на три сегменти хребців (поздовжній екстенсивний поперечний мієліт (LETM)) або атрофія, що поширюється щонайменше на три сегменти хребців у стані після мієліту.
- Синдром ареалопостреми: Дорсальне ураження спинного мозку/остання ділянка
- Синдром стовбура мозку: периепендимальне ураження стовбура мозку 4. шлуночок

Міжнародна група з діагностики NMO (IPND) 2015

Під час встановлення діагнозу, крім статусу антитіл AQP4-IgG, дані МРТ головного мозку, зорових нервів і спинного мозку, характерні для РСОНМ, а також можливі попереджувальні сигнали (*червоні прапори*), в *проти* говорять про наявність РСОНМ. Ці попереджувальні ознаки особливо важливі перед діагностикою *РСОНМ без AQP4 IgG* занотовувати.

Попереджувальні сигнали, які вказують на можливу диференціальну діагностику (ДД) РСОНМ (Wingerchuk et al. 2015):

Червоні прапори Клініка та лабораторія:

- прогресуюче погіршення незалежно від рецидивів (ДД та інші РС)
- дуже швидкий початок симптомів рецидиву (менше чотирьох годин до максимуму: ДД, наприклад, ішемія хребта), стійке погіршення симптомів рецидиву протягом більше чотирьох тижнів (ДД, наприклад, саркоїдоз, пухлин)
- Частковий поперечний мієліт, особливо з позовжнім розширенням менше трьох сегментів тіл хребців (ДД та інші РС)

Червоні прапорці супутніх захворювань:

- Відомий саркоїдоз, пухлини, хронічні інфекції (наприклад, ВІЛ, сифіліс), захворювання колагену (наприклад, ВКВ, синдром Шегрена)

Червоні прапори в зображенні:

- Типові для РС ураження (напр *Пальці Доусона* або коркові ураження)
- менінгеальна контрастна речовина *aufnahme* (ДД, наприклад, саркоїдоз, менінгеоз)
- Поразки з незміненим поглинанням контрасту більше трьох місяців

Е.1.2 Зниження гостроти рецидивних атак хвороби

Терапія рецидивів РСОНМ в основному базується на терапевтичних принципах терапії рецидивів РС. Застосовують внутрішньовенне введення високих доз глюкокортикоїдів і процедури аферезу (Плазмаферез/Імунадсорбція). Існують переконливі докази того, що раннє лікування епізоду РСОНМ має вирішальне значення для відповіді на лікування; навіть кількаденна затримка знижує терапевтичну відповідь (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 і 2018).

Рекомендація E7 (сильний консенсус): Терапію загострення РСОНМ слід починати якомога швидше після початку загострення.

Перевірено у 2022 р.

Ефективність високодозової внутрішньовенної стероїдної терапії (1000 мг/добу метилпреднізолону протягом п'яти днів поспіль) була показана в кількох серіях випадків і когортних дослідженнях (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016). Дані про переваги пероральної фази звуження стероїдів відсутні. Однак, щоб запобігти рецидиву, звичайною практикою є фаза припинення перорального прийому.

Рекомендація E8 (сильний консенсус): Терапію високими дозами глюкокортикоїдів (1000 мг/добу метилпреднізолону протягом п'яти днів) слід використовувати як початкову терапію при загостренні РСОНМ.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E9 (Консенсус): За терапією високими дозами глюкокортикоїдів повинна наступити фаза скорочення перорального застосування.

Перевірено у 2022 р.

Аферезна терапія як *початкова терапія* особливо ефективний у хворих, які вже добре відреагували на плазмаферез/імунну адсорбцію під час ранніх загострень або які мають мієліт (Kleiter et al. 2016 і 2018).

Рекомендація E10 (Консенсус): Якщо є хороша відповідь на терапію аферезом при ранніх загостреннях, плазмаферез/імунну адсорбцію слід використовувати як першу терапію при загостренні. *Перевірено у 2022 р.*

Рекомендація E11 (Консенсус): У випадку мієліту як прояву РСОНМ плазмаферез/імунна адсорбція також може розглядатися як перша терапія рецидиву. *Перевірено у 2022 р.*

Аферезну терапію (плазмаферез або імунна адсорбція, п'ять-сім циклів) зазвичай проводять як терапію другої лінії у разі недостатнього поліпшення або подальшого погіршення неврологічної симптоматики. Ефективність процедур аферезу в лікуванні рецидивів РСОНМ була продемонстрована в ретроспективних серіях випадків і великих когортних дослідженнях (Bonnann et al. 2009, 2015 і 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 і 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018; Siritho et al. 2021). Наразі не було продемонстровано жодної переваги жодного з двох використаних методів аферезу (Kleiter et al. 2018). Ранній початок терапії аферезом асоціюється з кращою клінічною відповіддю; Затримка початку терапії лише на кілька днів може зменшити відповідь на терапію (Bonnann et al. 2018; Kleiter et al. 2016 і 2018; Demuth et al. 2022).

Рекомендація E12 (сильний консенсус): Якщо неврологічні симптоми не покращуються достатньо, слід провести другий цикл лікування (терапія аферезом). *без Підключіть перерву до першого циклу лікування. Перевірено у 2022 р.*

Дослідження 32 пацієнтів із РСОНМ із невритом зорового нерва показало, що швидка послідовна терапія стероїдами з наступним плазмаферезом є кращою, ніж лише глюкокортикоїдна терапія (Magana et al. 2011). Поруч з *послідовний Є* також міркування та дані пілотного дослідження розгортання *паралелі* Терапія стероїдами та плазмаферез (Bonnann et al. 2018; Songthammawat et al. 2020).

Рекомендація E13 (сильний консенсус): У разі клінічного погіршення слід додати терапію аферезом під час терапії стероїдами. *Змінено у 2022 р.*

Е.1.3 Тривала терапія

Е.1.3.1 Вибір методу лікування при РСОНМ

РСОНМ зазвичай асоціюється з повторними і часто важкими спалахами. Це може призвести до швидкого накопичення відповідної вади зі сліпотою та/або потреби в інвалідному візку незалежно від

Статус і титри антитіл (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016). Тому, окрім інтенсивної терапії рецидивів, дуже важливою є профілактика нових рецидивів (див. рис. E2). Монофазні перебіги рідко зустрічаються при РСОНМ, і існує ризик подальших спалахів, якщо діагностовано РСОНМ. Пацієнти з пізнім початком захворювання (*пізній початок* > 50 років і *дуже пізній початок* > 70 років) також можуть мати важкий перебіг (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020; Nakahara et al. 2021) і демонструвати гіршу ремісію після рецидивів (Kleiter et al. 2016) - це також стосується позитивних і негативних РСОНМ за AQP4-IgG (Demuth et al. 2022).

Рекомендація E14 (сильний консенсус): Оскільки РСОНМ зазвичай асоціюється з повторюваними і часто важкими спалахами, імунотерапію слід розпочинати після першого рецидиву, якщо позитивний AQP4-IgG РСОНМ був точно діагностований.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація E15 (сильний консенсус): При точному діагнозі серонегативний РСОНМ⁶³ чи варто починати імунотерапію.

Змінено у 2022 р.

Оскільки, залежно від імунотерапії, можна очікувати ефективну затримку до кількох місяців, на початковому етапі рекомендується пероральна терапія стероїдами.

Рекомендація E16 (Консенсус): Після встановлення діагнозу та початку імунотерапії, а також після нових епізодів захворювання та подальших змін у терапії слід призначати пероральні стероїди в дозах, що перекривають один одного, протягом трьох-шести місяців для запобігання подальшим епізодам (наприклад, преднізолон 20-30 мг/добу в перший місяць, 10-20 мг/добу в другий та третій місяці).

Перевірено у 2022 р.

До 2019 року рекомендації щодо лікування РСОНМ ґрунтувалися на проспективних та ретроспективних дослідженнях, експертних висновках та звітах про випадки захворювання і, як правило, включали AQP4 IgG-позитивних та AQP4 IgG-негативних пацієнтів. В останні 15 років, окрім азатиоприну та мікофенолату мофетилу (ММФ), все частіше застосовують моноклональне анти-CD20 антитіло ритуксимаб, тому існує також великий досвід його застосування в довготривалій терапії. Оцінки за критеріями

⁶³ відповідно до критеріїв IPND (Wingerchuk et al. 2015): AQP4-IgG та MOG-IgG негативні.

Загальнонімецький реєстр РСОНМ дослідницької групи зорового нейромієліту (NEMOS) продемонстрував позитивний вплив ритуксимабу та азатиоприну на Прогресування захворювання РСОНМ (Stellmann et al. 2017), а також дані для ММФ (Huang et al. 2018; Giovanelli et al. 2021; Wang et al. 2021c).

Крім того, існують серії випадків, ретроспективні дослідження та відкрите рандомізоване дослідження II фази (порівняльне дослідження з азатиоприном) щодо застосування моноклонального антитіла тоцилізумабу, спрямованого проти рецептора інтерлейкіну-6 (IL6R), у терапії рефрактерного або високоактивного РСОНМ (Araki et al. 2014; Zhang et al. 2020; Ringelstein et al. 2021), які продемонстрували зниження частоти рецидивів, завдяки чому тоцилізумаб останніми роками дедалі ширше застосовується при РСОНМ.

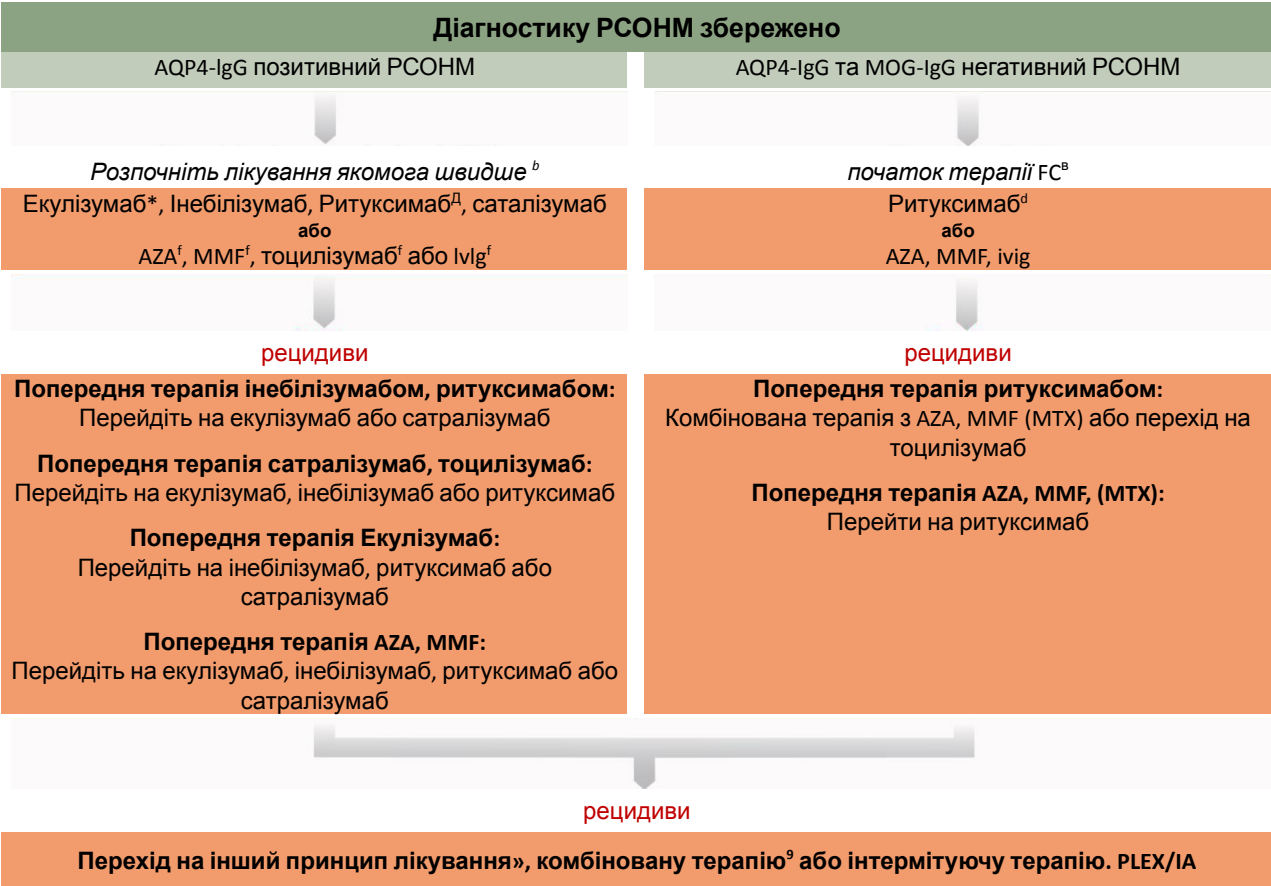
Однак усі ці терапії (ритуксимаб, азатиоприн, ММФ і тоцилізумаб) *поза зареєстрованими показаннями*, і немає даних рандомізованих подвійних сліпих досліджень цих препаратів для прямого порівняння їх ефективності.

У 2019/2020 рр. вперше були опубліковані результати чотирьох контрольованих рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових досліджень, в яких три нові моноклональні антитіла екулізумаб (інгібітор комплементу), інебілізумаб (MEDI-551; антитіло, що виснажує В-клітини, спрямоване проти CD-19) та сатралізумаб (SA 237; вдосконалене антитіло проти рецептора інтерлейкіну-6) порівнювали з плацебо в якості монотерапії або додаткової терапії до існуючої імуносупресії (див. Таблицю E1) (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Критерії включення та плани дослідження дещо відрізнялися (див. Таблицю E1), і на роботу набирали виключно або переважно AQP4-IgG-позитивних пацієнтів. У всіх дослідженнях пацієнти повинні були продемонструвати активність захворювання у вигляді рецидивів протягом двох років до включення в дослідження.

У всіх дослідженнях первинна кінцева точка була досягнута, і в Німеччині екулізумаб був схвалений у серпні 2019 року як перша терапія для лікування AQP4-IgG-позитивного РСОНМ з рецидивуючим перебігом захворювання (= з другого рецидиву) в якості моно- або додаткової терапії.

У червні 2021 року препарат сатралізумаб був схвалений ЕМА для лікування AQP4-IgG-позитивної РСОНМ у якості моно- або додаткової терапії у дітей віком від 12 років. У США та Японії інебілізумаб доступний як монотерапія для лікування AQP4-IgG-позитивних РСОНМ з 2020 та 2021 року відповідно, а в травні 2022 року інебілізумаб також був схвалений ЕМА для цієї мети. Обидва способи лікування можна використовувати, якщо діагноз встановлено після першого загострення.

Рисунок E2: Тривала терапія РСОНМ ^a



^a Лише екулізумаб, інебілізумаб та сатралізумаб мають дозвіл на продаж. Дотримуйтесь рекомендацій E17 та E18 при виборі терапії.

^b на початку або зміні імунотерапії пероральні стероїди перекриваються протягом 3-6 місяців (E16).

^c Початок терапії, особливо при початково тяжкому першому рецидиві (LETM, тяжкий ON)

^d Надавайте перевагу ритуксимабу, якщо хочете мати дітей.

^e Затверджено з другого напрямку

^f Продовжуйте, якщо стан пацієнта стабільний. У разі наявності супутніх захворювань або протипоказань до ритуксимабу / екулізумабу.

^g Ритуксимаб, сатралізумаб та екулізумаб можна додавати до класичних імуносупресантів (азатиоприн/ММФ) дані.

^h Існує мало досвіду багаторазової зміни терапії. Тому чітких рекомендацій щодо послідовності терапії надати неможливо.

Скорочення: AZA Азатиоприн, Іvlg внутрішньовенні імуноглобуліни, MMF мікофенолат мофетил, MTX метотрексат.

Прямих порівняльних досліджень між препаратами немає, а досвід застосування цих препаратів, особливо в терапії першої лінії, все ще обмежений. Мережевий мета-аналіз даних досліджень схвалення екулізумабу, сатралізумабу та інебілізумабу показав, що екулізумаб має найвищу ефективність у зниженні частоти рецидивів (Wingerchuk et al. 2021).

Виходячи з механізмів дії та даних досліджень, можна припустити, що тривалість до початку дії змінюється; це дуже швидко для екулізумабу, швидко для анти-CD19/20 терапії та дещо затримується для анти-IL6R терапії. З іншого боку, у разі імуносупресивної терапії азатіоприном латентний період дії може становити до шести місяців.

Довгостроковий досвід роботи з усіма новими препаратами з досліджень РСОНМ все ще обмежений, але дані відкритих розширених досліджень уже доступні (див. нижче).

Можливі додаткові ефекти на супутні аутоімунні захворювання, які часто виникають при РСОНМ, не були достатньо досліджені в дослідженнях. Для колагенових захворювань позитивний ефект, швидше за все, можна припустити від анти-CD20 терапії, оскільки для цього доступні дані ревматології. Так само майже немає даних про зміни терапії або послідовності терапії, особливо в контексті побічних ефектів або якщо один із методів лікування недостатньо ефективний. У дослідженнях схвалення екулізумабу та сатралізумабу додаткова імуносупресивна терапія не дала жодних ознак сильніших ефектів терапії.

Дані щодо лікування серонегативного РСОНМ обмежені, і досі не існує затвердженої терапії для цих пацієнтів.

Дослідження щодо використання ліків до та під час вагітності також обмежені (див. E.1.4.2).

Обсяг необхідних щеплень перед початком терапії чи лише під час терапії залежить, серед іншого, від залежності від активності захворювання та має вирішуватися індивідуально.

Рекомендація E17 (сильний консенсус): Під час вибору імунотерапії РСОНМ слід враховувати наступні фактори:

- Статус антитіл IgG AQP4
- Активність захворювання, включаючи тяжкість і ремісію попередніх рецидивів
- Можлива комбінація з іншими імунотерапіями/імуносупресантами

Змінено у 2022 р.

Рекомендація E18 (сильний консенсус): Інші фактори, які повинні бути включені при виборі методу лікування (в алфавітному порядку):

- Вік
- тип програми/відповідність
- супутні захворювання
- планування сім'ї
- Готовність до вакцинації/потреба у щепленнях
- багаторічний досвід
- бажання пацієнта
- соціально-економічні аспекти
- переносимість і побічні ефекти
- попередні терапії
- початок і тривалість дії
- механізм дії *Новинка 2018 року*

Рекомендація E19 (Консенсус): Пацієнти з РСОНМ, які мають стабільний перебіг захворювання та добре переносять терапію поза зареєстрованими показаннями, не повинні бути замінені.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E20 (сильний консенсус): Для терапії першої лінії AQP4-IgG-позитивного РСОНМ (в алфавітному порядку) екулізумаб⁶⁴, інебілізумаб, ритуксимаб⁶⁵ або можна використовувати сатралізумаб.
Змінено у 2022 р.

Що стосується РСОНМ, слід орієнтуватися на монотерапію моноклональними антитілами; не слід очікувати терапевтичного ефекту від комбінації з імунодепресантом. Однак така комбінація може бути корисною і необхідною при супутніх аутоімунних захворюваннях.

⁶⁴ з другого прискорення

⁶⁵ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Починаючи імунотерапію поза зареєстрованими показаннями, пацієнт повинен бути проінформований письмово про те, що використання цієї терапії не схвалено.

Рекомендація E21 (сильний консенсус): Чи можна розглянути терапію щодо побічних ефектів / непереносимість не продовжується, терапію слід змінити. Побічні ефекти, які призводять до зміни терапії, як правило, повинні зникнути до початку наступної терапії.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація E22 (сильний консенсус): У разі активності захворювання під час попередньої терапії терапію слід змінити, враховуючи індивідуальні фактори ризику (див. E17 та E18). При зміні терапії слід брати до уваги можливість додаткових терапевтичних ризиків через послідовну імунотерапію та включати її при кожному виборі методу лікування.

Змінено у 2022 р.

Рекомендація E23 (сильний консенсус): Для AQP4 IgG і MOG IgG⁶⁶-негативний РСОНМ

- слід лікувати ритуксимабом у разі важкого першого загострення⁶⁷ відбуватися.
- слід застосовувати у разі активності захворювання під час попереднього лікування азатиоприном⁶⁸ або мікофенолату мофетилу⁶⁸ перехід на ритуксимаб⁶⁸ відбуватися.
- Може використовуватися при активності захворювання з попередньою терапією ритуксимабом⁶⁸ комбінована терапія з класичним імунодепресантом⁶⁸ мати місце або перейти на тоцилізумаб⁶⁸ розглядатися.

Оновлено у 2022 р.

⁶⁶ див. E.2.2

⁶⁷ Застосування поза зареєстрованими показаннями

Е.1.3.2 Екулізумаб

Механізм дії та застосування

Екулізумаб — це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке зв'язується з людським білком комплементу C5 та інгібує кінцеву активацію комплементу. Екулізумаб спочатку був схвалений для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (ПНГ); Наступні схвалення були надані для атипичного гемолітико-уремічного синдрому (aHUS) і лікування резистентної до терапії генералізованої міастенії з позитивними антитілами до ацетилхолінового рецептора. Нарешті, у липні 2019 року екулізумаб використовувався для лікування AQP4 IgG-позитивного РСОНМ *рецидивуючий* перебігу захворювання (тобто від другого спалаху). Екулізумаб вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії, починаючи з 4-тижневої фази індукції (екулізумаб 900 мг один раз на тиждень), а потім підтримуючої фази (екулізумаб 1200 мг на 5-му тижні, а потім кожні 14 ± 2 дні). Премедикація не потрібна.

Ті, хто отримував лікування, повинні бути вакциновані проти менінгококів принаймні за два тижні до першої дози екулізумабу. Як альтернатива, напр. якщо необхідно негайно розпочати лікування (наприклад, після рецидиву), необхідно розпочати антибіотикопрофілактику та продовжувати її протягом двох тижнів після першої вакцинації.

Ефективність

Існують опубліковані дані відкритого дослідження фази II (Pittock et al. 2013) та плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження фази III (Pittock et al. 2018), які продемонстрували позитивний вплив на прогресування захворювання у пацієнтів з високоактивним, AQP4 IgG-позитивним РСОНМ.

У дослідженні III фази екулізумаб (2: 1 екулізумаб у порівнянні з плацебо), сліпий у AQP4-IgG-позитивних суб'єктів із принаймні двома рецидивами протягом останніх 12 місяців або трьома рецидивами протягом останніх 24 місяців ($n = 143$) з або без додаткової – попередньої існуючої – імунотерапії. 24 % пацієнтів не отримували додаткової імунотерапії, інші також мали різні імуносупресивні терапії (переважно азатіоприн, ММФ/пероральні стероїди). 32 % учасників раніше отримували лікування ритуксимабом (останнє лікування більше трьох місяців тому). Сліпа фаза тривала до 23 рецидивів (*Час до події-дизайн*), після чого йде фаза відкритого розширення. У сліпій фазі лікування екулізумабом призвело до значного зниження ризику рецидиву: Лише у трьох із 96 пацієнтів у групі екулізумабу (3 %, усі з супутньою імуносупресивною терапією) розвинувся загострення проти 20 із 47 (43 %) суб'єктів у групі плацебо ($p < 0,001$). Не було жодного випадку менінгококового сепсису (а

Воєнний обов'язок проти менінгококової інфекції). Один пацієнт, який отримував екулізумаб з азатіоприном, помер від емпієми легень.

Дані відкритого розширеного дослідження (медіана 133 тижні) показали постійну ефективність із таким самим профілем побічних ефектів (Placae et al. 2021; Wingerchuk et al. 2021). Підгрупа пацієнтів, які отримували екулізумаб як монотерапію (n=33), також залишалася стабільною (Pittock et al. 2022).

У дослідженні II фази після закінчення терапії екулізумабом у пацієнтів спостерігалось більше загострень (Pittock et al. 2013). Дані щодо завершення додаткової імуносупресивної терапії екулізумабом обмежені відкритим розширеним дослідженням і показали відсутність рецидивів активності захворювання у 44 (37 %) суб'єктів лікування, які завершили додаткову імуносупресивну терапію (Wingerchuk et al. 2021).

Побічні ефекти та ризики

Можуть виникнути гострі побічні ефекти інфузії, включаючи анафілаксію, але це рідко. Частим побічним ефектом є головний біль. У дослідженнях часто спостерігалися інфекції верхніх дихальних шляхів. Найважливішим ризиком є виникнення важких інфекцій, особливо інкапсульованих бактерій. В. *Neisseria meningitidis* і *Neisseria gonorrhoeae*. Повідомлялося про випадки серйозних або смертельних менінгококових і аспергілусних інфекцій при аГУС, ПНГ, а також при НМОСД під час лікування екулізумабом (Socie et al. 2019). Успішна вакцинація не виключає подальшого зараження менінгококовою інфекцією.

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Чіткі заяви щодо прийняття та дотримання можуть бути зроблені лише в обмеженій мірі. У дослідженні III фази 17 % (n = 16) пацієнтів, які отримували екулізумаб, і 6 % (n = 3) у групі плацебо (що відповідає 9,3 проти 5,6 осіб на 100 років терапії) достроково завершили дослідження. У відкритому продовженому дослідженні загалом 14 із 119 осіб припинили участь (Wingerchuk et al. 2021). Подальші аналізи дотримання терапії поза дослідженнями ще недоступні. Що стосується сприйняття терапії пацієнтами та лікуючими неврологами, важливу роль відіграють тривале введення препарату (інфузії кожні два тижні) та надзвичайно високі витрати на терапію (річна вартість терапії > 500 000 євро).

Е.1.3.3 Інабілізумаб

Механізм дії та застосування

Інебілізумаб — це гуманізоване моноклональне антитіло проти CD19, яке спрямоване на клітини CD19 і знищує їх.

Інебілізумаб спочатку вводять двічі внутрішньовенно з інтервалом у два тижні, а потім повторюють внутрішньовенно кожні шість місяців; доза становить 300 мг. Перед кожною інфузією необхідна премедикація (кортикостероїди, антигістамінні та протизапальні засоби), щоб мінімізувати побічні ефекти, пов'язані з інфузією. Через чотири тижні після індукції інебілізумабом спостерігається значне виснаження циркулюючих В-клітин у крові зі зниженням нижче 10 % від вихідного значення. Точний час до повного початку ефекту з точки зору запобігання рецидивам РСОНМ невідомий, згідно з даними дослідження, ефект має тенденцію до посилення протягом курсу лікування, оскільки рецидиви, як правило, виникали на початковій фазі (перші 12 місяців) лікування (Cree et al, 2019; Rensel et al., 2022).

Ефективність

Опубліковано дані плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження III фази (Cree et al., 2019) та його відкритого розширеного дослідження (Rensel et al., 2022), які показали стійкий позитивний вплив на перебіг захворювання у пацієнтів з AQP4-IgG-позитивним РСОНМ.

У дослідженні III фази 231 дорослий (3: 1 Рандомізування, Інебілізумаб: Було включено 175 пацієнтів, які отримували лікування, EDSS $\leq$ 8,0) з принаймні одним рецидивом за попередній рік або двома рецидивами за останні два роки перед початком дослідження. Більшість пацієнтів були серопозитивними за AQP4-IgG (n=213, 93 %). Інебілізумаб використовувався в дослідженні як суворотна монотерапія, при цьому більшість людей, які брали участь у дослідженні (приблизно 68 %), отримували попереднє імуносупресивне лікування. Спочатку всі пацієнти отримували пероральні стероїди (доза 20 мг/добу), які зменшували до 21 дня після першої інфузії. Спочатку сліпа фаза була запланована до появи 67 рецидивів (*Дизайн часу до події*), після чого йде фаза відкритого розширення. Однак через перевагу інебілізумабу фаза сліпого дослідження завершилася передчасно після 43 епізодів (до 197 днів), і потім усі учасники отримували інебілізумаб у відкритому дизайні.

При застосуванні інебілізумабу було значно менше рецидивів. Лише 21/174 (12 %) пацієнтів, які отримували інебілізумаб, мали напад у порівнянні з 22/56 (39 %) тих, хто отримував плацебо. Ефекти були більш вираженими, коли розглядалися лише пацієнти з AQP4-IgG: Рецидиви у 11 % у групі інебілізумабу проти 42 % у групі плацебо (Cree et al. 2019). Був також значний вплив на користь інебілізумабу на прогресування інвалідності

виміряно за допомогою EDSS (Marignier et al. 2021). Позитивний ефект терапії також зберігався у відкритому розширеному дослідженні (75 пацієнтів пройшли лікування, середня тривалість лікування – 4,5 року) (Rensel et al. 2022).

Побічні ефекти та ризики

Можуть виникнути гострі побічні ефекти інфузії (у рідкісних випадках важкі), які спостерігалися найчастіше під час першої інфузії. Крім того, інфекції а. Інфекції сечовивідних шляхів або бронхолегеневі інфекції з'являються як часті побічні ефекти, хоча вони не стали більш частими або більш серйозними під час тривалого спостереження (75 пацієнтів, які отримували лікування більше чотирьох років) (Rensel et al. 2022).

Опортуністичні інфекції або ПМЛ на сьогоднішній день не спостерігалися. Однак у базовому дослідженні було зареєстровано два випадки смерті: один пацієнт помер після першої та одноразової інфузії інєбілізумабу 300 мг у контексті рецидиву дихальної недостатності та пневмонії; у другого пацієнта на 9-й день після третьої дози інєбілізумабу з'явилися нові неврологічні симптоми та нове незрозуміле велике ураження головного мозку, яке неможливо було остаточно класифікувати. ПМЛ також розглядався в диференціальній діагностиці.

При лабораторних змінах часто спостерігалася лімфоцитопенія та гранулоцитопенія. Під час терапії дослідження, включаючи відкрите розширене дослідження, показало зниження рівня імуноглобулінів у сироватці крові; чіткого зв'язку з тяжкими інфекціями ще не спостерігалось (Rensel et al., 2022). Однак, завдяки механізму дії, довготривала терапія також пов'язана з Слід очікувати гіпогаммаглобулінемію, яка пов'язана з посиленням інфекцій і може потребувати заміни на імуноглобуліни.

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Поки що чіткі заяви щодо прийняття та дотримання можуть бути зроблені лише в обмеженій мірі. У дослідженні III фази п'ять (із 175) осіб у групі інєбілізумабу та двоє (із 56) осіб у групі плацебо достроково припинили дослідження. Подальші аналізи дотримання терапії поза дослідженнями ще недоступні.

Е.1.3.4 Ритуксимаб

Механізм дії та застосування

Ритуксимаб — це химерне моноклональне антитіло, яке виснажує циркулюючі клітини CD20. На додаток до оригінального препарату Мабтера® зараз доступно кілька біосимілярів; Немає досліджень еквівалентності для окремих препаратів у показаннях РСОНМ.

Поширені дві схеми лікування. Більш поширений, ніж онкологічний режим дозування (індукція з 375 мг/м² BSA ритуксимаб в/в на тижнях 0, 1, 2 і

3) тепер використовується ревматологічна схема (індукція по 1000 мг внутрішньовенно на тижні 0 і 2). Щоб уникнути побічних ефектів, пов'язаних з інфузією, перед кожною інфузією вводять премедикацію (жарознижуючі, антигістамінні та преднізолон).

Після індукції ритуксимабом слід очікувати швидкого початку дії щодо виснаження В-клітин, однак час до повного початку дії щодо запобігання рецидивам РСОНМ невідомий. Рецидиви були описані на початковій фазі терапії ритуксимабом, яких, можливо, можна уникнути шляхом накладання пероральної стероїдної терапії (Perumal et al. 2015; Collongues et al. 2016; Maillart et al. 2018; Shi et al. 2021).

Після індукції введення ритуксимабу повторюють або кожні шість місяців, або після повернення CD19/CD20-позитивних клітин у периферичній крові (один раз у кожному випадку 500-1000 мг або 375 мг/м² BSA), хоча контрольованих досліджень щодо тривалості інтервалу або дозувань немає. Чи є нижчі дози ритуксимабу також ефективними в довгостроковій перспективі, також не було належним чином досліджено.

Ефективність

З 2005 року кілька серій випадків, ретроспективний аналіз і відкриті проспективні когортні дослідження продемонстрували зниження частоти рецидивів при застосуванні ритуксимабу при РСОНМ (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018).

Це також підтверджується мета-аналізом лікування ритуксимабом при РСОНМ (Damato et al. 2016; Wang et al. 2021b), який включав до 29 досліджень із 732 пацієнтами. Лікування ритуксимабом призвело до зниження середньорічної частоти рецидивів на 0,79 та значного покращення середнього показника EDSS на 0,64 (Wang et al. 2021b). У більшості цих досліджень пацієнти отримували лише ритуксимаб як терапію другої лінії, і вони часто раніше лікувалися одним або кількома методами лікування.

Нещодавнє рандомізоване та подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в Японії за участю 38 AQP4-IgG-позитивних пацієнтів показало відсутність рецидивів у тих, хто отримував лікування ритуксимабом, порівняно з групою плацебо, і, отже, явно позитивний терапевтичний ефект ритуксимабу (Tahara et al. 2020). У відкритому розширеному дослідженні сприятливий вплив ритуксимабу продовжувався; лише у двох з 33 пацієнтів були рецидиви. Медіану з трьох інфузій ритуксимабу проводили із середнім інтервалом 9,5 місяців, що контролювався моніторингом репопуляції CD20-позитивних В-клітин (Tahara et al. 2022).

Доступні ретроспективні серії випадків і обсерваційні дослідження, які демонструють тривалий ефект терапії та сприятливий профіль побічних ефектів при довгостроковій терапії

Ритуксимаб протягом десяти років із стійким виснаженням В-клітин у РСОНМ та у пацієнтів з ревматоїдним артритом (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).

Немає рандомізованих і сліпих порівняльних досліджень між ритуксимабом та іншими речовинами, що використовуються при РСОНМ, але є одне рандомізоване відкрите проспективне порівняльне дослідження між ритуксимабом і азатиоприном, яке показало перевагу ритуксимабу через один рік (Nikoo et al. 2017). Ретроспективні серії випадків і спостереження також показують, що ритуксимаб ефективніший за інші імунотерапевтичні засоби (наприклад, Jeong et al. 2016; Poupert et al. 2020).

Побічні ефекти та ризики

На додаток до частих і рідко серйозних побічних ефектів, пов'язаних з інфузією, особливо інфекції а. Інфекції сечовивідних шляхів або бронхолегеневі інфекції, як часто описують (Vollmer et al. 2020; Wang et al. 2021a). Під час тривалої терапії може виникнути гіпогаммаглобулінемія, яка пов'язана з посиленням і напр. важкі інфекції, і їх, можливо, доведеться замінити імуноглобулінами (Besada et al. 2014; van Vollenhoven et al. 2015; Barmettler et al. 2018; Marcinnò et al. 2018; Avouac et al. 2021). Рідко стійка лейкопенія з нейтропенією (*пізня нейтропенія LON*) (Plate et al. 2014); Також було описано тривале (протягом років) виснаження В-клітин після разових доз ритуксимабу (Sechi et al. 2021). Було описано кілька випадків асоційованого синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES) (наприклад, Sánchez-Carteyron et al. 2010). В принципі, терапія, що виснажує CD20, повинна використовуватися для моніторингу реактивації гепатиту В та опортуністичних інфекцій; слід заздалегідь виключити хронічні або приховані інфекції та імунодефіцити.

На сьогоднішній день не було повідомлень про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) у пацієнтів з РСОНМ, які отримували монотерапію ритуксимабом.

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Немає контрольованих досліджень прихильності, прийняття та стійкості ритуксимабу при РСОНМ.

Е.1.3.5 Сатралізумаб

Механізм дії та застосування

Сатралізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом проти рецептора інтерлейкіну-6 і відрізняється від тоцилізумабу зміненими властивостями у внутрішньоклітинній «переробці антитіл», що означає, що сатралізумаб має довший період напіввиведення. IL6-опосередковані запальні каскади інгібуються сатралізумабом

блокується і, серед іншого, знижується диференціювання В-клітин у плазмобласти, що продукують антитіла.

Сатралізумаб підшкірно (підшкірно) Ін'єкція схвалена з червня 2021 року для AQP4-IgG-позитивного РСОНМ у віці від 12 років і може використовуватися з або без супутньої імуносупресивної терапії. Після фази підвищення дози (тижні 0, 2 і 4) сатралізумаб вводиться підшкірно один раз на чотири тижні навченим персоналом або пацієнтами самостійно. вводять (120 мг). Початок дії можна очікувати через 8-12 тижнів.

Ефективність

Два дослідження III фази показали, що сатралізумаб значно знижує ризик загострень РСОНМ. В одному дослідженні сатралізумаб використовувався як монотерапія та порівнювався з плацебо (SAkuraStar, Traboulsee et al. 2020), а в іншому дослідженні (SAkuraSky) сатралізумаб застосовувався в комбінації з існуючою імуносупресивною терапією (Yamamura et al. 2019). Дослідження включали AQP4-IgG позитивних і негативних пацієнтів з РСОНМ у віці від 18 (SAkuraStar) або 12 (SAkuraSky) до 74 років.

У дослідженні III фази монотерапії сатралізумаб 2 був: 1 сліпий до плацебо у пацієнтів (n = 95) з принаймні одним рецидивом за останні дванадцять місяців. 31 (32,6 %) суб'єкт був AQP4-IgG негативним. 88 % учасників раніше отримували імуносупресивну терапію, 13 % – В-клітинну таргетну терапію. Сліпа фаза закінчилася після 44 рецидивів або через 1,5 року після рандомізації останнього пацієнта (*Дизайн часу до події*), після чого йде фаза відкритого розширення. Середня тривалість лікування становила 92,3 тижні для пацієнтів, які отримували сатралізумаб, і 54,6 тижні для тих, хто отримував плацебо. Всього спостерігалось 35 рецидивів; Дев'ятнадцять (30 %) пацієнтів, які отримували сатралізумаб, і 16 (50 %) пацієнтів, які отримували плацебо, мали напад (p=0,018). Ефекти були більш вираженими у пацієнтів з AQP4-IgG: У 9 (22 %) пацієнтів, які отримували сатралізумаб, стався рецидив проти 13 (57 %) пацієнтів, які отримували плацебо (p=0,0017). Кількість була надто малою для об'єктивної оцінки AQP4-IgG-негативних пацієнтів, тому надійна оцінка ефективності тут була неможливою (Traboulsee et al. 2020).

У дослідженні III фази з додатковою імуносупресивною терапією сатралізумаб або плацебо 1: 1 дається випадково. Учасники (n = 83) мали принаймні два рецидиви за останні два роки, один з них за рік до включення в дослідження. 28 (33,7 %) пацієнтів були AQP4-IgG негативними. В-клітинна терапія (ритуксимаб) протягом шести місяців до включення в дослідження була заборонена. Сліпа фаза закінчилася після 26 рецидивів (*Дизайн часу до події*), після чого йде фаза відкритого розширення. Середня тривалість лікування становила 107,4 тижні для

Пацієнти, які отримували сатралізумаб (n=41) і 32,5 тижні для пацієнтів, які отримували плацебо (n=42). У восьми (20 %) пацієнтів, які отримували сатралізумаб, і у 18 (43 %) пацієнтів, які отримували плацебо, був напад (p=0,018). Ефекти знову були більш вираженими у AQP4-IgG-позитивних суб'єктів (3 (11 %), які отримували сатралізумаб, проти 12 (43 %) суб'єктів у групі плацебо). Тут також кількість AQP4-IgG-негативних пацієнтів була надто малою, щоб зробити остаточну оцінку ефективності в цій підгрупі (Yamamura et al. 2019).

Дані відкритих розширених досліджень (медіана до 205 тижнів) показали стійку ефективність (73 % і 72 % тих, хто отримував лікування без рецидивів) з таким самим профілем побічних ефектів (Bennett et al. 2022; Yamamura et al. 2022).

Побічні ефекти та ризики

Поширеними побічними ефектами в дослідженнях були головний біль, артралгія, зниження лейкоцитів і тромбоцитів, гіперліпідемія та реакції, пов'язані з ін'єкціями. Опортуністичні інфекції та смертельні випадки не спостерігалися в дослідженнях III фази, частота серйозних інфекцій була подібною в групах плацебо та сатралізумабу в обох дослідженнях. Як і при застосуванні тоцилізумабу, також може виникнути підвищення активності печінкових ферментів і шлунково-кишкові побічні ефекти, і під час терапії слід приділяти особливу увагу клінічним ознакам інфекцій, оскільки підвищення рівня білків гострої фази (наприклад, СРБ) послаблюється.

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Поки що чіткі заяви щодо прийняття та дотримання можуть бути зроблені лише в обмеженій мірі. У дослідженні III фази монотерапії семеро (із 63) осіб у групі сатралізумабу та чотири (з 32) людини в групі плацебо передчасно припинили дослідження (Traboulsee et al., 2020), у дослідженні III фази комбінованої терапії було три (з 41) у групі сатралізумабу та сім із 42 у групі плацебо (Yamamura et al. 2019). Подальші аналізи дотримання терапії поза дослідженнями ще недоступні.

Е.1.3.6 Класичні імунодепресанти

Е.1.3.6.1 Азатіоприн

Механізм дії та застосування

Азатіоприн є аналогом пурину, який діє як антиметаболіт. Він блокує синтез РНК і ДНК, що особливо впливає на швидко діляться імунні клітини.

Азатіоприн застосовують у дозі 2,5-3 мг/кг маси тіла на добу перорально; Однак дослідження визначення дози азатіоприну для показання РСОНМ відсутні. Також

час повного ефекту невідомий, але, ймовірно, із затримкою. Тому азатіоприн комбінують із пероральними стероїдами протягом перших чотирьох-шести місяців (наприклад, преднізолон 20-30 мг/добу протягом 1 місяця, 10-20 мг/добу протягом 2-3 місяців) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014).

Ефективність

Існує одне проспективне когортне дослідження та кілька ретроспективних досліджень азатіоприну, які демонструють його ефективність у зменшенні рецидивів та стабілізації EDSS у пацієнтів із РСОНМ (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). У рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні з ритуксимабом лікування азатіоприном також призвело до значного зниження частоти рецидивів порівняно з періодом до дослідження (Nikoo et al. 2017).

Побічні ефекти та ризики

Найпоширенішими побічними ефектами азатіоприну є шлунково-кишкові розлади, зміни в аналізі крові та інфекції. Злоякісні пухлини також часто спостерігаються, хоча причинно-наслідковий зв'язок спірний (Giglhuder & Berthele 2022).

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Немає контрольованих досліджень прихильності, прийняття та стійкості азатіоприну при РСОНМ.

Е.1.3.6.2 Мікофенолату мофетил

Механізм дії та застосування

Мікофенолату мофетил (ММФ) в організмі перетворюється на мікофенолову кислоту (МРА). МРА є селективним, неконкурентним і оборотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМРДН), який пригнічує синтез [гуаніну](#) містять нуклеотиди ([гуанозин](#)) і таким чином пригнічує проліферацію Т- і В-лімфоцитів.

Терапію ММФ починають з дози 2 x 500 мг/добу, а потім збільшують до загальної дози 2 x 1 г/добу перорально. Лімфопенія може обмежувати дозу.

Немає досліджень визначення дози ММФ для показання РСОНМ. Час до повного початку дії невідомий. Тому ММФ поєднують із пероральними стероїдами протягом перших кількох місяців (наприклад, преднізолон 20-30 мг/добу в перший місяць, 10-20 мг/добу у 2-3 місяці) (Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017).

Ефективність

У кількох ретроспективних аналізах та індивідуальних проспективних когортних дослідженнях можна було продемонструвати сприятливий вплив на перебіг РСОНМ зі зниженням частоти рецидивів і стабілізацією EDSS (Jacob et al. 2009; Huh et al.

2014 рік; Montcuquet et al. 2017 рік; Хуан et al. 2018). У відкритих порівняльних дослідженнях у Китаї можна було продемонструвати ефективність ММФ, порівнянну з ефективністю азатіоприну (Jeong et al. 2016; Chen et al. 2017; Wang et al. 2021c).

Побічні ефекти та ризики

Поширеними побічними ефектами є шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювота, коліт, підвищення показників печінки), посилення інфекцій та зміни картини крові (лейкопенія, лімфопенія, анемія, тромбоцитопенія) (Giglhüser & Berthele 2022). Що стосується змін аналізу крові та гепатобіліарних побічних ефектів, однак вважається, що ММФ краще переноситься, ніж азатіоприн.

У разі тривалої терапії слід вказати на підвищений канцерогенний ризик (рак шкіри, лімфома). Контрацепція надійною контрацепцією у чоловіків і жінок, які проходять терапію, є обов'язковою через тератогенність і генотоксичність.

Прихильність/Прийняття/Наполегливість

Немає контрольованих досліджень дотримання, прийняття та стійкості ММФ при РСОНМ.

Е.1.3.7 Інші методи лікування/рефрактерний РСОНМ

У разі подальших загострень під час прийому вищезазначених ліків, незважаючи на досить тривалу терапію та дозу, або у разі побічних ефектів доступні додаткові варіанти терапії, а також комбінована терапія. Цей вибір методу лікування залежить, серед іншого, від залежно від статусу AQP4-IgG, віку пацієнта, побічних ефектів та супутніх захворювань.

Е.1.3.7.1 Тоцилізумаб

Механізм дії та застосування

Тоцилізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом проти рецептора інтерлейкіну-6 (IL6R) і блокує сигнальний шлях IL6. Застосовується у ревматології при різних захворюваннях як монотерапія або в комбінації з метотрексатом і вводиться п/ш та в/в. Позитивний досвід застосування тоцилізумабу, напр. призвело до розробки сатралізумабу для показань РСОНМ.

При РСОНМ тоцилізумаб зазвичай вводять в/в у дозі 8 мг/кг МТ кожні чотири тижні, хоча є також позитивні дані щодо п/ш застосування тоцилізумабу (як використовується в ревматології) при РСОНМ (Lotan et al. 2019; Rigal et al. 2020). Початок дії можна очікувати через чотири-вісім тижнів.

Ефективність

Існують серії випадків і відкрите рандомізоване дослідження фази II як порівняльне дослідження з азатіоприном (дослідження TANGO) щодо використання моноклонального антитіла тоцилізумаб у терапії рефрактерного до терапії або високоактивного РСОНМ (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). У відкритому, але рандомізованому дослідженні TANGO, проведеному в Китаї, більшість суб'єктів (80 %) були позитивними щодо AQP4-IgG, і суб'єкти спостерігали значно менше загострень при тоцилікумабі (14 %), ніж при азатіоприні (47 %). Цей ефект був сильнішим у пацієнтів з додатковими аутоімунними захворюваннями, ніж у пацієнтів без додаткових аутоімунних захворювань (Zhang et al. 2020). Раннє застосування тоцилізумабу - протягом двох тижнів після загострення - показало в дослідженні за участю 41 людини - 14 (34 %) з яких були негативні антитіла AQP4-IgG - позитивний вплив на перебіг захворювання та прогресування інвалідності (Du et al. 2021).

Побічні ефекти та ризики

Поширеними побічними ефектами є посилення інфекцій і підвищення рівня ліпідів у крові. Також можуть спостерігатися зміни формули крові (лейкопенія, лімфопенія, анемія, тромбоцитопенія) та підвищення рівня печінкових ферментів. Пацієнтам з дивертикулітом в анамнезі лікування слід призначати лише після ретельної оцінки ризику та користі (Giglhüser & Berthele 2022). Під час терапії слід звертати особливу увагу на клінічні ознаки інфекцій, оскільки підвищення рівня білків гострої фази (наприклад, СРБ) послаблюється.

Рекомендація E24 (Консенсус): В окремих випадках AQP4-IgG-позитивного РСОНМ можна розглянути терапію тоцилізумабом поза зареєстрованими показаннями.

Оновлено у 2022 р.

E.1.3.7.2 Комбінована терапія та періодичний аферез

Навіть якщо додаткове призначення імуносупресивної терапії не продемонструвало кращої ефективності в дослідженнях схвалення екулізумабу та сатралізумабу, після індивідуального аналізу ризику та користі при резистентному до терапії РСОНМ комбінації класичних імунодепресантів (азатіоприн, ММФ, метотрексат) і довготривалих Термін пероральні стероїди використовується на додаток до екулізумабу, ритуксимабу або сатралізумабу/тоцилізумабу. У разі комбінованої терапії слід чітко пояснити підвищений ризик опортуністичних інфекцій, включаючи ПМЛ, і слід розглянути можливість профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, особливо у випадку довгострокової терапії стероїдами.

В окремих випадках повідомлялося про стабілізацію РСОНМ за допомогою періодичної терапії аферезом (Miyamoto et al. 2009; Viswanathan et al. 2021).

Рекомендація E25 (Консенсус): Навіть при AQP4-IgG позитивному РСОНМ стійкі рецидиви можуть виникнути, незважаючи на достатньо тривале попереднє лікування двома моноклональними антитілами з достатньою дозою.⁶⁶⁸ слід розглянути комбіновану терапію або періодичну терапію аферезом.

Змінено у 2022 р.

Е.1.3.7.3 Імуноглобуліни

В окремих звітах про випадки описано зниження частоти рецидивів через високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів (IVIg); іноді їх призначали на додаток до існуючої імуносупресивної терапії (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015; Lim et al. 2020). Подібно до інших нейроімунологічних захворювань, високі дози імуноглобулінів (0,4-1 г/кг маси тіла/місяць внутрішньовенно) вводять один раз на місяць (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

Рекомендація E26 (Консенсус): Якщо є протипоказання (наприклад, важкі інфекції) для імуносупресивної терапії, необхідно розглянути в/в імуноглобуліни (IVIg).

Змінено у 2022 р.

Е.1.3.7.4 Мітоксантрон, метотрексат і циклофосфамід

Для мітоксантрону позитивні ефекти та стабілізація перебігу захворювання у пацієнтів з РСОНМ (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013). Побічні ефекти терапії мітоксантроном див. у розділі В «Імунотерапія» цієї настанови.

Циклофосфамід не є альтернативною терапією при лікуванні РСОНМ; окремі звіти показують недостатню ефективність (Bichuetti et al. 2012).

Рекомендація E27 (сильний консенсус): Через профіль побічних ефектів і обмежену тривалість терапії мітоксантрон і циклофосфамід більше не слід застосовувати при РСОНМ.

Змінено у 2022 р.

⁶⁸ Екулізумаб, інєбілізумаб, ритуксимаб, сатралізумаб, тоцилизумаб (в алфавітному порядку)

У деяких серіях випадків можна продемонструвати позитивний вплив метотрексату, здебільшого в поєднанні з додатковими низькими дозами пероральних стероїдів, на перебіг РСОНМ (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).

Рекомендація E28 (Консенсус): Метотрексат можна розглядати в окремих випадках у пацієнтів з протипоказаннями/непереносимими побічними ефектами для інших імунодепресантів або при їх лікуванні та/або у пацієнтів із супутніми ревматологічними захворюваннями.

Змінено у 2022 р.

Е.1.3.8 Невідповідна терапія при РСОНМ

Було показано, що бета-інтерферони, глатирамери, наталізумаб, модулятори рецепторів С1Ф, диметилфумарат і алемтузумаб мають несприятливий вплив на появу посилених і серйозних загострень або недостатню ефективність на перебіг РСОНМ (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Ayzenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

Рекомендація E29 (сильний консенсус): Інтерферони, глатирамери, наталізумаб, модулятори рецепторів С1Ф, фумарати та алемтузумаб не слід застосовувати для лікування РСОНМ.

Змінено у 2022 р.

Е.1.3.9 Тривалість імунотерапії РСОНМ

Загалом, досвід припинення тривалої терапії у пацієнтів з РСОНМ невеликий, навіть після багатьох років відсутності рецидивів (Weinfurtner et al. 2015; Kim et al. 2021). У дослідженні, проведеному в Кореї, 14 з 17 пацієнтів (82 %), які завершили лікування (n=11, які отримували азатіоприн) після кількох років відсутності рецидивів (медіана 63 місяці), зазнали рецидиву протягом шести місяців (медіана); у 3 пацієнтів цей рецидив був дуже важким (Kim et al. 2021).

Рекомендація E30 (Консенсус): Імунотерапію слід продовжувати постійно, особливо при AQP4-IgG-позитивному РСОНМ, беручи до уваги оцінку ризику та користі щодо ефективності та переносимості.

Перевірено у 2022 р.

Е.1.4 Особливі ситуації

Е.1.4.1 РСОНМ у дитинстві

РСОНМ у дітей є рідкісним захворюванням у німецькомовних країнах. Як і у дорослих, є діти та підлітки з одночасними або послідовними епізодами неврити зорового нерва або поперечного мієліту, у яких AQP4-IgG можна виявити в сироватці. Є також діти, які мають таку саму клінічну картину і не мають ані AQP4-IgG, ані MOG-IgG (Lechner et al. 2016 і 2020). Однак чисельно фенотип РСОНМ, при якому MOG-IgG можна виявити в сироватці, здається, переважає у дітей та підлітків (Boesen et al. 2019).

Зокрема, якщо статус антитіл AQP4-IgG позитивний, терапія азатиоприном збігається з кортизоном. Крім того, як і у випадку з дорослими, є хороший досвід застосування ритуксимабу (Nosadini et al. 2016; Tenembaum & Yeh 2020). Сатралізум схвалений для підлітків віком від 12 років для лікування AQP4-IgG-позитивного РСОНМ, хоча досвід лікування в цьому віці все ще обмежений: у фазі III дослідження SAKuraSky лише сім підлітків (13-18 років, середній вік 15,4 років) включено; 4 пацієнтів (тільки один AQP4-IgG позитивний) були в групі verum і отримували сатралізумаб (Yamamura et al. 2019).

Е.1.4.2 РСОНМ і вагітність

Оскільки РСОНМ значно більше жінок, ніж чоловіків, і хвороба часто проявляється в молодому віці, питання планування сім'ї відіграють важливу роль у РСОНМ (Borisow et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020). Загалом даних про вагітність при РСОНМ мало, особливо в контексті терапії.

Оскільки AQP4 експресується як центрально в основних областях гіпоталамуса, так і в плаценті, не можна виключити негативний вплив анти-AQP4 антитіл на фертильність і перебіг вагітності у пацієток з РСОНМ (Saadoun et al. 2013; Borisow et al. 2018). В окремих дослідженнях були вказівки на збільшення частоти спонтанних абортів (до 40 %) і збільшення частоти прееклампсії/еклампсії (Fragoso et al. 2014; Nour et al. 2016; Shosha et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020), однак залишається незрозумілим, якою мірою тут відіграють роль вік, супутні захворювання та причини, окрім самого РСОНМ (Collongues et al. 2021).

Інші аутоімунні захворювання, які частіше виникають при РСОНМ, такі як червоний вовчак, синдром Шегрена або міастенія, можуть бути пов'язані зі збільшенням ускладнень вагітності або стати ними.

самі також погіршуються під час вагітності (Mao-Draayer et al. 2020; Cavalli et al. 2022). У контексті анти-Ro/SS-A та анти-La/SS-B антитіл була описана важка вроджена AV-блокада (Martínez-Sánchez et al. 2017). Поки що не було повідомлень про клінічні прояви РСОНМ у новонароджених, незважаючи на виявлення анти-AQP4 IgG у сироватці крові новонароджених після пологів (Ringelstein et al. 2013, Shimizu et al. 2016).

Кілька досліджень показали збільшення активності захворювання під час вагітності та особливо після пологів (іноді вище, ніж раніше вагітності та до 3-6 місяців після пологів), але також повідомлялося про збільшення перших проявів РСОНМ після вагітності (Kim et al. 2012; Shimizu et al. 2016; Klawiter et al. 2017; Tong et al. 2018; Collongues et al. 2021). Деякі з цих рецидивів були важкими, показали погану ремісію і, отже, були пов'язані з прогресуванням інвалідності (Kümpfel et al. 2020). Позитивний серологічний статус AQP4-IgG, високі титри AQP4-IgG, молодий вік, активність захворювання до вагітності, але, перш за все, відсутність, недостатність або припинення імунотерапії були описані як фактори ризику виникнення рецидивів під час вагітності та/або після пологів (Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Wang et al. 2020 та 2022, Collongues et al. 2021; Deng et al. 2022). Тривалість терапії ритуксимабом, а також латентність останнього введення до вагітності також, здається, впливають на активність захворювання під час вагітності (Kümpfel et al. 2020).

Лікування рецидивів під час вагітності у пацієнок з НМОСД можливе. Для використання глюкокортикоїдів та імунної адсорбції під час вагітності та лактації також застосовуються положення цих рекомендацій щодо терапії загострення розсіяного склерозу (див. А.2).

Більшість даних про тривалу імунотерапію РСОНМ під час вагітності доступні для азатіоприну, низьких пероральних глюкокортикоїдів і ритуксимабу, з обмеженими даними щодо застосування під час триваючої вагітності (D'Souza et al. 2020; Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Munger & Samkoff 2020; Collongues et al. 2021; Seyed Ahadi et al. 2021). Інші імунодепресанти, такі як MMF, мітоксантрон або метотрексат, є тератогенними і протипоказані під час вагітності.

Довготривалі біологічні ефекти ритуксимабу та накопичений до цього часу досвід є аргументом на користь використання ритуксимабу пацієнтам, які бажають мати дітей. Своєчасне відновлення терапії після пологів може знизити ризик післяпологових рецидивів: Особливо це було показано для ритуксимабу, коли його востаннє застосовували до вагітності. Щодо лікування ритуксимабом під час вагітності у пацієнок із РСОНМ див. розділ С.1.3.6 цієї настанови.

Існує великий досвід лікування азатіоприном під час вагітності при інших аутоімунних захворюваннях, і поки що немає чітких тератогенних ризиків. Однак у більш широкому дослідженні реєстру вагітних у Швеції (здебільшого лікування хронічних запальних захворювань кишечника) були вказівки на збільшення частоти дефектів серцевої перегородки, передчасних пологів і меншої ваги при народженні після лікування азатіоприном у першому триместрі (Чітко & Källén 2009). Азатіоприн або його метаболіт 6-меркаптопурин виділяється з грудним молоком; кількість, яку потім можна виявити у немовляти, залежить, серед іншого, від стану метаболізму матері, а отже, від кількості, а також від інтервалу часу між прийомом ліків. В окремих серіях випадків кількість 6-меркаптопурину, виміряна у немовлят на грудному вигодовуванні, була дуже низькою або не виявлялася (Sau et al. 2007).

Для екулізумабу є дані щодо інших показань (особливо ПНГ) щодо його застосування під час вагітності. У 260 випадках із відомим результатом (із 434 зареєстрованих вагітностей) не було жодного негативного впливу на перебіг та результат вагітності (Socie та співавт., 2019). В одному дослідженні екулізумаб було виявлено в пуповинній крові; у 10 із 25 новонароджених, які перебували на грудному вигодовуванні, можна було дослідити грудне молоко, і екулізумаб не був виявлений (Kelly et al. 2015).

Наразі немає даних про сатралізумаб та інєбілізумаб у контексті вагітності з РСОНМ; Для тоцилізумабу є досвід інших захворювань з окремими повідомленнями про випадки.

Рекомендація E31 (сильний консенсус): Планування сім'ї слід брати до уваги під час первинної діагностики та початку інтервальної терапії у жінок і чоловіків з РСОНМ, а тих, хто постраждав, слід консультувати щодо перебігу РСОНМ під час та після вагітності. По можливості планувати вагітність слід під час стабільної фази захворювання. Слід враховувати вплив супутніх захворювань на вагітність і плід чи новонародженого. Виходячи з попереднього досвіду, ритуксимаб є хорошим варіантом для пацієнтів, які хочуть мати дітей.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація E32 (сильний консенсус):

Подібно до розсіяного склерозу (див. А.2), глюкокортикоїди та імунну адсорбцію можна використовувати для лікування рецидивів.

Довгострокову терапію пероральними стероїдами, оскільки вона частіше використовується при РСОНМ, можна проводити під час вагітності після зважування ризиків і переваг. Необхідно прагнути до найменшої можливої дози стероїдів і враховувати гіпоглікемію та/або електролітний дисбаланс, а також надниркову недостатність у новонародженого.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація E33 (Консенсус): Після ретельного аналізу ризику та користі та регулярного моніторингу параметрів формули крові терапію азатіоприном, ритуксимабом та екулізумабом можна продовжувати при AQP4-IgG-позитивному РСОНМ під час вагітності.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація E34 (сильний консенсус): Якщо тривалу профілактичну терапію було припинено під час вагітності, її слід відновити одразу після пологів, щоб запобігти післяпологовим загостренням.

Оновлено у 2022 р.

Рекомендація E35 (сильний консенсус): Перед початком терапії ММФ або метотрексатом жінкам дітородного віку необхідно провести негатив наявності тесту на вагітність. ММФ або метотрексат не слід використовувати під час вагітності, і вони повинні бути ефективною контрацепцією. ММФ слід припинити за шість тижнів, а метотрексат — за 12 тижнів до запланованої вагітності.

Оновлено у 2022 р.

Е.1.5 Дослідження РСОНМ

Таблиця Е1: Дослідження імунотерапії РСОНМ

Дослідження	Дизайн (якість)	Групи порівняння	Характеристика лікуваного	Кінцеві рецидиви/прогресування	Зауваження
Nikoo ¹	Фаза II/III ■ 12 місяців (+)	<u>Ритуксимаб проти азатиоприну</u> 1:1-Рандомізація 68 хворих на РСОНМ ✓ Ритуксимаб n = 33 (13 AQP4-IgG-pos) ✓ Азатиоприн n = 35 (20AQP4-IgG-pos)	■ AQP4-IgG-позитивний і -негативний РСОНМ ^a ■ Вік від 18 до 50 років ■ EDSS ≤ 7,0	первинна кінцева точка: Частота рецидивів в обох групах через 12 місяців <u>зниження тяги</u> ✓ Ритуксимаб: 1,30 до 0,21 ✓ азатиоприн: 1 до 0,51 групове порівняння p<0,001 <u>Прогресування:</u> ✓ знак. Зменшення середнього EDSS в обох групах	■ одноцентрове відкрите рандомізоване дослідження ■ Включено 86 пацієнтів; лише 68 залишилися в дослідженні до кінця
ЗАПОБІГТИ ²	Фаза III ^b ■ Час до події- Дизайн (Ziel: 24 рецидиви) ■ ВДД після рецидиву/закінчення основного дослідження (+++)	<u>Монотерапія Екулізумаб або надбудова^b</u> 2 : 1-Рандомізація 143 хворих на РСОНМ ✓ Екулізумаб n = 96 ✓ Плацебо n=47	■ AQP4-IgG-позитивний РСОНМ ^a ■ Вік ≥ 18 років ■ 2 рецидиви за останні 12 місяців або 3 за останні 24 місяці, з них 1 за останній рік ■ EDSS ≤ 7,0	первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Екулізумаб: 3/96 (3 %) ✓ плацебо: 20/47 (43 %) ЧСС 0,06, 95 % ДІ 0,02-0,20 <u>Прогресування:</u> ✓ жодного знаку. Вплив на середовище EDSS	■ припинився рано після 23 рецидивів ■ 24 % без додаткової імуносупресивної терапії; 32 % ≥ 3 місяців раніше отримували лікування ритуксимабом ■ 1 смерть пацієнта, який отримував екулізумаб (легенева хвороба через емпієму)

Дослідження	Дизайн (якість)	Групи порівняння	Характеристика лікуваного	Кінцеві рецидиви/прогресування	Зауваження
N-момент ³	Фаза II/III ^d - Розробка часу до події (Ziel: 67 рецидивів) - ВДД після рецидиву/закінчення основного дослідження (+++)	<u>Монотерапія інабілізумабом</u> 3:1-Рандомізація: 231 хворий на РСОНМ: ✓ Інебілізумаб n = 174 (161 AQP4-IgG-pos) ✓ Плацебо n = 56 (52 AQP4-IgG-pos)	- AQP4-IgG-позитивний і -негативний РСОНМ^a - Вік ≥18 років 1 напад за останні 12 місяців або 2 за останні 24 місяці - EDSS ≤ 8,0	первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Інебілізумаб 21/174 (12 %) ✓ Плацебо 22/56 (39 %) ВШ 0,272, 95 % ДІ 0,15-0,496 <u>Прогресування:</u> ✓ знак. рідкісне погіршення EDSS під дією інебілізумабу	- припинено рано після 43 рецидивів - майже всі особи мали імундепресанти попередня терапія 2 смерті при ВДД (або недостатність, неясне значне церебральне ураження)
SAkuraSky ⁴	Фаза III ^f - Дизайн часу до події (цільове підвищення 26) - ВДД після рецидиву/закінчення основного дослідження (+++)	<u>Сатралізумаб доповнення^f</u> 1 : 1-Рандомізація 83 хворий на РСОНМ: ✓ Сатралізумаб n = 41 (27 AQP4-IgG-pos) ✓ Плацебо n = 42 (28 AQP4-IgG-pos)	- AQP4-IgG-позитивний і (макс. 30 %) -негативний РСОНМ^g - Вік від 12 до 74 років - напади за останні 24 місяці, один з них – за останній рік - EDSS ≤ 6,5	Первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Сатралізумаб 8/41 (20 %) ✓ Плацебо 18/42 (43 %) ВШ 0,38, 95 % ДІ 0,16-0,88 <u>Прогресування:</u> ✓ жодного знаку. Вплив на середовище EDSS	Ризик рецидиву не був значущим у підгрупі негативних AQP4-IgG. зменшено (розмір групи занадто малий для надійного твердження)
SakuraStar ⁵	Фаза III ^h Розробка часу до події (Ziel: 44 рецидиви) ВДД після рецидиву/закінчення основного дослідження (+++)	<u>Монотерапія сатралізумабом</u> 2 : 1-Рандомізація 95 Пацієнти з РСОНМ: ✓ Сатралізумаб n = 63 (41 AQP4-IgG-pos) ✓ Плацебо 32 (23 AQP4-IgG-поз.)	- AQP4-IgG-позитивний і (макс. 30 %) -негативний РСОНМⁱ - Вік від 18 до 74 років ≥1 спалах за останні 12 місяців - EDSS ≤ 6,5	Первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Сатралізумаб 19/63 (30 %) ✓ Плацебо 16/32 (50 %) ВШ 0,45, 95 % ДІ 0,23-0,89 <u>Прогресування:</u> ✓ жодного знаку. Вплив на середовище EDSS	Ризик рецидиву не був значущим у підгрупі негативних AQP4-IgG. зменшено (розмір групи занадто малий для надійного твердження)

Дослідження	Дизайн (якість)	Групи порівняння	Характеристика лікуваного	Кінцеві рецидиви/прогресування	Зауваження
RIN-1 ⁶	Фаза II/III ¹ ■ Розробка часу до події за 72 тижні (ціль: 13 рецидивів) ■ ВДД після рецидиву/закінчення основного дослідження (+++)	<u>Монотерапія ритуксимабом¹</u> додатковий терапія пероральними стероїдами (5-30 мг) 1:1-Рандомізація 38 хворих на РСОНМ ✓ Ритуксимаб n = 19 ✓ Плацебо n=19	■ AQP4-IgG позитивний РСОНМ ^k ■ НА або мієліт в минулому ■ Вік від 16 до 80 років ■ EDSS < 7,0	Первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Ритуксимаб: 0/19 (0 %) ✓ Плацебо 7/19 (37 %) P = 0,0058 <u>Прогресування:</u> ✓ жодного знаку. Вплив на середовище EDSS	■ дуже маленьке дослідження, лише в Японії ■ Рецидиви не були підтверджені незалежною комісією ■ у дослідженні відбулося кілька рецидивів
TANGO ⁷	Фаза II ■ Розробка часу до події за 60 тижні (ціль: 30 рецидивів) (+++)	<u>Тоцилізумаб проти азатіопринуⁿ</u> 1 : 1 рандомізація 118 хворих на РСОНМ ✓ Тоцилізумаб n = 59 (50 AQP4-IgG-pos) ✓ Азатіоприн n = 59 (53 AQP4-IgG-pos)	■ AQP4-IgG-позитивний і негативний РСОНМ ^m ■ Вік ≥ 18 років ■ EDSS ≤ 7,5	первинна кінцева точка: Виникнення рецидиву <u>Ризик рецидиву:</u> ✓ Тоцилізумаб 8/59 (14 %) ✓ Азатіоприн 28/59 (47 %) ВШ 0,236, 95 % ДІ 0,107-0,518 <u>Прогресування:</u> ✓ знак. рідше підтверджене прогресування EDSS при застосуванні тоцилізумабу	■ Відкрите лікування, не засліплене ■ в підгрупі AQP4-IgG негативні ознаки відсутні. Ефекти (розмір групи занадто малий для надійного твердження) ■ Пацієнти з додатковими аутоімунними захворюваннями отримали ще більше користі від тоцилізумабу

Якість: () рандомізоване контрольоване або когортне дослідження; () рандомізований контрольований, сліпий оцінювач, () рандомізований контрольований, подвійний манекен, повне засліплення

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал, EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації, ВШ – відношення шансів, нег. – негативний, ВДД – відкрите додаткове дослідження, поз. – позитивний

Nikoo et al.: ^a Критерії Вінгерчука 2015 р.

PREVENT: ^b Плацебо-контрольований для кожного пацієнта до появи спалаху або до появи спалаху у 24 осіб, дослідження було завершено після того, як у 23 осіб було спалах з відкритим розширенням; у дослідженні рецидиви були підтверджені незалежною комісією, створеною під час поточного дослідження після того, як 88 осіб уже були зареєстровані; Азатіоприн, мікофенолату мофетил або інші/пероральні стероїди не більше 20 мг, ритуксимаб до ≥ 3 місяців до включення в дослідження; ^c критерії Вінгерчука 2006/2007 рр.

N-MOmentum: ^d Плацебо-контрольоване для кожного пацієнта до рецидиву або до тривалості лікування 197 днів, дослідження було припинено достроково через очевидну користь лікування. ^e Критерії Вінгерчука 2006 (AQP4 IgG негативні пацієнти) / 2007 рр.

SAkuraSky: ^f Плацебо-контрольований для кожного пацієнта до рецидиву або після закінчення основного дослідження (після 26 рецидивів, визначених протоколом); Азатіоприн, мікофенолату мофетил/пероральні стероїди не більше 15 мг, ритуксимаб до ≥ 6 місяців до включення в дослідження. ^g Критерії Вінгерчука 2006 (AQP4 IgG негативні пацієнти) / 2007 рр.

SAkuraStar: ^h Плацебо-контрольований для кожного пацієнта до появи рецидиву або після завершення основного дослідження (після 44 рецидивів, визначених протоколом, змінених під час дослідження: закінчення 1,5 років після рандомізації останнього пацієнта(ів); дослідження було припинено через 1,5 роки та перейшло у відкрите продовження; Ритуксимаб до ≥ 6 місяців до включення в дослідження. ⁱ Критерії Вінгерчука 2006 (AQP4 IgG негативні пацієнти) / 2007 рр.

RIN-1: ^j Плацебо-контрольований для кожного пацієнта до появи спалаху або після закінчення основного дослідження (після 13 спалахів); Ритуксимаб: 375 мг/м² BSA щотижня протягом 4 тижнів, потім 2 x 1 г кожні 6 місяців; пероральні стероїди дозволені до 30 мг, розподіл дози на 3 групи, фіксована доза стероїдів у перші 8 тижнів, потім повільне зниження; k включаючи AQP4-IgG негативних суб'єктів, які раніше були AQP4-IgG позитивними

TANGO: l супутня імуносупресія дозволена під час дозування протягом 3-6 місяців; ¹² Критерії Вінгерчука 2015 р.

Посилання

1. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol, 2017. 264:2003-9.
2. Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med, 2019. 381:614-25.
3. Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet, 2020. 394(10206):1352-63.
4. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder N Engl J Med, 2019. 381:2114-24.
5. Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:402-12.
6. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2020. 19:298-306.
7. Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:391-401.

Е.2 Захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

Е.2.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

Визначення

Антитіла до імуноглобуліну G (IgG), специфічні для конформаційних епітопів глікопротеїну олігодендроцитів мієліну людини повної довжини (MOG-IgG), характеризують окрему хворобу (також звану енцефаломієлітом MOG (MOG-EM)). *MOG енцефаломієліт* або *Аутоімунні розлади, пов'язані з антитілами MOG* (MOGAD)). У дорослих це зазвичай має рецидивуючий перебіг, а у дітей – частіше монофазний. Клінічний і радіологічний спектр збігається з фенотипом РСОНМ, але також включає гострий демієлінізуючий енцефаломієліт (ADEM), енцефалітичні прояви та РС-подібні прояви. Результати СМР, типові для захворювання під час гострого нападу, характеризуються збільшенням кількості клітин (> 50/мкл приблизно у 20 %; > 100/мкл приблизно у 10 %), часто з нейтрофіліозом, як правило, відсутністю інтратекального Синтез IgG (олігоклональні смуги (ОКВ) у 10-20 % випадків; негативна реакція MRZ) і порушення бар'єру (нормальні результати також можливі при ізольованому невриті зорового нерва) (Jarius et al. 2016a–c, 2017 та 2020a, b). Останні результати показують, що захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, також відрізняються від РСОНМ з точки зору нейропатологічних особливостей (Höftberger et al. 2020).

Клінічна картина, епідеміологія та прогноз

Найбільш часті прояви у *дорослих* це рецидивуючий (рідше монофазний) односторонній або двобічний неврит зорового нерва (рОН/ОН), рецидивуючий (або монофазний) мієліт та енцефаліт стовбура мозку. Рідше спостерігаються мультифокальні церебральні симптоми, подібні до ADEM, і енцефалітичні прояви з епілептичними нападами. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (співвідношення приблизно 2: 1). У разі рецидиву захворювання у значної частини пацієнтів розвивається постійна інвалідність, зокрема через залишки рецидиву, що обмежують зір і – меншою мірою – що обмежують рухливість (Jarius et al. 2016a–c та 2020b; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2018; Wildemann et al. 2020).

З дітьми Антитіла MOG-IgG можна виявити більш ніж у 30 % випадків першої демієлінізації (Hennes et al. 2017). Клінічний фенотип залежить від віку при зверненні: Основний прояв при *дітей віком до п'яти років* ADEM з мультифокальними неврологічними симптомами, енцефалопатією та великими плоскостінними супра- та інфратенторіальними ураженнями; також можливі великі ураження мієлону (поздовжній розширений мієліт) (Rostasy et al. 2012 та 2013; Baumann et al. 2015 та 2016; Duignan et al. 2018; Hacohen et al.

2018). *Діти шкільного віку* зазвичай демонструють фенотип PCOHM, а *підлітки* – НЗН. У підгрупі дітей із високим і постійним вмістом антитіл MOG рецидивуючі курси (наприклад, багатофазний ADEM) (Baumann et al. 2016; Waters et al. 2020), ADEM з пізнішим одноразовим або рецидивуючим невритом зорового нерва (Huppke et al. 2013) або рецидивуючим невритом зорового нерва (Hennes et al. 2017). Нещодавно також були описані діти з аутоімунним енцефалітом і кортикальними MPT ураженнями (Wegener-Panzer et al. 2020).

Кілька досліджень показали, що MOG-IgG не пов'язаний із дитячим РС (Ketelslegers et al. 2015). Загалом, прогноз як для монофазного, так і для рецидивуючого перебігу виявляється кращим у дітей, ніж у дорослих. Незалежно від віку та на відміну від РС, тихі ураження дуже рідкісні у фазах клінічної ремісії (Camera et al. 2021).

Запропоновані діагностичні критерії MOGAD (Jarius et al. 2018a,b) представлені на рис. E3⁶⁹.

серодіагностика

Рекомендації щодо серологічного скринінгу на MOG-IgG (див. рис. E4) базуються на пропозиціях (Jarius et al. 2018a, b; Lopez-Chiriboga et al. 2018), які також включені до настанови S1 *Люмбальна пункція та діагностика ліквору* Німецького товариства неврології (Tumani et al. 2019). Низькі або прикордонні сироваткові титри слід інтерпретувати з обережністю через відсутність специфічності (Held et al. 2021; Sechi et al. 2021). Тестування на MOG-IgG у спинномозковій рідині зазвичай не потрібне, оскільки MOG-IgG в основному виробляються екстракельно (Jarius et al. 2016b). Чи може тестування на MOG-IgG у спинномозковій рідині у вибраних серонегативних випадках із типовим для MOGAD проявом захворювання призвести до покращення діагностичної чутливості наразі є предметом обговорення (Mariotto et al. 2019; Kwon et al. 2022; Pace et al. 2022).

⁶⁹ Діагностичні критерії, запропоновані *Міжнародною комісією MOGAD* у січні 2023 р. (Banwell та співавт., 2023), тут ще не розглядаються. Однак можна припустити, що пацієнти, яким встановлено діагноз відповідно до критеріїв, описаних тут у настанові, також відповідають критеріям Banwell et al. виконувати. Залежно від прийнятності та практичності *Міжнародної комісії MOGAD*, критерії будуть адаптовані до методичних рекомендацій.

Рекомендація E36 (Консенсус): Серологічний скринінг на захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, слід проводити особам із негативними антитілами до PCOHM AQP4, поздовжнім обширним поперечним мієлітом (LETM), одночасним двостороннім, рецидивуючим або стероїднозалежним невритом зорового нерва, енцефалітом стовбура мозку або енцефалітом без іншої етіології та можливим ADEM.

Серологічний скринінг на MOG-IgG також слід проводити при РС, підтвердженому відповідно до критеріїв Макдональда, але лише за наявності атипичних ознак (наприклад, відсутність доказів інтратекального синтезу IgG у спинномозковій рідині, незвично висока кількість клітин (> 50/мкл), нейтрофіліоз СМР або у випадку клінічно високої активності захворювання, незважаючи на тривалу терапію імунотерапевтичними засобами для РС).

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E37 (сильний консенсус): Серологічний скринінг на MOG-IgG можна розглянути у людей з невритом зорового нерва та/або мієлітом, але звичайним супратенторіальним МРТ. Тестування не слід проводити при РС, підтвердженому відповідно до критеріїв Макдональда, з типовими радіологічними результатами та типовими результатами СМР.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E38 (сильний консенсус): MOG-IgG слід визначати за допомогою клітинного аналізу (тестовий субстрат — рекомбінантний людський повнорозмірний білок MOG, використання IgG-специфічних антитіл для виявлення (HL-специфічні вторинні антитіла непридатні)). Більше не слід використовувати тести на основі пептидів, ELISA, RIA та вестерн-блот.

Перевірено у 2022 р.

Рекомендація E39 (Консенсус): Визначення MOG-IgG слід повторити та перевірити в другій лабораторії, особливо якщо результат неясний (граничні знахідки або атипичні клінічні ознаки) або якщо результат негативний і існує підозра на захворювання, пов'язане з MOG-IgG.

Перевірено у 2022 р.

Рисунок Е3: Діагностичні критерії захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (Jarius et al. 2018a, b)

Діагноз можна поставити за наявності всіх чотирьох наступних критеріїв:

1. монофазний або рецидивуючий гострий неврит зорового нерва, мієліт, енцефаліт стовбура мозку або енцефаліт або будь-яка комбінація цих синдромів, і
2. рентгенологічні або - лише у тих, хто страждає від невриту зорового нерва - електрофізіологічні (VER) результати, які сумісні з демієлінізуючим захворюванням ЦНС, і
3. Виявлення аутоантитіл IgG проти глікопротеїну мієліну олігодендроцитів (MOG), виявлений у клітинному аналізі з використанням повнорозмірного MOG людини як цільового антигену, і
4. відсутність *Червоні прапори* (див. нижче) або, якщо *Червоні прапори* є в наявності, підтвердження о Серостатус MOG-IgG у другому методологічно іншому аналізі (або, якщо інший аналіз недоступний, у другому незалежному зразку)

Червоні прапори

перебіг хвороби

- хронічне прогресуюче захворювання (дуже рідко у пацієнтів з позитивним MOG-IgG)
- раптова поява симптомів, напр. < 4 години від початку до максимуму (враховуйте ішемічну причину) або безперервне погіршення симптомів протягом тижнів (вважайте пухлину, саркоїдоз тощо)

MPT

- Пальцеподібне ураження Доусона або ураження, що прилягає до бічного шлуночка, є овальним/круглим або пов'язане з ураженням нижньої скроневої частки
- Активність на MPT головного мозку з постійним збільшенням тягаря ураження між рецидивами (обмежені докази)

СМР

- дво- або триспецифічна реакція на MRZ (враховуйте PC)

Серологія

- Титр MOG-IgG на рівні або трохи вище порогового значення, специфічного для аналізу; особливо (але не виключно), коли клінічна картина нетипова
- MOG-IgM та/або MOG-IgA позитивний, але MOG-IgG негативний (клінічне значення IgA/M-Ab невідоме)
- Позитивність MOG-IgG лише в СМР, а не в сироватці (MOG-IgG зазвичай виробляється екстрацельно)
- Одночасна наявність AQP4-IgG та MOG-IgG («подвійна позитивність»; надзвичайно рідко; рекомендовано повторити обидва тести)

Різне

- Клінічні або параклінічні ознаки, що вказують на інші діагнози (наприклад, нейротуберкульоз, нейробореліоз, нейросифіліс, нейросаркоїдоз, синдром Бехчета, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку, спадкова нейропатія зорового нерва Лебера, васкуліт, лімфома ЦНС, гліоматоз головного мозку, паранеопластичні неврологічні синдроми, PRES, ПМЛ, ознаки інфекції ЦНС)

Скорочення: AQP4 аквапорин-4, імуноглобулін Ig, глікопротеїн мієліну олігодендроцитів MOG, реакція MRZ Реакція на кір, краснуху та оперізувальний оперізувальний вірус, розсіяний склероз PC, прогресуюча мультифокальна

лейкоенцефалопатія ПМЛ, синдром задньої оборотної енцефалопатії PRES, зорові викликані потенціали VEP

Рисунок Е4: Рекомендовані показання до тестування на MOG-IgG у пацієнтів з гострими демієлінізуючими захворюваннями ЦНС і підозрою на аутоімунний патогенез (за Jarius et al. 2018a, b)

Тестування на MOG-IgG слід проводити, якщо відповідають наступним критеріям:

1. монофазний або рецидивуючий гострий неврит зорового нерва, мієліт, енцефаліт стовбура мозку або енцефаліт або будь-яка комбінація цих синдромів і
2. рентгенологічні або - лише у тих, хто страждає від неврити зорового нерва - електрофізіологічні (VEP) результати, які сумісні з демієлінізуючим захворюванням ЦНС, і
3. принаймні один із наступних результатів а–у:

сузір'я знахідок

МРТ

- a. Поздовжнє обширне ураження спинного мозку (≥ 3 WCS, безперервне) на МРТ (так званий LETM)
- b. Поздовжня обширна атрофія спинного мозку (≥ 3 тижнів, безперервна) на МРТ у людей з подією в анамнезі, що відповідає гострому мієліту
- c. Поразка мозкового конуса, особливо якщо вона є спочатку
- d. Подовжнє обширне ураження зорового нерва (наприклад, $>1/2$ довжини між головою зорового нерва та хіазмою, посилення T2 або контрастної речовини)
- e. періоптичне поглинання контрастної речовини під час гострого ВКЛ
- f. нормальна супратенторіальна МРТ у пацієнтів з гострим ОН та/або мієлітом та/або енцефалітом стовбура мозку
- g. МРТ головного мозку показує ураження, але немає перивентрикулярного ураження, яке має овальну/круглу форму або пов'язане з ураженням нижньої скроневої частки, немає ураження у вигляді пальця Доусона і немає ураження юстакортикальних U-волокон (критерії Matthews-Jurynczyk).
- h. Велике зливне ураження T2, що вказує на ГПМК.

Фундоскопія

- i. виражений набряк/папіліт при гострому ОН

СМР

- j. Нейтрофільний плеоцитоз у СМР або кількість клітин СМР > 50 /мкл
- k. Відсутність спинномозкової рідинно-специфічної ОКБ, незалежно від того, чи для першої, чи для повторної пункції (стосується лише пацієнтів з континентальної Європи)

(продовження на наступній сторінці)

Гістопатологія

- l. первинна демієлінізація з відкладенням комплекменту в ураженнях і IgG
- m. Попередній діагноз РС типу II

Клінічна картина

- n. одночасне двостороннє гостре ОН
- o. незвично висока частота спалахів або захворювання, що характеризується головним чином рецидивуючим ОН
- p. особливо серйозне порушення зору/сліпота на одне або обидва ока під час або після гострого спалаху
- q. особливо важкі або часті епізоди гострого мієліту або енцефаліту стовбура мозку
- r. Стійка сфінктерна та/або еректильна дисфункція після мієліту
- s. Пацієнти, у яких встановлено діагноз а *ADEM*, *рецидивуючий ADEM*, *багатофазний ADEM* або *ADEM ON* запитали
- t. гостра дихальна недостатність, порушення свідомості, зміни поведінки або епілептичні напади (потрібні рентгенологічні докази демієлінізації!)
- u. Початок захворювання в межах від 4 днів до приблизно 4 тижнів після вакцинації Етіологічно нез'ясована, рефрактерна до терапії стійка нудота з блюванням або стійка
- v. Гикавка (сумісна з синдромом ареапострема)
- w. супутня наявність тератоми або NMDAR енцефаліту (низький рівень доказів)

Відповідь на імунотерапію

- x. Часте повторення симптомів рецидиву після закінчення в/в Стероїдна терапія або стероїдозалежні симптоми (включаючи CRION)
- y. Значне збільшення частоти рецидивів після лікування ІФН-бета або наталізумабом у пацієнтів із (підозрюваним) РС (низький рівень доказів)

Вище Рекомендації в першу чергу призначені для дорослих і молоді. Показання до тесту на MOG-IgG у маленьких дітей можуть бути менш суворими, ніж у дорослих, оскільки захворювання, пов'язані з MOG-IgG, у маленьких дітей зустрічаються значно частіше, ніж у дорослих, тому ризик хибнопозитивного результату тесту менший. Подальші пояснення вказаних вище критеріїв можна знайти у роботі Jarius та співавт. 2018a, b.

Скорочення: ADEM - гострий дисемінований енцефаломієліт, ADEM-ON - ADEM з рецидивуючим невритом зорового нерву, CRION - хронічна рецидивна запальна нейропатія зорового нерва, СМР - спинномозкова рідина, LETM - поздовжній обширний поперечний мієліт, MOG - мієлін-олігодендроцитарний глікопротеїн, NMDAR - N-метил-D-аспарататний рецептор, ОКВ - олігоклональні IgG-смуги, НЗН - неврит зорового нерва, ЗВП - зоровий викликаний потенціал, WCS - сегменти тіл хребців.

Е.2.2 Зниження гостроти рецидивних атак хвороби

Немає даних контрольованих досліджень щодо терапії захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну. Серії випадків у дорослих пацієнтів наразі показали, що захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, реагують на високі дози глюкокортикоїдів і, якщо покращення недостатнє, на плазмаферез і, можливо, також на імунну адсорбцію (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Наразі недостатньо даних щодо використання раннього плазмаферезу до або паралельно з введенням високих доз глюкокортикоїдів, аналогічних класичному AQP4-AK-IgG-позитивному PCOHM.

Рекомендація E40 (Консенсус): Гострі загострення у дорослих слід лікувати високими дозами внутрішньовенних глюкокортикоїдів. Якщо ефект недостатній, слід розглянути можливість проведення плазмаферезу або імуноадсорбції. *Перевірено у 2022 р.*

У гострій фазі більшість MOG-IgG-позитивних дітей також добре реагують на внутрішньовенне введення метилпреднізолону (у дозі від 20 до 30 мг/кг/добу протягом трьох-п'яти днів); навіть при вираженій енцефалопатії, атаксії або параплегії симптоми у дітей зазвичай швидко зменшуються. За європейським Консенсусні рекомендації щодо терапії захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, у дітей підходять як подальша терапія рецидивів на додаток до плазмаферезу та високих доз внутрішньовенних імуноглобулінів (IVIg) (Bruijstens et al. 2020).

Ситуація дослідження у дорослих свідчить про високий ризик рецидиву після загострення без подальшої підтримуючої терапії пероральними глюкокортикоїдами. Рецидиви виникали, зокрема, наприкінці фази скорочення перорального прийому при щоденних дозах у середньому 10 мг преднізону та незабаром після закінчення перорального лікування, а також у зв'язку з меншою середньою тривалістю лікування.

подальша терапія (1,5 місяці проти п'яти місяців) (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). У дітей також є докази того, що скорочення терапії стероїдами знижує ризик раннього рецидиву (Wong et al. 2018).

Рекомендація E41 (Консенсус): Після гострих рецидивів, якщо підтверджено, що захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, слід проводити терапію пероральними глюкокортикоїдами в повільно зменшуваних дозах протягом кількох тижнів, навіть після початку постійної імуносупресії. *Перевірено у 2022 р.*

Е.2.3 Тривала терапія

Е.2.3.1 Імунодепресанти

Ретроспективне дослідження, яке включало понад 100 дітей із рецидивуючим МОГ, показало зниження частоти рецидивів, особливо при щомісячній терапії Іvlg, а потім ритуксимабом, мікофенолату мофетилом (ММФ) та азатіоприном. Зниження EDSS з часом було описано лише для Іvlg (Hacohen et al. 2018).

Профілактична терапія рецидивів імунотерапевтичними препаратами (азатіоприн, ритуксимаб, метотрексат, ММФ, Іvlg/ScIg) мала переважно позитивний вплив на перебіг захворювання у дорослих, хоча рецидиви траплялися при застосуванні всіх діючих речовин (Jarius et al. 2016; Montcuquet et al. 2017; Hacohen et al. 2018; Ramanathan et al. 2018; Chen et al. 2020 und 2022; Pedapati et al. 2020; Whittam et al. 2020; Lai et al. 2021). Під час терапії азатіоприном рецидиви виникали, зокрема, до очікуваного початку ефективності та у пацієнтів, які отримували лікування без одночасного застосування стероїдів (Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018). Рецидиви при лікуванні ритуксимабом почалися рано, тобто. Х. переважно до 12 тижнів (2-20) після інфузії (Jarius et al. 2016).

У ретроспективному дослідженні 70 пацієнтів (включаючи 23 дітей/підлітків), які були > отримували монотерапію ММФ, азатіоприном, ритуксимабом або внутрішньовенним Іg протягом 6 місяців. З річною частотою рецидивів 1,6 перед початком терапії рецидиви виникли у 14/19 (74 %) з ММФ, у 13/22 (59 %) з азатіоприном, у 22/36 (61 %) з ритуксимабом і у 2 / 10 (20 %) випадків. Частка педіатричних пацієнтів була найвищою в групі Іvlg — 50 % (Chen et al. 2020).

У ретроспективному британському багатоцентровому дослідженні, що вивчало прогресування захворювання та відповідь на лікування у 276 хворих на MOGAD (114 у віці <12-18 років; з проспективним спостереженням з моменту початку захворювання у 183/276 пацієнтів), це був загальний ризик рецидиву після періоду спостереження. вісім років 36,3 %, причому рецидиви виникають найчастіше після неврити зорового нерва як першого прояву та у молодших пацієнтів (> 18-40 років: Ризик рецидиву протягом восьми років 59,4 %). Ризик рецидиву був загалом знижений за допомогою різних імунотерапій (преднізолон окремо або в комбінації з різними імунодепресантами (азатіоприн, метотрексат, ММФ), імунотерапевтичні засоби для РС (глатирамеру ацетат, бетаінтерферон, диметилфумарат), Іvlg окремо або в комбінації з ритуксимабом, преднізолоном та/ або імунодепресанти). Відмінностей між використовуваними діючими речовинами не спостерігалось в загалом невеликій кількості випадків (Satukijchai et al. 2022).

Ретроспективне дослідження за участю 125 пацієнтів показало, що азатіоприн, ММФ і ритуксимаб ефективні для запобігання рецидивам, але не метотрексат, мітоксантрон або циклофосфамід (Cobo-Calvo et al. 2019).

Е.2.3.2 Імуноглобуліни

Ретроспективне дослідження за участю 59 дорослих показало, що внутрішньовенно введені високі дози імуноглобулінів (IVIg) є ефективними для профілактики рецидивів із середньою річною частотою рецидивів 1,4 (0-6,1) до IVIg і 0 (0-3) під час терапії IVIg (Chen et al. 2022). Рецидиви під IVIg були пов'язані, зокрема, з подовженням інтервалу та зменшенням дози (Chen et al. 2022). Серія випадків із шістьма пацієнтами, які застосовували підшкірне застосування (ScIg), показала хорошу переносимість без рецидивів під час терапії від 1 до 7 років (Sotirchos et al. 2022).

Е.2.3.3 Мікофенолату мофетил

У проспективному обсерваційному дослідженні, яке включало 79 суб'єктів, які отримували імунотерапію мікофенолату мофетилом (MMF) (n=54) або не отримували імунодепресантів (n=25), після середнього періоду спостереження до 15 місяців, 4/54 страждали (7,4 %) тих, хто отримував ММФ, мали рецидив порівняно з 11/15 (44 %) у групі порівняння (Li et al. 2020).

В іншому проспективному обсерваційному дослідженні, до якого було включено 62 пацієнтів, 22 отримували низькі дози ММФ (< 1000 мг/день), 19 — помірні дози ММФ (> від 1000 до < 2000 мг/день) та 21 оброблених високими дозами ММФ (> 2000 мг/добу). Можна було продемонструвати, що високі дози ММФ порівняно з помірними та низькими дозами ММФ продемонстрували значний вплив на зменшення спалаху після корекції віку, статі, тривалості захворювання та терапії преднізоном. Середня річна частота рецидивів зменшилася з 1,13 до 0,32 під високими дозами ММФ (Wang et al. 2021).

Е.2.3.4 Ритуксимаб

Ретроспективне міжнародне багатоцентрове дослідження оцінювало ефект профілактики рецидивів за допомогою ритуксимабу у 121 пацієнта (включаючи 30 дітей). З 20 пацієнтів, які отримували лікування після першого епізоду, у 14 (70 %) не було рецидиву протягом 11 місяців (медіана). Зі 101 пацієнта, які отримали RTX після другого або третього загострення, лише 53 (52,5 %) не мали подальших загострень протягом середнього 12 місяців. У 45/57 (78,9 %) спалахів лабораторні тести показали пригнічення В-клітин <1 % (Whittam et al. 2020).

В іншому проспективному обсерваційному дослідженні загалом 10 рецидивів (37,5 %) виникли у 6/16 пацієнтів, які отримували ритуксимаб (у чотирьох випадках терапія першої лінії), за якими спостерігали в середньому протягом 19 місяців (9-38). Рецидиви виникали в середньому через 2,6 місяця (0,6-5,8) після останньої інфузії та - на відміну від порівняльно оцінених пацієнтів з AQP4-IgG-позитивним РСОНМ - у 8/10 випадків з повним виснаженням В-клітин (CD19 CD27 В-клітин пам'яті < 0,05 %) (Durozard et al. 2020). Загалом ритуксимаб виявляється менш ефективним при захворюваннях, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну, ніж при AQP4-IgG-позитивному РСОНМ.

Е.2.3.5 Тоцилізумаб

Для пацієнтів – напр. також рефрактерні до ритуксимабу випадки – повідомлялося про стабілізацію перебігу захворювання під дією тоцилізумабу (Hayward-Koennecke et al. 2019; Lotan et al. 2018; Novi et al. 2019; Masuccio et al. 2020; Rigal et al. 2020; Schwake et al. 2020; Zhang et al. 2020; Elsbernd et al. 2021).

У ретроспективній серії випадків 14 пацієнтів, які перенесли в середньому 6 (1-12) епізодів неврити зорового нерва або мієліту під час різних імунотерапій, включаючи ритуксимаб у всіх випадках, під внутрішньовенною терапією тоцилізумабом (8х монотерапія, 4х додатково пероральні стероїди, 1х високі дози стероїдів та Іvlg один раз на місяць, 1х додатковий метотрексат для лікування псоріазу) протягом середньої тривалості терапії 16,3 місяців до зниження щорічної частоти рецидивів із середнього 175 (0,5-5) до 0 (0-0,9). У 79 % пацієнтів не було рецидивів. У 1/14 і 2/14 випадків один і ≥ 2 подальших рецидиву виникли під час терапії токілізумабом відповідно. Коли аналіз був обмежений тими, хто отримував тоцилізумаб протягом принаймні 12 місяців, 8/11 залишалися без рецидивів (Ringelstein et al. 2022).

Рекомендація Е42 (сильний консенсус): Якщо підтверджено виявлення антитіл MOG-IgG у сироватці, залежно від ступеня тяжкості, профілактика рецидиву за допомогою внутрішньовенних імуноглобулінів (Іvlg, наразі перший вибір для дітей) або імунодепресантів, напр. азатіоприн, мікофенолату мофетил (ММФ) або ритуксимаб чи тоцилізумаб.
Змінено у 2022 р.

Е.2.3.6 Невідповідна терапія захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

Дані про бета-інтерферони та глатирамери, зібрані від невеликої кількості тих, хто отримував лікування, вказують на те, що обидві активні речовини не мають або навіть мають несприятливий вплив (бета-інтерферони) на активність захворювання (Jarius et al. 2016; Nishiyama et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2019; Tzartos et al. 2020). В окремих описах випадків загострення захворювання також було описано під час лікування алемтузумабом (Wildemann et al. 2017; Seneviratne et al. 2022).

Рекомендація Е43 (Консенсус): Лікування бета-інтерферонами, слід уникати застосування глатирамерів або алемтузумабу при MOG енцефаломієліті.
Перевірено у 2022 р.

Не можна дати чітких рекомендацій щодо тривалості профілактичної імунотерапії. У різних дослідженнях описано низький ризик рецидиву як у дітей, так і у дорослих, якщо під час перебігу захворювання відбувається перетворення на негативні титри сироватки (огляд Huda et al. 2021; Dinoto et al. 2022). Однак слід зазначити, що сероконверсія може бути тимчасовою; Х. Сироваткові титри MOG-IgG можуть опускатися нижче межі виявлення відповідного аналізу лише тимчасово, спонтанно або в результаті терапії. Якщо вибір методу лікування ґрунтуватиметься на спостережуваній сероконверсії, регулярні перевірки титру все ще потрібні.

Література

А Розсіяний склероз: Діагностика – зниження гостроти рецидивних атак хвороби – Імунотерапія

А.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

Becker J, Geffken M, Diehl R R. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. *Neurology International Open*, 2017. 1:E256-26.

Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2006. 6(3):357-64.

Browne P, Chandraratna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 2014. 83(11):1022-24.

Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, 2016. 11(7):e0158978.

Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.

Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 1980. 103: 281-300.

Cree B A C, Gourraud P-A, Oksenberg J R et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*, 2016. 80:499-510.

Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. *Front Neurol*, 2018. 8:871.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. European Medicines Agency, 2015.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC_500185161.pdf [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103326.

GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019. 18(3):269-85.

Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 2000. 71:288-94.

Література A.1

- Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.
- Holstiege J, Akmatov M K, Klimke K et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 59:103534.
- Le M, Malpas C, Sharmin S et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2021. 27(5):755-66.
- Lublin F D, Reingold S C for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee of Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996. 46(4):907-11.
- Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.
- Lukas C, Sailer M. Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung. *Klin Neurophysiol*, 2015. 46:111-22.
- Malpas C B, Manouchehrinia A, Sharmin S et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(5):1400-13.
- Miller D H, Weinshenker B G, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008. 14:1157-74.
- Okuda D T, Mowry E M, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009. 72(9):800-5.
- Plantone D, De Angelis F, Doshi A et al. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs*, 2016. 30(6):517-26.
- Rovira À, Wattjes M P, Tintoré M et al. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11:471-82.
- Solomon A J, Bourdette D N, Cross A H. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology*, 2015. 87 (13):1393-99.
- Sørensen P S, Sellebjerg F, Hartung H P et al. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*, 2020. 143(9):2637-52.
- Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.
- Tintoré M, Arambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1658-69.

Література A.1 / A.2

Tintoré M, Rovira À, Río J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.

Tumani H, Petereit H.-F. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Weinshenker B G, Bass B, Rice G P A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. 112:133-46.

A.2 Зниження гостроти рецидивних атак хвороби

Bazi A, Baghbanian S M, Ghazaeian M, et al. Efficacy and safety of oral prednisolone tapering following intravenous methyl prednisolone in patients with multiple sclerosis relapses: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 47: 102640.

Beck R W, Cleary P A, Anderson M M, Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 1992. 326(9):581-88.

Beck R W, Cleary P A, Trobe J D et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1993. 329(24):1764-69.

Beck R W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophtamol*, 1995. 113(2):136-37.

Blechinger S, Ehler J, Bsteh G et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021. 14: 1756286420975642.

Burton JM, O'Connor P W, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12:CD006921.

Citterio A, La Mantia L, Ciucci G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Reviews*, 2000. Update 2013. (4):CD001331.

Correia I, Ribeiro J J, Isidoro L et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 19:148-52.

Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 2019. 16:98-106.

Ehler J, Blechinger S, Rommer P S et al. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients – a multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(8):1749.

Література A.2

- Ehler J, Koball S, Sauer M et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One*, 2015. 10(8):e0134583.
- Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J et al. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. *Nervenarzt*, 2001. 72(8):577-89.
- Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, doubleblind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-32.
- Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*, 2012. 25(2):152-58.
- Keegan M, Pineda A A, McClelland R L et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*, 2002. 58(1):143-46.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9997):974-81.
- Liu S, Liu X, Chen S et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017. 12(11): e0188644.
- Marrodan M, Crema S, Rubstein A et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 55: 103168.
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl H, Toyka K V et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*, 2008. 255(10):1449-63.
- Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophtamol*, 1997.115(12):1545-52.
- Perumal J S, Caon C, Hreha S et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2008. 15(7):677-80.
- Pfeuffer S, Rolfes L, Bormann E et al. Comparing plasma exchange to escalated methyl prednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Clin Med*, 2019. 22;9(1): 35.
- Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoabsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Neuroinflammation*, 2022. 19(1): 220.

Література A.2 / A.3

- Polman C H, Reingold S C, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. 69(2):292-302.
- Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-173.
- Trebst C, Reising A, Kielstein J T et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 2009. 28(2):108-15.
- Weiner H L, Dau P C, Khatri B O et al. Double-blind study of true versus sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 1989. 39(9):1143-49.
- Weinshenker B G, O'Brien P C, Petterson T M et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999. 46(6):878-86.

A.3 Імунотерапія, схема лікування та вибір методу лікування

- Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1045-63.
- Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology*, 2011. 76(Suppl 1):14-25.
- Brown J W L, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*, 2019. 321(2):175-87.
- Chitnis T, Arnold D, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.
- Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 2021. Jan 8:1-25 [Epub ahead of print].
- Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.
- Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):336-47.
- Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A et al. Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl*, 2018. 4(2):205521731877861.
- Gerardi C, Bertele' V, Rossi S et al. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology*, 2018. 90(21):964-73.

Література А.3

- Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(5): 536-41.
- Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020. 95(13):e1854-e1867.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. (4):460-71.
- He A, Merkel B, Brown J W L et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):307-16.
- Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.
- Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020 Jun 12;26(9):1031-44.
- Kaminsky A L, Omorou A Y, Soudant M et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*, 2020. 267(12):3518-27.
- Kappos L, Wolinsky J S, Giovannoni G et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*, 2020. 77(9):1132-40.
- 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(10):1133-7 [Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):e2].
- Kister I, Spelman T, Patti F et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci*, 2018. 391:72-76.
- Kline K, Bowdish D. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol*, 2016. 29:63–67.
- Koch-Henriksen N, Thygesen L C, Sørensen P S, Magyari M. Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: A different approach. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 32:1-8.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event. *ECTRIMS Online Library*, 2019. Abstract 97.
- Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.

Література A.3

Lucchetta R C, Leonart L P, Becker J et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 35:7-15.

Lünemann J D, Ruck T, Muraro P A et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(1):56-62 [Erratum in: *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(2):125].

Lukas C, Gold R, Fiehler J et al. Ablagerung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn nach mehrfacher Anwendung: Konsequenzen für den Einsatz der MRT bei Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose? *Akt Neurol*, 2016. 43(04):237-41.

Montalban X, Gold R, Thompson A J et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2018. 24(2):96-120. [Erratum in: *Mult Scler*, 2020. 26(4):517] und *Eur J Neurol*, 2018. 25(2):215-37 [Erratum in: *Eur J Neurol*, 2018. 25(3):605]

Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.

Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(3):274-81.

Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2019. 18(10):973-80.

Pawelec, G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 2017. 18(4):717-21.

Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurological Sci*, 2017. 13(7):37-43.

Roos I, Leray E, Frascoli F et al. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(9):2742-56.

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T et al. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. *Mult Scler*, 2018. 24(5):563-73.

Sørensen P S, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-16.

Stankiewicz J M, Weiner H L. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 22;7(1):e636.

Література A.3 / A.4

- Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.
- Tintoré M, Arrambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020. 26(13):1658-69.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.
- Thompson A J, Baranzini S E, Geurts J et al. Multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2018. 391(10130):1622-36.
- Walter U, Berthele A, Strobl D. Anforderungen an etablierten Off-label-Use in der GKV bei Markteintritt zugelassener Analogpräparate – beispielhaft dargestellt zur Indikation Multiple Sklerose. *KrV Kranken- und Pflegeversicherung*, 2020. 72(5):192-98.
- Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.
- Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009. [Erratum in: *Lancet Neurol*, 2021. 20(1):e1].

A.4 Додаток визначення термінів

- Berlin J A, Glasser S C, Ellenberg S S. Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*, 2008. 98:1366-71.
- Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021. 268(6):2161-68.
- Cree B A, Bennett J L, Sheehan M et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – ethical and design considerations. *Mult Scler*, 2016. 22:862-72.
- Cutter G R, Baier M L, Rudick R A et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 1999. 122 (Pt 5):871-82.
- Havrdova E, Galetta S, Stefoski D et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010. 74. Suppl 3:S3-7.
- Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138:3287-98.
- Kappos L, De Stefano N, Freedman M S et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1297-1305.

Література A.4 / B.1

- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33:1444-52.
- Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2015. 14:208-23.
- Riazi A, Hobart JC, Lamping D L et al. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson's disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74:710-14.
- Rocca M A, Comi G, Filippi M. The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2017. 8:433.
- Rotstein D L, Healy B C, Malik M T et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2015. 72(2):152-8.
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J et al. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013, 128:114-21.
- Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2005. 239(1):95-9.
- van Munster C E P, Uitdehaag B M J. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2017. 31:217-36.
- Weinshenker B G, Baron G, Behne J M et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2015. 84:1805-15.
- Wiendl H, Meuth S G. Pharmacological approaches to delaying disability progression in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 2015. 75:947-77.

В Імунотерапевтичні препарати

В.1 Бета-інтерферон

- Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. *PLoS One*, 2016. 11(11):e0162752.
- Bermel R A, Weinstock-Gutmann B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.

Література В.1

- Burks J, Thomas M, Xiaolan Y. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017. 9:251-60.
- Calabresi P A, Kieseier B C, Arnold D L et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.
- Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.
- Cohen J A, Comi G, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 2019. 18(II),1021-33.
- Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(II):1009-20.
- De Jong H J I, Kingwell E, Shirani A et al. British Columbia multiple sclerosis clinic neurologists. evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology*, 2017. 88(24):2310-20.
- Elmazny A, Hamdy S M, Abdel-Naseer M et al. Interferon-beta-induced headache in patients with multiple sclerosis: frequency and characterization. *J Pain Res*, 2020. 13,537-45.
- Filippini G, Clerico M, Beiki O et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4):CD012200.
- Freedman M S. Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(3):547-57.
- Freedman M S, Jack D, Murgašová Z et al. Outcomes of COVID-19 among patients treated with subcutaneous interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 56, 103283.
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*, 2012. 18(7):932-46.
- Goodin D S, Traoulee A, Knappertz V et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
- Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.

Література В.1

- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
- Jacobs L D, Cookfair D L, Rudick R A et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
- Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-7.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing- remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (7):CD009333.
- La Mantia L, Vacchi L, Ebers G et al. interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1:CD005181.
- Patti F, Zimatore G B, Brescia Morra V et al. Administration of subcutaneous interferon beta 1a in the evening: data from RELIEF study. *J Neurol*, 2020. 267(6), 1812–23.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
- Reder A, Oger J, Kappos L et al. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Multi Scler Rel Disord*, 2014. 3(3):294-302.
- Rice G P A, Incorvaia B, Munari L et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 7(6):e00696.
- Rojas J I, Romano M, Ciapponi A et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006643.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*, 2014. 20(6):705-16.
- White J T, Newsome S D, Kieseier B C et al. Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(4):239-49.

Література В.1 / В.2

Zhang J, Shi S, Zhang Y et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

В.2 Глатирамер

Cadavid D, Wolanski L J, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.

Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N et al. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta neurologica Scandinavica*, 2021. 143(2), 178-87.

Cohen J, Belava A, Selmaj K et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.

Comi G, Martinelli V, Rodheger 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 Neurol*, 2009. 374:1503-11.

Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.

Ghezzi A, Amato M P, Annovazzi P et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurological sciences*, 2009. 30(3),193-99.

Hansen K, Schüssel K, Kieble M et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015. 10:e133279.

Herbstritt S, Langer-Gould A, Rochhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *MultScler J*, 2016. 22:810-816.

Jakimovski D, Awan S, Eckert S P et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS drugs*, 2022. 36(1),45-59.

Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.

Johnson K P, Brooks B R, Ford C C et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-266.

Kahn O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.

Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3),120-26.

Література В.2 / В.3

La Mantia L, Di Pietrantonj, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). Cochrane Database Syst Rev, 2016.11:CD009333.

Mikol D D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol, 2008. 7:903-14.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol, 2009. 8:889-97.

Rieckmann P, Zivadinov R, Boyko A et al. Long-term efficacy and safety of three times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients: Seven-year results of the Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) open-label extension study. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2021. 7(4),20552173211061550.

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022. 9(6):e200021.

Wolinsky J S, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Neurol, 2007. 61:14-24.

В.3 Диметилфумарат

Chan A, Rose J, Alvarez E et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. Neurol Clin Pract, 2020. 10(6):510-19.

Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012. 367:1087-97. Erratum in: N Engl J Med, 2012. 367:1673.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. Mult Scler, 2017. 23(2):253-65.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. Mult Scler, 2022. 28(5):801-16.

Gold R, Kappos L, Arnold D L et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: N Engl J Med, 2012. 367:1098-107.

Література В.3

Hutchinson M, Fox R J, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(4):613-27.

Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.

Kappos L, Gold R, Miller D H et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.

Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.

Liang G, Chai J, Ng H S et al. Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102566.

Linker R A, Lee D H, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011.134(Pt 3):678-92.

Lyons J, Hughes R, McCarthy K et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2022. 8(4):20552173221132469.

Mehta D, Miller C, Arnold D L et al. Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: Implications for clinical practice. *Neurology*, 2019. 92(15):e1724-e1738.

Naismith R T, Wolinsky J S, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020a. 26(13):1729-39.

Naismith R T, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, 2020b. 34(2):185-96.

Palte M J, Wehr A, Tawa M et al. Improving the gastrointestinal tolerability of fumaric acid esters: early findings on gastrointestinal events with diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther*, 2019. 36(11):3154-65.

Rote Hand Brief Tecfidera. Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie. 09. Nov. 2020.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tecfidera.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Література В.3 / В.4

- Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006. 13(6):604-10.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.
- Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015. 2(2):103-18.
- Wray S, Then Bergh F, Wundes A et al. Efficacy and safety outcomes with diroximel fumarate after switching from prior therapies or continuing on DRF: results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther*, 2022. 39(4):1810-31.
- Xu Z, Zhang F, Sun F et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (4):CD011076.
- Yadav S K, Sooin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med*, 2019. 97(4):463-72.

В.4 Терифлуномід

- Chitnis T, Banwell B, Kappos L et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20(12):1001-11.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.
- Comi G, Miller A E, Benamor M et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1083-92.
- Coyle P K, Khatri B, Edwards K R et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:107-15.
- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4:CD012200.

Література В.4

- Guarnaccia J B, Cabot A, Garten L L et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103347.
- He D, Zhang C, Zhao X et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 3:CD009882.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383:546-57.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Teriflunomid -Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte 202, Auftrag A13-38. Köln, Dezember 2013:1-73. <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.
- Kallmann B A, Tiel-Wilck K, Kullmann J S et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1756286419835077.
- Kappos L, Fox R J, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.
- Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19: 1261–67.
- Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.
- Miller A E. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017. 10(12):381-96.
- Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102438.
- Miller A E, Vermersch P, Kappos L et al. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:131-38.
- Miller A E, Wolinsky J S, 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 Neurol*, 2014. 13(10):977-86.

Література В.4 / В.5

- O'Connor P, Comi G, Freedman M S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*, 2016. 86(10):920-30.
- O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L M E et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014; 20(6):705-16.
- Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T et al. Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 2013.84(6):724-31.

В.5 Модулятори рецептора сфінгозин-1-фосфату (С1Ф).

- Achtnichts L, Obreja O, Conen A, Fux, C A et al. cryptococcal meningoencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2015. 72(10):1203-5.
- Berger J R, Cree B A, Greenberg B et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 2018. 90(20):e1815-e1821.
- Calabresi P A, Radue E W, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.
- Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.
- Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.
- Cohen J A, Arnold D L, Comi G et al. for the RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
- Cohen J A., Comi G, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.
- Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.

Література В.5

- Cree B A, Arnold D L, Fox R J et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*, 2022a 28(10):1591-605.
- Cree B A, Selmaj K W, Steinman L, Comi G et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler*, 2022a. 28(12):1944-62.
- Forrestel A K, Modi B G, Longworth S et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2016. 73(3):355-56.
- Francis G, Lappos L, O'Connor P et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, 2014. 20(4):471-80.
- Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A et al. Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler*, 2017. 23(9):1225-32.
- Gold R, Comi G, Palace J et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*, 2014. 261(2):267-76.
- Hatcher S E, Waubant E, Nourbakhsh B et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*, 2016. 73(7):790-94.
- Huang D. Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology*, 2015. 55(22):3383-86.
- Ikumi K, Ando T, Katano H et al. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(4):e247.
- Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree, B A C et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73.
- Kappos L, Fox R J, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2021. 78(5):558-67.
- Kappos L, Radue E W, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.
- Kipp M. Does siponimod exert direct effects in the central nervous system? *Cells*, 2020. 9(8):1771.
- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4:CD009371.

Література В.5

- Laroni A, Signori A, Maniscalco G T et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*, 2017. 89(22):2222-29.
- Linda H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya (®) (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2015. 6:39.
- Lublin F, Miller D H, Freedman M S et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.
- Matloubian M, Lo C G, Cinamon G et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004. 427(6972):355-60.
- Olsson T, Boster A, Fernández Ó et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(11):1198-208.
- Pham C, Bennett I, Jithoo R. Cryptococcal meningitis causing obstructive hydrocephalus in a patient on fingolimod. *BMJ Case Rep*, 2017. 2017:bcr2017220026.
- Pilz G, Harer A, Wipfler P et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology*, 2013. 81(19):1654-58.
- Rote Hand Brief Gilenya®. Kontraindikationen bei Patienten mit kardialen Erkrankungen. 06.11.2017. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Rote Hand Brief Gilenya®. Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. 09. Sept. 2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Rote Hand Brief Gilenya®. Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden („drug-induced liver injury“, DILI) zu minimieren. 10. Nov. 2020. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Roy R, Alotaibi A A, Freedman M S. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2021. 35(4):385-402.
- Selmaj K, Li D K, Hartung H P et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-85.

Література В.5 / В.6

Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.

Sullivan R, Kilaru A, Hemmer B et al. COVID-19 Infection in fingolimod- or siponimod-treated patients: case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9:e1092.

Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-85.

Zecca C, Merlini A, Disanto G et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler*, 2017. 24(2):167-74.

Zimmer A, Coslovsky M, Abraham I et al. Adherence to fingolimod in multiple sclerosis: an investigator-initiated, prospective, observational, single-center cohort study. *Patient Prefer Adherence*, 2017. 11:1815-30.

В.6 Кладрибін

Albanese A, Sormani M P, Gattorno G, Schiavetti I. COVID-19 severity among patients with multiple sclerosis treated with cladribine: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 68:104156.

Butzkueven H, Moore N, Aydemir A et al. The CLARION study design and status update: a long-term, registry-based study evaluating adverse events of special interest in patients with relapsing multiple sclerosis newly started on cladribine tablets. *Curr Med Res Opin*, 2022. 38(7):1167-76.

Cook S, Vermersch P, Comi G et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*, 2011. 17(5):578-93.

Cook S, Leist T, Comi G et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Rel Disord*, 2019. 29:157-67.

Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*, 2010. 362(5):416-26.

Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*, 2017. 24(12):1594-604.

Leist T P, Comi G, Cree B A 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 Neurol*, 2014. 13(3):257-67.

Leist T, Cook S, Comi G et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102572.

Література В.6 / В.7

- Leist T P, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol, 2011. 34(1):28-35.
- Montalban X, Leist T P, Cohen B A et al. Cladribine tablets added to IFN-beta in active relapsing MS: The ONWARD study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. 5(5):e477.
- Norgaard M, Veres, K, Didden E M et al. Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. Mult Scler Relat Disord, 2019. 28:81–85.
- Pakpoor J, Disanto G, Altmann D R et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015. 2(6):e158.
- Rote Hand Brief Cladribin (Litak®, Leustatin®). Änderungen der Produktinformation wegen des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). 04. 12.2017. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-cladribin.html?nn=591002> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Rote Hand Brief Mavenclad® (Cladribin-Tabletten): Risiko von schwerwiegenden Leberschäden und neue Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion. 16.02.2022. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-mavenclad.html?sessionId=74541F012CA4AD432A6B5D61FFBE6A23.intranet352> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

В.7 Наталізумаб

- Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. PLoS One, 2016. 11(11):e0162752.
- Foley J F, Defer G, Ryerson L Z et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. Lancet Neurol, 2022. 21(7):608-19.
- Foley N, Nair K V, Vollmer T et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. Patient Prefer Adherence, 2017. 11:1035-48.
- Ho P R, Koendgen H, Campbell N et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol, 2017. 16(11):925-33.
- Kalincik T, Brown J W, Robertson N et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol, 2017. 16(4):271-81.

Література В.7

- Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2015. 77(3):425-35.
- Kapoor R, Ho P, 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(5):405-15.
- Miller D H, Khan O A, Sheremata W A et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*, 2014. 83(1):78-86.
- Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2014. 76(6):802-12.
- Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354: 899-910.
- Prosperini L, Kinkel R P, Miravalle A A et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-17.
- Pucci, Giuliani et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (10):CD007621.
- Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.
- Ryerson L Z, Foley J, Chang I et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*, 2019. 93:e1452-e1462. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*, 2017. 88(12):1197-205.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Svenningsson A, Falk E, Celius E G et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*, 2013. 8(3):e58643.
- Warender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G et al. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(4):520-32.

В.8 Окрелізумаб та інші анти-CD20 антитіла

- Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. *J Neurol*, 2022. 269(7):3676-3681.
- Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2016. 79:950-58.
- Alping P, Askling J, Burman J et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2020. 87(5):688-99.
- Barmettler S, Ong M S, Farmer J R, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.
- Bar-Or A, Grove R A, Austin D J et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90:e1805-e1814.
- Bauer B, Brockmeier B, Devonshire V et al. An international discrete choice experiment assessing patients' preferences for disease-modifying therapy attributes in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*, 2020. 10(6):369-82.
- Berger J R, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol*, 2018. 24:323-331.
- Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.
- Carson K R, Evens A M, Richey E A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009. 113:4834-40.
- Emery P, Rigby W, Tak P P et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One*, 2014. 9(2):e87379.
- Granqvist M, Borealm M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.
- Hauser S L, Bar-Or A, Cohen J A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020a. 383(6):546-57.
- Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3) 221-34.
- Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020b. 95(13):e1854-e1867.
- Hauser S L, Kappos L, Montalban X et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2021. 97(16):e1546-e1559.
- Hauser S L, Waubant E, Arnold D L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.

Література В.8

- Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2019. 66:460-471.
- Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.
- Kappos L, Li D, Calabresi P A et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 378, 2011. 378:1779-87.
- Mayer L, Kappos L, Racke M K et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 30:236-43.
- Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. (3) 209-220.
- Perriguet M, Maarouf A, Stellmann J P et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 9(1):e1115.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016. 87:2074-81.
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Sørensen P S, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*, 2014. 82:573-81.
- Sormani M P, De Rossi N, Schiavetti I et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2021. 89(4):780-89.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.
- Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(8):693-703.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.

Література В.8 / В.9

Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: a nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*, 2017. 177:1605-12.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009.

В.9 Алемтузумаб

Bass AD, Arroyo R, Boster AL, et al. Alemtuzumab outcomes by age: Post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102717. doi:10.1016/j.msard.2020.102717.

CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 359(17):1786-801.

Cohen J A, Coles A J, Arnold D L 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 Neurol*, 2012. 380(9856):1819-28.

Coles A J, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 2012. 78(14):1069-78.

Coles A J, Cohen J A, Fox E J et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurolog*, 2017. 89(11):1117-26.

Coles, A J, Twyman C L, Arnold D L et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1829-39.

Comi G, Alroughani R, Boster A L et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler*, 2020. 26(14):1866-76.

European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 15. Nov. 2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Freedman M S, Kaplan J M, Markovic P S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol*, 2013. 4(4):1000152.

Häußler V, Ufer F, Pöttgen J et al. aHSCT is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021. 8(6):1269-1278.

Література В.9

- Haghikia A, Dendrou C A, Schneider R et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol*, 2017. 16(2):104-6.
- Havrdova E, Arnold D L, Cohen J A et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 2017. 89(11):1107-16.
- Holmøy T, Fevang B, Olsen D B et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes*, 2019. 12(1):497.
- Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard T M. *Listeria monocytogenes* infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology*, 2017. 17(1):2015-18.
- Kalincik T, Brown J W, Robertson W et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.
- Riera R, Porfirio G J M, Torloni M R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. (4): CD011203.
- Rote Hand Brief Lemtrada®. Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken. April 2019.
<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Rote Hand Brief Lemtrada®. Einschränkung der Indikation, zusätzliche Gegenanzeigen und risikominimierende Maßnahmen. Jan. 2020.
<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T et al. Updated results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(6):e200021.
- Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2021;360:577721.
- Steingo B, Al Malik Y, Bass A D et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*, 2020. 267(11):3343-53.
- Wray S, Havrdova E, Snyderman D R et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*, 2019. 25(12):1605-17.
- Zhang J, Shi S, Zang Y et al. 2017. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

Література В.9 / В.10 / В.11

Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. 92(2):189-94.

Ziemssen T, Bass A D, Berkovich R et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs*, 2020. 34(9):973-88.

В.10 Інші імунотерапевтичні препарати

European Medicines Agency. Questions and answers on Novantrone and associated names (mitoxantrone 2 mg/ml concentrate for solution for infusion). Outcome of a procedure under Article 30 of Directive 2001/83/EC. 28 April 2016.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/novantrone-associated-names> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255[S1]:51-60.

Hartung H P, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2002. 360(9350):2018-25.

Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009. 15(8):965-76.

Martinelli B, Facchi L, Rovaris M et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (5):CD002127.

Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*, 2014. 9(11):e113371.

Yudkin P L, Ellison G W, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*, 1991. 338(8774):1051-5.

В.11 Інші методи лікування

Ascherio A, Munger K L, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):306-14.

Bundesinstitut für Risikobewertung. Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig. Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020.

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungs-mittel-unnoetig.pdf> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Література В.11

Burt R K, Balabanov R, Burman J, Sharrack B et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation versus continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019. 321(2):165-74.

Burt RK, Han X, Quigley K et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2022. 269(5):2513-26.

Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 6(5):e597.

Campbell E, Coulter E H, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 24:55-63.

Cohen J A, Baldassari L E, Atkins H L et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(5):845-54.

Cree B A C, Cutter G, Wolinsky J S et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):988-97.

Degelman M L, Herman K M. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17(10): 207-16.

Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific report of the 2020 dietary guidelines advisory committee: advisory report to the secretary of agriculture and the secretary of health and human services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC, 2020. S. 488ff.
<https://www.dietaryguidelines.gov/2020-advisory-committee-report> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by a immunomodulatory mechanism. *Cell*, 2020. 180(6):1067-1080.e16.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*, 2012. 10(7):2813.

Evans E, Levasseur V, Cross A H et al. An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 36:101393.

Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 2021. 27(13):1977-93.

Häusler D, Torke S, Peelen E et al. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*, 2019. 142(9):2737-2755.

Література В.11

- Hedström A K. Smoking and its interaction with genetics in MS etiology. *Mult Scler*, 2019. 25(2):180-86.
- Hedström A K, Hillert J, Olsson T et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):300-305.
- Hedström A K, Olsson T, Kockum I et al. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. *J Neurol*, 2019. 267(4):1045-1052.
- Hempel S, Graham G D, Fu N et al. A systematic review of modifiable risk factors in the Progression of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 23(4):525-33.
- Holton K F, Kirkland A E. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1012-23.
- Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*, 2019. 93(20):e1906-e1916.
- iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*, 2022. 185(19):3467-86.
- Ivashynka A, Copetti M, Naldi P et al. The impact of lifetime alcohol and cigarette smoking loads on multiple sclerosis severity. *Front Neurol*, 2019. 10:866.
- Jagannath V A, Filippini G, Di Pietrantonj C et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. (12):CD008422.
- Jensen S N, Cady N M, Shahi S K et al. Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis. *Sci Adv*, 2021. 7(28):eabd4595.
- Kalb R, Brown T R, Coote S et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*, 2020. 26(12):1459-69.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.
- Koch-Henriksen N, Lauer K. Dietary sodium intake: an etiologic dead end in multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(13):1314-1315.
- Langer-Gould A, Lucas R, Xiang A H et al. MS Sunshine Study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in blacks and hispanics. *Nutrients*, 2018. 10(3):268.

Література В.11

- Latimer-Cheung A E, Pilutti L A, Hicks A L et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013. 94(9):1800-1828.e3.
- Lee I M, Shiroma E J, Kamada M et al. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med*, 2019. 179(8):1105-12.
- Ludyga S, Gerber M, Pühse U et al. Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nat Hum Behav*, 2020. 4(6):603-12.
- Manuel Escobar J, Cortese M, Edan G et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. *Mult Scler* 2022. 28(8):1277-85.
- Maric G, Pekmezovic T, Tamas O et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2022. 145(1):24-29.
- Marrie R A. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*, 2017. 13(6):375-82.
- Marrie R A, Rudick R, Horwitz R et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. 74(13):1041-47.
- Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101486.
- Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity a comprehensive review. *Circulation*, 2016. 133:187-225.
- Munger K L, Hongell K, Åivo J et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology*, 2017. 89(15):1578-1583.
- Munger K L, Levin L I, Hollis B W et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2006. 296(23):2832-2838.
- Muraro P A, Pasquini M, Atkins H L et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2017. 74(4):459-69.
- Parks N E, Jackson-Tarlton C S, Vacchi L et al. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD004192.
- Probst Y, Mowbray E, Svensen E et al. A systematic review of the impact of dietary sodium on autoimmunity and inflammation related to multiple sclerosis. *Adv Nutr*, 2019. 10(5):902-10.
- Pröbstel A K, Baranzini S E. the role of the gut microbiome in multiple sclerosis risk and progression: towards characterization of the "MS microbiome". *Neurotherapeutics*, 2018. 15(1):126-134.

Література В.11

Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol*, 2022. 269(6):2922-40.

Rasul T, Frederiksen J L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2018. 265(12):2755-2763.

Rothhammer V, Quintana F J. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol*, 2016. 43:46-53.

Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(21):2140-2145.

Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*, 2018. 118(1):74-100.

Sharack B, Saccardi R, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(2):283-306.

Simpson S Jr, Wang W, Otahal P et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(11):1193-1200.

Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2019. 33(12):1187-1199.

Tettey P, Simpson S, Taylor B et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(5):395-401.

Tredinnick A R, Probst Y C. Evaluating the effects of dietary interventions on disease progression and symptoms of adults with multiple sclerosis: an umbrella review. *Adv Nutr*, 2020. 11(6):1603-15.

van der Kolk N M, de Vries N M, Kessels R P C et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):998-1008.

С Особливі ситуації

С.1 РС та вагітність

Alroughani R, Alowayesh M S, Ahmed S F et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*, 2018. 90:e840-e846.

Andersen J B, Kopp T I, Sellebjerg F et al. Pregnancy-related and perinatal outcomes in women with multiple sclerosis: a nationwide danish cross-sectional study. *Neurol Clin Pract*, 2021. 11(4):280-90.

Andersen J B, Moberg J Y, Spelman T et al. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. a population-based nationwide danish register study. *Front Immunol*, 2018. 23;9:2706.

Anderson A, Krysko K M, Rutatangwa A et al. Clinical and radiologic disease activity in pregnancy and postpartum in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(2):e959.

Barataud-Reilhac A, Kerbrat S, Roux J et al. Teriflunomide-exposed pregnancies in a french cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*, 2020. 10(4):287-97.

Bianco A, Lucchini M, Totaro R et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in pregnant multiple sclerosis patients. *Neurotherapeutics*, 2021. 18(4):2598-607.

Bove R, Rankin K, Lin C et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler*, 2020. 26:1410-19.

Brandt-Wouters E, Gerlach O H, Hupperts R M. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 134(2):194-96.

Bsteh G, Algrang L, Hegen H et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: a cohort study in western Austria. *Mult Scler*, 2020. 26(1):69-78.

Celius E G, Ciplea A I, Drulovic J et al. Alemtuzumab and pregnancy – case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. *ECTRIMS*, 2018. Poster 915.

Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011. 117(5):1499-506.

Chey S Y, Kermode A G. Pregnancy outcome following exposure to ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2022. 8(1):20552173221085737.

Ciplea A I, Kurzeja A, Thiel S et al. Eighteen-month safety analysis of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate therapy for relapsing multiple sclerosis - COBRA study. *Mult Scler*. 2022:13524585221083982.

Ciplea A I, Langer-Gould A, de Vries A et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020a. 7(4):e723.

Література С.1

- Ciplea A I, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: one-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020b. 7(4):e757.
- Cocco E, Sardu C, Gallo P et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler*, 2008. 14(9):1225-33.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours M M et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998. 339(5):285-91.
- Correale J, Farez M F, Ysrraelit M C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*, 2012. 72(5):682-94.
- Coyle P K, Sinclair S M, Scheuerle A E et al. Final results from the Betaferon (interferon beta -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*, 2014. 4(5):e004536.
- Dahl J, Myhr K M, Daltveit A K et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255(5):623-27.
- Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(3):e453.
- De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*, 2015. 131(5):336-40.
- De Steenwinkel F D O, Dohlhain R J, Hazes J M et al. Does prednisone use or disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis influence the body composition of their offspring? *Reprod Toxicol*, 2017. 71:118-23.
- Demortiere S, Rico A, Maarouf A et al. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(5):712-18.
- D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag B M. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):38-41.
- Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*, 2015. 21(2):198-205.
- EMA. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. European Medicines Agency, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Everage N J, Jones C C, Hellwig K et al. Pregnancy outcomes from an international registry of patients treated with delayed-release dimethyl fumarate. *ECTRIMS*, 2018. Poster 603.

Література C.1

- Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie. Bewertung der Expertengruppe Off-Label – Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1. Bfarm, 2018. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/sachstandstabelle.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Fragoso Y D, Boggild M, Macias-Islas M A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg, 2013. 115(2):154-59.
- Frau J, Coghe G, Casanova P et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. Eur J Neurol, 2018. 25(8):1063-68.
- Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol, 2016. 16(1):150.
- Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-cell-depleting therapy in women of childbearing potential with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Clin Pract, 2022. 12(2):154-63.
- Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy outcomes during the clinical development of cladribine in multiple sclerosis: an integrated analysis of safety. Drug Safety, 2020. 43(7):635-43.
- Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. Ther Adv Neurol Disord, 2018. 11:1756286418804760.
- Gitman V, Stavropoulos A, Saenz V et al. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada: A descriptive analysis of real-world data. Mult Scler Relat Disord, 2022. 62:103792.
- Gold R, Phillips J T, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. Neurol Ther, 2015. 4(2):93-104.
- Guarnaccia J B, Cabot A, Garten L L et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103347
- Haas J, Hommes O R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler, 2007. 13(7):900-8.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurol, 2014. 71(7):891-95.

Література C.1

- Hakkarainen K M, Juuti R, Burkill S et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420951072.
- Hellwig K, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*, 2008a. 255:592-593.
- Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand*, 2008b. 118:24-28.
- Hellwig K, Caron F D, Wicklein E et al. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420910310.
- Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2011. 258(3):502-3.
- Hellwig K, Haghikia A, Agne H et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009a. 66:1580-1581. Author reply 1581.
- Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021a. ;9(1):e1114.
- Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2009b. 61:65-68.
- Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144750.
- Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021b. 14:17562864211051012.
- Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*, 2016. 22(6):810-6.
- Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoabsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418774973.
- Horvat Ledinek A H, Brecl Jakob G, Jerše J et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101519.
- Jølvig L R, Larsen M D, Fedder J et al. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2020. 40(5):711-18.

Література C.1

- Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.
- Kaplan S, Zeygarnik M, Stern T. Pregnancy, fetal, and infant outcomes following maternal exposure to glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2022. 45(4):345-57.
- Karlsson G, Frankis G, Koren G et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 82(8):674-80.
- Kieseier B C, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*, 2014. 3(2):133-38.
- Krysko K M, LaHue S C, Anderson A et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7(1):e637.
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl I et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 8(1):e913. #
- Kurze I, Schmidt M, Bertschy S et al. S2k-Leitlinie Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit Querschnittslähmung. *Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Hrsg.)*, 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/179-002> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Lamaita R, Melo C, Laranjeira C et al. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: a systematic review. *JBRA Assist Reprod*, 2021. 25:493-99.
- LaHue S C, Anderson A, Krysko K M et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7:e769.
- Langer-Gould A, Huang S M, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:958-63.
- Langer-Gould A, Smith J B, Albers K B et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*, 2020. 94(18):e1939-e1949.
- Langer-Gould A, Smith J B, Hellwig K et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(6):563-69.
- Laplaud D A, Leray E, Bariere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 2006. 66:1280-81.

Література C.1

Lau C, Narotsky M G, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology*, 2002. 66(1):6-18.

Lorefice L, Fronza M, Fenu G et al. effects of pregnancy and breastfeeding on clinical outcomes and MRI measurements of women with multiple sclerosis: an exploratory real-world cohort study. *Neurol Ther*, 2022. 11(1):39-49.

Mahlanza T D, Manieri M C, Klawiter E C et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2021. 27(1):79-89.

MacDonald S C, McElrath T F, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*, 2019. 188(1):57-66.

Mainguy M, Tillaut H, Degremont A et al. Assessing the risk of relapse requiring corticosteroids after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 2022 [published online ahead of print, 2022 Aug 11].

Meinl I, Havla J, Hohlfeld R. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 1352458517731913.

Oh J, Achiron A, Celius E G, Chambers C et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 43:102146.

Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. *J Neurol Sci*, 2019. 405 [Suppl.]:311-12.

Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000. 62:385-92.

Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. *Mult Scler*, 2021. 27(3):475-78.

Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: Fetal risks. *Neurology*, 2018a. 90(10):e823-e831.

Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(8):845-50.

Portaccio E, Moiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*, 2018b. 90(10):e832-e839.

Portaccio E, Tudisco L, Pastò L et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy in multiple sclerosis women with relapses in the year before conception increases the risk of long-term disability worsening. *Mult Scler*, 2022. 28:472-79.

Література C.1

- Proschmann U, Haase R, Inojosa H et al. Drug and neurofilament levels in serum and breastmilk of women with multiple sclerosis exposed to natalizumab during pregnancy and lactation. *Front Immunol*, 2021. 12:715195.
- Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould A M et al., Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(6):e903.
- Rog D, Oh J, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. *ECTRIMS*, 2017. Poster 749.
- Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 45:102398.
- Rote Hand Brief Fingolimod (Gilenya®): Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Nürnberg, 02.09.2019 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care*, 2018. 20(1):9-14.
- Sepúlveda M, Montejo C, Llufriu S et al. Rebound of multiple sclerosis activity after fingolimod withdrawal due to planning pregnancy: Analysis of predisposing factors. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101483.
- Smith J B, Hellwig K, Fink K et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e734.
- Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis - a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler*, 2016. 22(6):801-9.
- Tillaut H, Degrémont A, Kerbrat S et al. Pregnancy in women with multiple sclerosis in France from 2010 to 2015: incidence, outcomes, and exposure to disease-modifying therapies. *Mult Scler*, 2022. 28(5):778-89.
- Triplett J D, Vijayan S, Rajanayagam S et al. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 40:101961.
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(2):208-15.
- Vukusic S, Coyle P K, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*, 2019. 26(7):829-36.

Література C.1 / C.2

- Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015. 21(7):953-55.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004. 127(Pt 6):1353-60.
- Wang J, Johnson T, Sahin L, et al. Evaluation of the safety of drugs and biological products used during lactation: workshop summary. *Clin Pharmacol Ther*, 2017. 101(6):736-44.
- Winkelmann A, Sommer P S, Hecker M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther*, 2019. 25(1):78-85.
- Yeh W Z, Widyastuti P A, van der Walt A et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 2021. 96(24):e2989–e3002.
- Zuluaga M I, Otero-Romero S, Rovira A et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 92(13):e1507-e1516.

C.2 РС у людей похилого віку, дітей та підлітків

- Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? *PLoS One*, 2016. 11(11):e0165846.
- Amato M P, Fonderico M, Portaccio E et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(10):3013-24.
- Andersen M A, Buron M D, Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. *J Neurol*, 2021. 268:3352-60.
- [Bove R M, Healy B, Augustine A](#) et al. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18(10):1472-9.
- Buscarinu M C, Reniè R, Morena E et al. Late-onset MS: disease course and safety-efficacy of DMTs. *Front Neurol*, 2022. 13:829331.
- Butler Pagnotti R, Hua L H, Miller JB. Cognition and disease characteristics in adult onset versus late onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2022. 28(6):933-41.
- Cortese M, Bjornevik K, Chitnis T et al. Aging with multiple sclerosis: a longitudinal study of physical function, mental health, and memory in two cohorts of US women. *Mult Scler*, 2022. 28(1):121-31.
- Grebenciucova E, Berger J R. 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(8):61.

Література C.2

- Guillemin F, Baumann C, Epstein J et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*, 2017. 48:179-87.
- Habes M, Sotiras A, Erus G et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*, 2018. 91(10):e964-e975.
- Hua L H, Fan T H, Conway D et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*, 2019. 25(5):699-708.
- Hua L H, Hersh C M, Tian F et al. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 47:102637.
- Jakimovski D, Dujmic D, Hagemeyer J et al. Late onset multiple sclerosis is associated with more severe ventricle expansion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102588.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.
- [Kis B, Rumberg B, Berlit P](#). Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol*, 2008. 255(5):697-702.
- Martinelli V, [Rodegher M](#), [Moiola L](#) et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*, 2004. 25 Suppl 4:S350-5.
- McFaul D, Hakopian N N, Smith J B et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(2):e960.
- Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M et al. Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. *J Clin Med*, 2020. 9:1326.
- Monschein T, Salhofer-Polanyi S, Altmann P et al. Should I stop or should I go on? Disease modifying therapy after the first clinical episode of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021. 268(4):1247-53.
- [Polliack M L, Barak Y, Achiron A](#). Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(2):168-71.
- Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C et al. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler*, 2021. 27(9):1391-402.
- [Shirani A, Zhao Y, Petkau J](#) et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon beta treatment. *Biomed Res Int*, 2015. 2015:451912.
- Signori A, Schiavetti I, Gallo F et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*, 2015. 22(6):960-6.

Література C.2 / C.3 / D.1

[Tremlett H, Devonshire V](#). Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 2006. 67(6):954-9.

Vaughn C B, Jakimovsusi D, Kavak K S et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*, 2019. 15(6):329-42.

Vollmer B L, Wolf A B, 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.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.

Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(11):1186-91.

C.3 Особливості при зміні терапії

Freedman M S, Wolinsky J S, Truffinet P et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Trans Clin*, 2015. 1:2055217315618687.

Freedman M S, Wolinsky J S, Wamil B et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*, 2012. 78(23):1877-1885.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

D Симптоматичне лікування

D.I Початок

Coenen M, Cieza A, Freeman J et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.

Degener T. Die UN-Behindertenrechtskonvention - ein neues Verständnis von Behinderung, in: Theresia Degener, Elke Diehl (Hrsg.): Handbuch Behindertenrechtskonvention. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn 2015, S. 55-74.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 -Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017a. 88(12):1421-27.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 -Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017b. 88(12):1428-34.

Література D.1 / D.2

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018a; 89(2):184-92.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018b. 89(2):193-97.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018c. 89(4):446-52.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018d. 89(4):453-59.

Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol*, 2010. 257(1):103-13.

D.2 Спастичність

Amatya B, Khan F, La M L et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (2):CD009974.

Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*, 2010. 32(5):451-59.

Cutter N C, Scott D D, Johnson J C et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. 81(2):164-69.

Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: too little, too late? *Mult Scler*, 2011. 17(5):623-29.

Farar J T, Troxel A B, Stott C et al. Validity, reliability and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2008. 30(5):974-85.

Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2014. 129(3):154-62.

Fleuren J F, Voerman G E, Erren-Wolters C V et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):46-52.

Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 2007. 21(4):331-37.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.

Література D.2 / D.3

- Henze T, von Mackensen S, Lehmrieder G et al. Linguistic and psychometric validation of the MSSS-88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. 12:119.
- Hugos C I, Cameron M H. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 2020. 20:368.
- Markova J, Essner U, Akmaz B et al. Sativex® as add-on therapy versus further optimized firstline ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*, 2018. 129(2):119-28.
- Mills P B, Dossa F. Transcutaneous electrical nerve stimulation for management of limb spasticity: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(4):309-18.
- Moccia M, Frau J, Carotenuto A et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. *Neurol Sci*, 2020. 41(10):2781-92.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(9):1122-31.
- Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler*, 2016. 22(11):1386-96.
- Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 2002. 8(4):319-29.
- Skoog B, Hedman B. Intrathecal baclofen dosage for long-term treatment of patients with spasticity due to traumatic spinal cord injuries or multiple sclerosis. *Ann Rehabil Med*, 2019. 43(5):555-61.
- Wade D T, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex® (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(6):707-14.
- Zettl U K, Rommer P, Hipp P et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(1):9-30.

D.3 Порушення ходи та обмеження рухливості

- Baert I, Freeman J, Smedal T et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014. 28(7):621-31.

Література D.3

Gasparini C, Hupperts R, Lycke J et al. Prolonged-release fampridine treatment improved subject-reported impact of multiple sclerosis: Item-level analysis of the MSIS-29. *J Neurol Sci*, 2016. 370:123-31.

Goodman A D, Brown T R, Edwards K R et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010. 68(4):494-502.

Goodman A D, Brown T R, Krupp L B et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 373(9665):732-38.

Heesen C, Bohm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*, 2008. 14(7):988-91.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.

Hobart J, Ziemssen T, Feys P et al. Assessment of clinically meaningful improvements in self-reported walking ability in participants with multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III ENHANCE trial of prolonged-release fampridine. *CNS Drugs*, 2019. 33:61-79.

Hupperts R, Lycke J, Short C et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. *Mult Scler*, 2016. 22:212-21.

Hupperts R, Gasparini C, Lycke J et al. Efficacy of prolonged-release fampridine versus placebo on walking ability, dynamic and static balance, physical impact of multiple sclerosis, and quality of life: an integrated analysis of MOBILE and ENHANCE. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022. 15:1–23.

Miller Renfrew L, Lord A C, McFadyen A K et al. A comparison of the initial orthotic effects of functional electrical stimulation and ankle-foot orthoses on the speed and oxygen cost of gait in multiple sclerosis. *J Rehabil Assist Technol Eng*, 2018. 5:2055668318755071.

Plummer P. Critical appraisal of evidence for improving gait speed in people with multiple sclerosis: dalfampridine versus gait training. *Int J MS Care*, 2016. 18(3):105-15.

Street T, Taylor P, Swain I. Effectiveness of functional electrical stimulation on walking speed, functional walking category, and clinically meaningful changes for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015. 96(4):667-72.

Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. *Neurol Rehabil*, 2019. 25:3-40.

Yapundich R, Applebee A, Bethoux F et al. Evaluation of dalfampridine extended release 5 and 10 mg in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Int J MS Care*, 2015. 17(3):138-45.

D.4 Атаксія та тремор

Albrecht H, Schwecht M, Pöhlmann W et al. Lokale Eisapplikation in der Therapie der gliedkinetischen Ataxie. Klinisches Assessment positiver Behandlungseffekte bei Patienten mit Multipler Sklerose. Nervenarzt, 1998. 69(12):1066-73.

Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxie multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabil Neural Repair, 2001. 15(3):203-11.

Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. Scand J Rehabil Med, 1995. 27(1):27-36.

Brandmeir N J, Murray A, Cheyuo C et al. Deep brain Stimulation for multiple sclerosis tremor: a meta-analysis. Neuromodulation, 2020. 23(4):463-68.

Collin C, Wade D T, Davies S et al. The Barthel ADL Index: A reliability study. Int Disabil Stud, 1988. 10(2):61-63.

Edwards E M, Fritz N E, Themen A S. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis: considerations for research and rehabilitation therapy. Neurorehab Neural Rep, 2022. 36(2) 103-106.

Feys P, Helsen W, Liu X et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. 76(3):373-79.

Feys P, Lamers I, Frankis G et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity Performance measure for multiple sclerosis. Mult Scler, 2017. 23(5):711-20.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 -Methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. Nervenarzt, 2017. 88(12):1421-27.

Mehanna R, Machado A G, Oravivattanakul S et al. Comparing two deep brain Stimulation leads to one in refractory tremor. Cerebellum, 2014. 13(4):25-432.

Naderi F, Javadi S A, Motamedi M et al. The efficaey of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol, 2012. 35(5):224-26.

Oliveria S F, Rodriguez R L, Bowers D et al. Safety and efficaey of dual-lead thalamic deep brain Stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: a single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. Lancet Neurol, 2017. 16(9):691-700.

Pourmohammadi A, Riahi R, Hosseini S M et al. Pharmacological treatment of tremor in multiple sclerosis; a systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 60:103722.

Prosperini L, Fortuna D, Giann) C et al. home-based balance training using the Wii balance board: a randomized, crossover pilot study in multiple sclerosis. Neurorehab Neural Rep, 2013. 27: 516-25.

Salcı Y, Fil A, Armutlu K. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. Disabil Rehabil, 201.; 39(26): 2626-26.

Література D.4 / D.5

Schroeder A, Linker R A, Lukas C et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2010. 33(6):317-18.

Sechi G, Agnetti V, Sulas F M et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003. 27(6):1023-27.

Solaro C, de Sire A, Messmer Uccelli M et al. Efficacy of levetiracetam on upper limb movement in multiple sclerosis patients with cerebellar signs: a multicenter double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Neurol*, 2020. 27(11): 2209-16.

Thevathasan W, Schweder P, Joint C et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(4):419-422.

Timmermann L, Deuschl G, Fogel W et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. Empfehlungen der Dt. Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt*, 2009. 80:673-77.

van Der Walt A, Sung S, Spelman T et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*, 2012. 79(1):92-99.

Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(2):174-79.

D.5 Втома

Achiron A, Givon U, Magalashvili D et al. Effect of alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2015. 21(6):767-75.

Askari S, Fanelli D, Harvey K. Cognitive fatigue interventions for people with multiple sclerosis: A scoping review. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 55:103213.

Broicher S D, Filli L, Geisseler O et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *J Neurol*, 2018. 265(5):1016-25.

Brown J N, Howard C A, Kemp D W. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(6):1098-103.

Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil*, 2013. 23(2):182-201.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose. Diagnostische und therapeutische Aspekte. *Nervenheilkunde*, 2015. 34(09):685-89.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztliche Psychotherapie*, 2017a. 12(2):93-101.

Література D.5

- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017b. 23(2_suppl):78-90.
- Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 2002. 8(6):523-26.
- Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler*, 2008. 14(2):274-77.
- Flachenecker P, Meissner H, Frey R et al. Neuropsychological training of attention improves MS-related fatigue: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur Neurol*, 2017c. 78(5-6):312-17.
- Flachenecker P, Müller G, König H et al. Fatigue bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose“ (WEIMuS). *Nervenarzt*, 2006. 77(2):165-66.
- Harrison A M, Safari R, Mercer T et al. Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? a network meta-analysis *Mult Scler*, 2021. 27(11):1657-78.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):446-52.
- Kan R L D, Xu G X J, Shu K T et al. Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022. 13:20406223211069198.
- Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.
- Kluger B M, Krupp L B, Enoka R M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013; 80(4):409-16.
- Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101486.
- Möller F, Pöttgen J, Brömel F et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011. 17(8):1002-9.
- Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20:38-48.
- Penner I K, Raselli C, Stocklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 2009. 15(12):1509-17.

Література D.5 / D.6

Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg J M et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(9):970-6.

Pommerich U M, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:282-91.

Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (2):CD002818.

Rommer P S, Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-52.

Sehle A, Vieten M, Sailer S et al. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol*, 2014. 261(9):1752-62.

Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.

Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Reina-Gutiérrez S et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta-analysis comparing different types of exercise. *Arch Phys Med Rehabil*, 2022. 103(5):970-87.e18.

Veauthier C, Hasselmann H, Gold S M. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*, 2016. 7:25

Voelter H U, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assozierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? *Akt Neurol*, 2016. 43(08):511-18.

Weinges-Evers N, Brandt A U, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(9):1134-40.

Yang T T, Wang L, Deng X Y et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2017. 380:256-61.

Yusuf F, Wijnands J M, Kingwell E et al. Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Mult Scler*, 2021. 27(2):290-302.

D.6 Когнітивні порушення

Abasiyanik Z, Kahraman T. Effect of dual-task training on cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 62:103801.

Amato M P, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2):41-6.

Література D.6

- Chen M H, Goverover Y, Genova H M et al. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: a systematic review. *CNS Drugs*, 2020. 34:599-628.
- Cotter J, Muhlert N, Talwar A et al. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 86:99-107.
- Dauwan M, Begemann M J H, Slot M I E et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021. 268:1222-46.
- DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16:319-32.
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017. 23(2_suppl):78-90.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: actual reality. *Mult Scler*, 2016. 22(4):544-50.
- Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*, 2022. 27(7):1514-31.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-59.
- Johnen A, Bürkner P C, Landmeyer N C et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *J Neurol*, 2019. 266(2):386-97.
- Kalb R, Beier M, Benedict R H et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 2018. 24(13):1665-80.
- Klein O A, Drummond A, Mhizha-Murira J R et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives. *Neuropsychol Rehabil*, 2019. 29:491-512.
- Landmeyer N C, Bürkner P C, Wiendl H et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta analysis. *Neurology*, 2020. 94(22):e2373-e2383.
- Rodriguez-Fuentes G, Silveira-Pereira L, Ferradáns-Rodríguez P et al. Therapeutic effects of the Pilates method in patients with multiple sclerosis: systematic review. *J Clin Med*, 2022. 11:683.
- Rosti-Otajärvi E M, Hämäläinen P I. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.1(1):CD012732.

Література D.6 / D.7

Roy S, Benedict R H, Drake A S et al. Impact of pharmacotherapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2016. 30(3):209-25.

Sokolov A A, Grivaz P, Bove R. Cognitive deficits in multiple sclerosis: recent advances in treatment and neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol*, 2018. 20(12):53.

Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.

Taylor L A, Mhizha-Murira J R, Smith L et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. CDC008754.

Valet M, Quoilin M, Stoquart G et al. Effects of fampridine in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2019. 33:1087-99.

Zhang E, Tian X, Li R et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis*, 2021. 16(1):87.

D.7 Розлади статевої сфери

Altmann P, Leutmezer F, Leithner K et al. predisposing factors for sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2021. 12:618370.

Beier K M, Bosinski H, Loewit K. Sexualmedizin. München; Jena, Elsevier, Urban und Fischer, 2005. p609-612.

Beier K M, Goecker D, Babinsky S et al. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose: Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexuologie*, 2012. 9:4-22.

Dasgupta R, Wiseman O J, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*, 2004. 171(3):1189-93.

Davis S R. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, 2002. 9(3):162-70.

Dunya CP, Tülek Z, Kürtüncü M et al. Evaluating the effects of transcutaneous tibial nerve stimulation or pelvic floor muscle training on sexual dysfunction in female multiple sclerosis patients reporting overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2021;. 40(6):1661-69.

Dunya CP, Tülek Z, Uchiyama T et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39:83-95.

Esteve-Ríos A, Garcia-Sanjuan S, Oliver-Roig A. Effectiveness of interventions aimed at improving the sexuality of women with multiple sclerosis: a systematic review *Clin Rehabil*, 2020. 34:438-49.

Foley F W, Zemon V, Campagnolo D et al. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire—re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler*.2013; 19:1197–1203.

Література D.7

Fowler C J, Miller J R, Sharief M K et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5):700-5.

Francomano D, Ilacqua A, Cortese A et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40(3):275-79.

Giannantoni A, Proietti S, Giusti G et al. Onabotulinumtoxin – A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. *World J Urol*, 2015. 33(12):2095-2101.

Gopal A, Sydow R, Block V et al. Effectiveness of physical therapy in addressing sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J MS Care*, 2021. 23:213-22.

Guo Z N, He S Y, Zhang H L et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl*, 2012. 14:530-35.

Haensch C A et al. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Kazemi Z, Mousavi M S, Etemadifar M. The effect of counseling based on the PLISSIT model on sexual quality of life of married women with multiple sclerosis referring to MS center in 2019: a randomized, controlled trial. *Arch Womens Ment Health*, 2021. 24:437-44.

Landtblom A M. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2006. 6(6):931-5.

Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med*, 2010. 7(6):2192-2200.

Lúcio A C, D'Ancona CA, Lopes M H et al. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. 20(13):1761-68.

Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol*, 2020. 20:15.

Pöttgen J, van de Vis W, van Nunen A et al. and Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Special Interest Group on Psychology and Neuropsychology. Psychobehavioral treatment options for sexual dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *Int J MS Care*, 2020. 22(6):276-84.

Ramezani M, Ryan F, Sahraian M A et al. The impact of brain lesions on sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57: 103336.

Література D.7 / D.8

Sadeghi Bahmani D, Motl R W, Razazian N et al. Aquatic exercising may improve sexual function in females with multiple sclerosis - an exploratory study. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 43: 102106.

Safarinejad M R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(1):252-58.

Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. (4):CD009427.

D.8 Нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів

Beck J, Jaekel AK, Zeller FL et al. Clinical predictors of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with multiple sclerosis. *Diagnostics (Basel)*, 2022. 12:191.

Blok B, Castro-Diaz D, Del Populo G et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology, 2022. <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/#1> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112:1–5.

Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011. 60: 742-50.

Di Filippo M, Proietti S, Gaetani L et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic dysfunction in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2014. 21: 648-53.

Domurath B, Böthig R, Bremer J et al. Manual der neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter. Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP), 2014. <https://www.dmgp.de/arbeitskreise/neuro-urologie> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Domurath B, Kurze I, Kirschner-Hermanns R et al., and the MS Consensus Group. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): a new evaluated algorithm. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 44:102248.

Ferreira A P, Pegoraro A B, Salgado P R et al. Impact of a pelvic floor training program among women with multiple sclerosis: a controlled clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95:1-8.

Fowler C J, Panicker J N, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009;.80:470-7.

Gallien P, Amarenco G, Benoit N et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler*, 2014. 20:1252-9.

Література D.8

- Ghezzi A, Mutta E, Bianchi F et al. Diagnostic tools for assessment of urinary dysfunction in MS patients without urinary disturbances. *Neurol Sci*, 2016. 37: 437-42.
- Guillotreau J, Panicker J N, Castel-Lacanal E et al. Prospective evaluation of laparoscopic assisted cystectomy and ileal conduit in advanced multiple sclerosis. *Urology*, 2012. 80:852-7.
- Guitynavard F, Mirmosayyeb O, Razavi E R V et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) for lower urinary tract symptoms (LUTSs) treatment in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 58:103392.
- Gupta A, Sivaram A, Krishnan R et al. Urinary symptoms and bladder dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: evaluation with urodynamics and management. *J Neurosci Rural Pract*, 2020. 11: 245-9.
- Haensch C-A et al. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Haggiag S, Bolla G, Picconi O et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelin Disord*, 2017. 2:11.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018. 89:184-92.
- James R, Frasure H E, Mahajan S T. Urinary catheterization may not adversely impact quality of life in multiple sclerosis patients. *ISRN Neurol*, 2014. 2014: 167030.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflamm*, 2016. 13:280.
- Kalkan S, Jaffe W I, Simma-Chiang V et al. Long term results of augmentation cystoplasty and urinary diversion in multiple sclerosis. *Can J Urol*, 2019. 26:9774-80.
- Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Choraży M et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 41:102051.
- Khan F, Pallant J F, Pallant J I et al. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81:1033-8.
- Koldewijn E L, Hommes O R, Lemmens W A et al. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*, 1995. 154:169–73.
- Kutzenberger J, Angermund A, Domurath B et al. Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD). S2k-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-053> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Література D.8

- Litwiler S E, Frohman E M, Zimmern P E. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*, 1999. 161(3):743-57. Erratum in: *J Urol*, 1999. 162(1):172.
- Lúcio A C, Campos R M, Perissinotto M C et al. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29:1410-3.
- Lúcio A C, D'Ancona C A, Perissinotto M C et al. pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016. 43:414-9.
- Marrie R A, Elliott L, Marriott J et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83:929–37.
- Medina-Polo J, Adot J M, Allué M et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39:762-70.
- Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol*, 2012. 30:123-8.
- Morrow S A, Rosehart H, Sener A et al. Anti-cholinergic medications for bladder dysfunction worsen cognition in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2018. 385:39-44.
- Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2020. 20:24.
- Phé V, Pakzad M, Haslam C et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36:1770-5.
- Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 67-82.
- Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Urodyn*, 2019. 38:563-71.
- Rahnama'i M S. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2020. 11: 1274-80.
- Schurch B, Carda S. Onabotulinumtoxin A and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014. 57:302-14.
- Stoffel J T. Chronic urinary retention in multiple sclerosis patients: physiology, systematic review of urodynamic data, and recommendations for care. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 429-39.

Література D.8 / D.9

- Tadayyon F, Etemadifar M, Bzeih H et al. Association of urodynamic findings in new onset multiple sclerosis with subsequent occurrence of urinary symptoms and acute episode of disease in females. *J Res Med Sci*, 2012. 17: 382-5.
- Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A et al. Low-dose onabotulinumtoxin A improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*, 2018. 91: e657-e665.
- Utomo E, Groen J, Blok B F. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 24;(5):CD004927.
- Wallace S A, Roe B, Williams K et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. CD001308
- Webb R J, Lawson A L, Neal D E. Clean intermittent self-catheterisation in 172 adults. *Br J Urol*, 1990. 65:20-3.
- Youssef A N, Schneider M P, Mordasini L et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119:515-21.
- Zecca C, Panicari L, Disanto G et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27:521-7.

D.9 Нейрогенні порушення функції кишечника

- Aguilar-Zafra S, Del Corral T, Vidal-Quevedo C et al. Pelvic floor dysfunction negatively impacts general functional performance in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39(3):978-86.
- Coggrave M, Norton C, Cody J D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (1):CD002115.
- Dibley L, Coggrave, McClurg D et al. It's just horrible: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2017. 264(7):1354-61.
- Feneberg W. Darmentleerungsstörungen. In: Henze T (Hrsg.): *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme, Stuttgart 2005, 72-78.
- Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. 3(4):417-23.
- Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2018. 8:79-90.

D.10 Порушення рухів очних яблук

Averbuch-Heller L, Tusa, R J, Fuhry, L et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1997. 41(6):818-25.

Bandini F, Castello, E, Mazzella, L et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(1):107-10.

Dieterich M, Straube, A, Brandt D et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. 54(7):627-32.

Helveston E M, Pogrebniak A E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol*, 1988. 106(5):584-86.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):193-97.

Kalla R, Spiegel R, Claassen J et al. Comparison of 10 mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2011. 31(4):320-25.

Leigh R J, Tomsak R L, Grant M P et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1992. 32(5):633-42.

Menon G J, Thaller V T. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin – an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. *Eye*, 2002. 16(6):804-6.

Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F et al. Gabapentin and memantine for treatment of acquired pendular nystagmus: effects on visual outcomes. *J Neuroophthalmol*, 2020. 40(2):198-206.

Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*, 1997. 244(1):9-16.

Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*, 2010. 257(3):322-27.

Strupp M, Teufel J, Zwergal A et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract*, 2017. 7(1):65-76.

Thurtell M, Joshi A C, Leone A C et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 2010. 67(5):676-80.

Thurtell M J, Leigh R J. Therapy for nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2010. 30(4):361-71.

D.11 Біль

Ayzenberg I, Richter D, Henke E et al. Pain, Depression, and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody-seropositive patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(3):e985.

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Nichtspezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. <https://www.leitlinien.de/nvl/kreuzschmerz> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Filippini G, Minozzi S, Borrelli F et al. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022. 5(5):CD013444.

Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. 105(7):113-19.

Foley P L, Vesterinen H M, Laird B J et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2013. 154(4):632-42.

Fujihara K, Hattori S, Kleiter I et al. Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: a secondary analysis on pain and quality of life. *J Neurol Sci*, 2021. 428:117546.

Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F et al. Headache in multiple sclerosis - pharmacological aspects. *Curr Pharm Des*, 2022. 28(6):445-53.

Gürkan M A, Gürkan F T. Measurement of pain in multiple sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 55, 2018. 55 (Supplement 1):S58-S62.

Hadoush H, Alawneh A, Kassab M et al. Effectiveness of non-pharmacological rehabilitation interventions in pain management in patients with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 2022. 50(4):347-65.

Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1224-30.

Heitmann H, Haller B, Tiemann L et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*, 2020;161(4):787-96.

Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103472.

Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*, 2018. 20(4):10.

Література D.11 / D.12

- Jones C A, Pohar S L, Warren S et al. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. 6:1.
- O'Connor A B, Schwid S R, Herrmann D N et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*, 2008. 137(1):96-111.
- Pereira L G, Rodrigues P, Viero F T et al. interferon-beta injection in multiple sclerosis patients related to the induction of headache and flu-like pain symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Neuropharmacol*, 2022. 20(8):1600-12.
- Pöhlmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2018. 22(4):291-324.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.
- Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Solaro C, Brichetto G, Amato M P et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis – a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004. 63(5):919-21.
- Solaro C, Brichetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.
- Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.
- Straube A et al. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. S1-Leitlinie, 2014. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Svendsen K B, Jensen T S, Hansen H J et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 2005. 114(3):473-81.
- Svendsen K B, Jensen T S, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2003. 60(8):1089-94.
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2013. 260(2):351-67.

D.12 Дизартрія/дизартрофонія

- Ackermann H et al. Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien), S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Література D.12 / D.13

Crispiatico V, Baldanzi C, Napoletano A et al. Effects of voice rehabilitation in people with MS: a double-blinded long-term randomized controlled trial. *Mult Scler* 2022; 28(7):1081-90.

Deuschl G, Oertel W, Reichmann R et al. Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie, 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Magnin E, Sagawa Y Jr, Chamard L et al. Verbal fluencies and fampridine treatment in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2015. 74(5-6):243-50.

Schmidt S. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19:511.

D.13 Дисфагія

Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:227-31.

Bogaardt H, van Dam D, Wever N M. Use of neuromuscular electrostimulation in the treatment of dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009. 118(4):241-46.

Crispiatico V, Baldanzi C, Napoletano A et al. Effects of voice rehabilitation in people with MS: a double-blinded long-term randomized controlled trial. *Mult Scler*, 2022. 28(7):1081-90.

Dziewas R, Pflug C et al., Neurogene Dysphagie, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Printza A, Triaridis S, Kalaitzi M et al. Dysphagia prevalence, attitudes, and related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Dysphagia*, 2020. 35(4):677-84.

Restivo D A, Casabona A, Centonze D et al. Pharyngeal electrical stimulation or dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul*, 2013. 6(3):418-23.

Restivo D A, Marchese-Ragona R, Patti F et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(3):486-90.

Solaro C, Rezzani C, Trabucco E et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *J Neurol Sci*, 2013. 331(1-2):94-97.

D.14 Депресія

Alba Palé L, León Caballero J, Samsö Buxareu B et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon- β treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:138-43.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 3.0, 2022
<https://www.leitlinien.de/depression> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Carletto S, Tesio V, Borghi M et al. The effectiveness of a body-affective mindfulness Intervention for multiple sclerosis patients with depressive Symptoms: a randomized controlled clinical trial. *Front Psychol*, 2017. 8:2083.

Dalgas U, Stenager E, Sloth M et al. The effect of exercise on depressive Symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol*, 2015. 22(3):443-e34.

Dauwan M, Begemann M J H, Slot M I E et al. Physical exercise improves quality of life, depressive Symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021. 268(4):1222-46.

Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y et al. Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *JAMA*, 2020. 323(5):444-54.

Fiest K M, Walker J R, Bernstein C N et al. Defining the burden and managing the effects of Psychiatric comorbidity in chronic immunoinflammatory disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 5:12-26.

Fleming K M, Coote S B, Herring M P. Home-based Pilates for Symptoms of anxiety, depression and fatigue among persons with multiple sclerosis: An 8-week randomized controlled trial. *Mult Scler*, 2021. 27(14):2267-79.

Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960;23(1):56-61.

Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*, 2022. 27(7):1514-31.

Joseph B, Nandakumar A L, Ahmed A T et al. Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, 2021. 24:88-94.

Kalson-Ray S, Edan G, Leray E et al. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2017. 23(6):864-71.

Kiropoulos L A, Kilpatrick T, Holmes A et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored cognitive behavioural therapy based Intervention for depressive Symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*, 2016. 16:435.

Література D.14 / D.15

- Longinetti E, Frisell T, Englund S. Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Mult Scler J*, 2022. 28(4): 632–41.
- Marrie R A, Walld R, Bolton J M et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immunemediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry*, 2018.53:65-72.
- Messer M M, Haller I V. Ketamine therapy for treatment-resistant depression in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Innov Clin Neurosci*, 2017. 14(1-2):56-9.
- Moran P J, Mohr D C. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med*, 2005. 28(1):35-41.
- Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: a brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 18:177-80.
- Palladino R, Chataway J, Majeed A, Marrie R A. Interface of multiple sclerosis, depression, vascular disease, and mortality: a population-based matched cohort study. *Neurology*, 2021. 97(13):e1322-e1333.
- Palm U, Chalah M A, Créange A et al. The evaluation of depression in multiple sclerosis using the newly proposed Multiple Sclerosis Depression Rating Scale. *Encephale*, 2018. 44(6):565-7.
- Raimo S, Trojano L, Spitaleri D et al. Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale in multiple sclerosis. *Qual Life Res*, 2015. 24(8):1973-80.
- Rasmussen K G, Keegan B M. Electroconvulsive therapy in patients with multiple sclerosis. *J ECT*, 2007. 23(3):179-80.
- Solaro C, Gamberini G, Masuccio F G. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 2018. 32(2):117-33.

D.15 Пароксизмальні симптоми

- Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83(18):1610-12.
- Bsteh G, Ehling R, Walchhofer L M et al. Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis – The PaSiMS II study. *PLoS One*, 2017. 12(7):e0181458.
- Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Godoy-Santín J et al. Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients. *Mult Scler*, 2017. 23(13):1791-95.
- DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2003. 250(5):542-45.

Література D.15

- Espir M L, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1970. 33(4):528-31.
- Freiha J, Riachi N, Chalah M A et al. paroxysmal symptoms in multiple sclerosis-a review of the literature. *J Clin Med*, 2020. 9(10):3100.
- Goodwin S J, Carpenter A F. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord*, 2016.10:79-81.
- Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103472.
- Hsieh P C, Chen S M, Guo Y H et al. Effect of acetazolamide for long-lasting paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a case report and review of Referenzene. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9:445-448.
- Lotan I, Bacon T, Kister I et al. Paroxysmal symptoms in neuromyelitis optica spectrum disorder: Results from an online patient survey. *Mult Scler Relat Disord*, 2020; 46:102578.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.
- Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*, 1999. 162(2):162-8.
- Sindrup S H, Jensen T S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18:22-7.
- Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2009. 256(10):1773-74.
- Solaro C, Brichetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.
- Solaro C, Ferriero G. Refractory trigeminal neuralgia successfully treated by combination therapy (pregabalin plus lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:165-166.
- Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.
- Solaro C, Restivo D, Mancardi G L et al. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*, 2007. 28(3):156-58.
- Stella A B, Pasquin F, Morrison S et al. Effects of a cooling vest with sham condition on walking capacity in heat-sensitive people with multiple sclerosis. *Eur J Appl Physiol*, 2020. 120: 2467–76.
- Thaera G M, Wingerchuk D M, Carter J L. Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(1):107-9.
- Valentino P, Nisticò R, Pirritano D et al. Lamotrigine therapy for paroxysmal dysarthria caused by multiple sclerosis: a case report. *J Neurol*, 2011. 258(7):1349-50.

Література D. 15 / D. 16 / D. 17

Yetimalar Y, Gürgör N, Başoğlu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal Symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2004. 109(6):430-31.

Zakrzewska J M, Wu J, Brathwaite T S. A systematic review of the management of Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg*, 2018. 111:291-306.

D.16 Епілептичні напади

Calabrese M. Multiple sclerosis and epilepsy: much more than a coincidence. *Eur J Neurol*, 2018. 25(9):1103-4.

Elger C E, Berkenfeld R et al. SI-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. SI-Leitlinie, 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Jain J, Son M, Budhram A et al. Epilepsia partialis continua in relapsing-remitting multiple sclerosis: A possible distinct relapse phenotype. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022. 213:107099.

Neuß F, von Podewils F, Grothe M et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol*, 2021. 268:1721-7.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of Symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.

Rosenow F, Weber J et al., Status epilepticus im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Solaro C, Brichetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.

Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001. 248(1):2-9.

Zaman R, Goldberg E, Zomorodi N et al. increasing patient safety among multiple sclerosis (MS) drug dalfampridine users by expanding awareness of the serious side effects. *Cureus*, 2022. 14(1): e20884.

D.17 Мультиmodalьна реабілітація

Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 1(1):CD012732.

Boesen F, NØrgaard M, Trénel P et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler*, 2018. 24(3):340-49.

Література D.17 / D.18

Coenen M, Cieza A, Freeman J and Members of the Consensus Conference. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.

Ecker D, Mauch E, Sabolek M. Multimodale Komplexbehandlung bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:197-201.

Freeman J A, Langdon, D W, Hobart, J C et al. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1997. 42(2):236-44.

Haselkorn J K, Hughes C, Rae-Grant A et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2015. 85(21):1896-903.

Haupts M, Haug C, Seidel D et al. Multimodale Komplexbehandlung bei fortgeschrittener Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:723.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-459.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.

Khan F, Pallant J F, Brand C et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(11):1230-5.

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2):CD006036.

Kidd D, Thompson, A J. Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(4):423-24.

Littooij E, Doodeman S, Holla J et al. Setting meaningful goals in rehabilitation: a qualitative study on the experiences of clients and clinicians in working with a practical tool. *Clin Rehabil*, 2022. 36:415-28.

Momsen A H, Ørtenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. *Ann Phys Rehabil Med*, 2022. 65:101529.

D.18 Паліативна допомога

Basedow-Rajwich B, Koehler J. Besonderheiten der neuropalliativmedizinischen Versorgung schwerst betroffener MS-Patienten. *Akt Neurol*, 2015. 42:11-15.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung. 2016. <https://www.dgpalliativmedizin.de/neuigkeiten/> definitionen.html [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Література D.18 / E.1.1

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. In: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [zuletzt aufgerufen im November 2022].

Köpke S, Giordano A, Veronese S et al. Patient and caregiver involvement in the formulation of guideline questions: findings from the European Academy of Neurology guideline on palliative care of people with severe multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2019. 26(1):41-50.

Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2020. 27:1510-29.

Strupp J, Voltz R, Golla H. Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. Mult Scler, 2016. 22(1):13-18.

Е Супутні клінічні картини: розлад спектра оптиконеуромієліту, захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

Е.1 Розлад спектра оптиконеуромієліту (РСОНМ)

Е.1.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 7:e640.

Camera V, Holm-Mercer L, Ali A A H et al. Frequency of new silent mri lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder JAMA Netw Open, 2021. ;4:e2137833.

Clarke L, Arnett S, Bukhari W et al. MRI patterns distinguish AQP4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder from multiple sclerosis. Front Neurol, 2021. 12:722237.

Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. Neurology, 2018. 90:e1183-e1190.

Hyun JW, Lee HL, Park J et al. Brighter spotty lesions on spinal MRI help differentiate AQP4 antibody-positive NMOSD from MOGAD. Mult Scler. 2022;28:989-92.

Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. Autoimmunity, 2014. 47:154-161.

Література E.1.1

- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*, 2017. 264(3):453-66.
- Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:52.
- Jarius S, Paul F, Weinshenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6:85.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84: 1165-73.
- Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.
- Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4):e468.
- Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142:1310-23.
- Pittock S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65:78-83.
- Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78:665-71.
- Waters P, Reindl M, Saiz A et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(9):1005-15.
- Weinshenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, 2006. 59:566-69.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.
- Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53:1107-14.
- Wingerchuk D M, Weinshenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60 848-53.

Е.1.2 Зниження гостроти рецидивних атак хвороби

- Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016. 22:185-92.
- Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11:102-7.
- Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult SclerJ ExpTransl Clin*, 2015. 1:2055217315622794.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:346-51.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15:487-92.
- Demuth S, Guillaume M, Bourre B et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation*, 2022. 19:62.
- Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoadsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9:281-6.
- Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*, 2013. 9:36-42.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e504.
- Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2013. 19:1216-8.
- Magana S M, Keegan B M, Weinshenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*, 2011. 68:870-8.
- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130:858-62.
- Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010. 248:1777-85.
- Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2021. 268(12):4549-62.

Література E.1.2 / E.1.3

Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous IVMP and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101506.

Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20:115-21.

Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult.Scler*, 2016. 22:1337-48.

E.1.3 Тривала терапія

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014. 82:1302-6.

Avouac A, Maarouf A, Stellmann J P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infections in aqp4 and mog antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(3):e977.

Ayzenberg I, Schöhlhammer J, Hoepner R et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *Neurol*, 2016. 263:575-82.

Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C L et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*, 2016. 263:25-9.

Barmettler S, Ong M S, Farmer J R et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.

Bennett J L, Fox E, Greenberg B et al. Long-term efficacy and safety of satralizumab in adults with AQP4-IgG- seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from the phase 3 Sakura studies. *Mult Scler J*, 2022. 28(1 Suppl.):20-214.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol*, 2012. 69:938-39.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Oliveira D M et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(9):1131-36.

Bichuetti D B, Perin M M M, Souza N A et al. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019 Jul;25(8):1150-61.

Література E.1.3

- Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*, 2018. 265:917-25.
- Cabre P, Olindo S, Marignier R et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:511-16.
- Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020. 267:1260-68.
- Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-26.
- Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22:955-59.
- Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014. 20:1086-94.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77:659-66.
- Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10206):1352-63.
- Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-48.
- Demuth S, Guillaume M, Bourre B et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation*, 2022. 19:62.
- Du C, Zeng P, Han J R et al. Early initiation of tocilizumab treatment against moderate-to-severe myelitis in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol*, 2021. 12:660230.
- Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.
- Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20:1533-40.

Література E.1.3

- Espiritu A I, Pasco P M D. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:22-32.
- Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 2008. 71(4):265-71.
- Giglhuder K, Berthele A. Adverse events in NMOSD therapy. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(8):4154.
- Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021. 8:2025-37.
- Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. *Front Immunol*, 2018. 9:2066.
- Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71:1372-8.
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker B G et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*, 2009. 66:1128-33.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22:329-39.
- Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70:1110-17.
- Kim S H, Jang H, Park N Y et al. Discontinuation of immunosuppressive therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 8(2):e947.
- Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2011. 68:473-79.
- Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:918-21.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica *Arch Neurol*, 2012. 69:239-45.

Література E.1.3

- Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e208.
- Lim YM, Kim H, Lee E J et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 42:102109.
- Lotan I, Charlson R W, Ryerson L Z, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 39:101920.
- Luo D, Wei R, Tian X, Chen C et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102484.
- Maillart E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: how long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-22.
- Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51:1219-20.
- Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e498.
- Marignier R, Bennett J L, Kim H J et al. N-MOMentum Study Investigators. Disability outcomes in the n-momentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuro-immunol Neuroinflamm*, 2021. 8(3):e978
- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71:324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18:113-15.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13:505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23:1377-84.
- Nakahara K, Nakane S, Nagaishi A et al. Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur J Neurol*, 2021. 28:2574-81.

Література E 1.3

Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003-9.

Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46:1671-72.

Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010. 67:1016-17.

Palace J, Wingerchuk D M, Fujihara K et al. PREVENT Study Group. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 47:102641.

Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13:256-59.

Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76:1310-5.

Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2:e61.

Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.

Pittock S J, Fujihara K, Palace J et al. PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler*, 2022. 28:480-6.

Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12:554-62.

Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3:269-72.

Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*, 2020. 94(15):e1645-e1656.

Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.

Rensei M, Zabeti A, Mealy M A et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for >4 years in the N-MOMentum trial. *Mult Scler*, 2022. 28(6):925-32.

Rigal J, Pagnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102483.

Література E.1.3

- Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lindenblatt G et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. 9:e1100.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74:1471-73.
- Sechi E, Zarbo R, Biancu M A et al. Prolonged B-cell depletion after rituximab in AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*, 2021. 358:577666.
- Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*, 2017. 23:1748-56.
- Shi B, Zhao M, Qiao L et al. Relapses shortly after rituximab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 54:103143.
- Socié G, Caby-Tosi M P, Marantz J L et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis *Br J Haematol*, 2019. 185(2):297-310.
- Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88:639-47.
- Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
- Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 60:103730.
- Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
- Viswanathan S, Schee JP, Omar M A et al. Sequential intermittent therapeutic plasma exchange: a possible induction and maintenance therapy in the management of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Apher Dial*, 2021. 25(4):513-32.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-96.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.
- Vollmer B L, Wallach A I, Corboy J R et al. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders *Ann Clin Transl Neurol*, 2020. 7(9):1477-87.

Література E.1.3 / E.1.4

- Wang H, Zhou J, Li Y, Wei L et al. Adverse events of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021a. 14:17562864211056710.
- Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L et al. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta –analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021b. 50:102843.
- Wang Y, Ma J, Chang H et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021c. 55:103181.
- Weinfurtner K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30:1366-70.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.
- Wingerchuk D M, Fujihara K, Palace J et al. PREVENT Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol*, 2021. 89(6):1088-98.
- Wingerchuk D M, Zhang I, Kielhorn A et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther*, 2022. 11(1):123-35.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
- Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman M R, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 66:104025.
- Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017. 23:1297-1300.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

E.1.4 Особливі ситуації

- Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V et al. Pre-pregnancy, obstetric and delivery status in women with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 44:102252.

Література E.1.4

- Boesen M S, Jensen P E H, Born A P et al. Incidence of pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Denmark 2008-2018: a nationwide, population-based cohort study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33, 162-7.
- Borisow N, Kleiter I, Gahlen A et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23(8):1092-1103.
- Borisow N, Paul F, Hellwig K. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J*, 2018. 9(3):249-56.
- Cavalli S, Lonati P A, Gerosa M et al. beyond systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome: the relevance of complement from pathogenesis to pregnancy outcome in other systemic rheumatologic diseases. *Front Pharmacol*, 2022. 13:841785.
- Cleary B J, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2009. 85(7):647-54.
- Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. *Neurology*, 2021. 96(15):e2006-e2015.
- Deng S, Lei Q, Lu W. Pregnancy-related attack in neuromyelitis optica spectrum disorder with AQP4-IgG: a single-center study and meta-analysis. *Front Immunol*, 2022. 12:800666.
- D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorder - reciprocal effects and practical recommendations: a systematic review. *Front Neurol*, 2020. 11:544434.
- Kelly R J, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 2015. 373(11):1032-9.
- Kim S H, Huh S Y, Jang H et al. Outcome of pregnancies after onset of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2020. 27(8):1546-55.
- Kim W, Kim S H, Nakashima I et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, 2012. 78(16):1264-7.
- Klawiter E C, Bove R, Elson L et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, 2017. 89(22):2238-44.
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e913.
- Lechner C, Baumann M, Hennes E M et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(8):897-905.
- Lechner C, Breu M, Wendel E M et al. Epidemiology of pediatric NMOSD in Germany and Austria. *Front Neurol*, 2020. 11:415.

Література E.1.4

- Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills E A et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(3):154-70.
- Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*, 2017. 65(2):487-94.
- Munger K C, Samkoff L M. Initiation of rituximab therapy for new onset neuromyelitis optica spectrum disorder during pregnancy. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101442.
- Nosadini M, Alper G, Riney C J et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e188.
- Nour M M, Nakashima I, Coutinho E et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, 2016. 86(1):79-87.
- Ringelstein, M, Harmel, J, Distelmaier, F. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum. *Mult Scler*, 2013. 19: 1544–7.
- Saadoun S, Waters P, Leite M I et al. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol*, 2013. 191(6):2999-3005.
- Sau A, Clarke S, Bass J et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG*, 2007. 114(4):498-501.
- Seyed Ahadi M, Sahraian M A, Shaygannejad V et al. Pregnancy outcome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab: a case-series study. *Caspian J Intern Med*, 2021;12(Suppl 2):S491-S494.
- Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2016. 22(11):1413-20.
- Shosha E, Pittock S J, Flanagan E et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: interactions and management. *Mult Scler*, 2017.23(14):1808-17.
- Socié G, Caby-Tosi M P, Marantz J L et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*, 2019. 185(2):297-310.
- Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: a review and position statement on approach to work-up and diagnosis. *Front Pediatr*, 2020. 8:339 [correction *Front Pediatr*, 2021. 8:642203.
- Tong Y, Liu J, Yang T et al. Influences of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:61-5.
- Wang L, Su M, Zhou Z et al. Analysis of pregnancy-related attacks in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(8):e2225438.

Література E.1.4 / E.2.1

Wang L, Zhou L, Zhang Bao J et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pregnancy-related attack and predictive risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020. 92(1):53–61.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.

E.2 Захворювання, пов'язані з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну

E.2.1 Діагностика, диференціальна діагностика, прогноз

Banwell B, Bennett J L, Marignier R et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*, 2023. 22(3):268-282.

Baumann M, Hennes E-M, Schanda K et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler*, 2016. 22:1821-9.

Baumann M, Sahin K, Lechner C et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86:265-72.

Camera V, Holm-Mercer L, Ali A A H et al. Frequency of new silent MRI lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(12):e2137833.

Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology*, 2018. 90:e1858-e1869.

Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol*, 2018. 60:958-62.

Hacohen Y, Wong Y Y, Lechner C et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*, 2018. 75:478-87.

Held F, Kalluri S R, Berthele A et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in a large cohort of neurological patients. *Mult Scler J*, 2021. 7:20552173211022767.

Hennes E M, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, 2017. 89:900-8.

Höftberger R, Guo Y, Flanagan E P et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*, 2020. 139:875-92.

Література E.2.1

- Huppke P, Rostasy K, Karenfort M et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*, 2013. 19:941-6.
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*, 2017. 264:453-66.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG-Enzephalomyelitis: Internationale Empfehlungen zu Diagnose und Antikörpertestung. *Nervenarzt*, 2018a. 89(12):1388-99.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*, 2018b. 15:134.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*, 2016a. 13:279.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*, 2016b. 13:280.
- Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*, 2016c. 13:281.
- Jarius S, Lechner C, Wendel E M et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. *J Neuroinflammation*, 2020a. 17:262.
- Jarius S, Pellkofer H, Siebert N et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation*, 2020b. 17:261.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*, 2017. 140(12):3128-38.
- Ketelslegers I A, Pelt D E, Bryde S et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. *Mult Scler*, 2015. 21:1513-20.
- Kwon Y N, Kim B, Kim J S et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G in the CSF: clinical implication of testing and association with disability. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9(1):e1095.
- Lopez-Chiriboga A S, Mayed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*, 2018. 75:1355-63.

Література E.2.1 / E.2.2

- Mariotto S, Ferrari S, Monaco S et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol*, 2017. 264:2420-30.
- Mariotto S, Gajofatto A, Batzu L et al. Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases. *Neurology*, 2019. 93(20):e1867-72.
- Pace S, Orrell M, Woodhall M et al. Frequency of MOG-IgG in cerebrospinal fluid versus serum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022. 93(3):334-5.
- Rostasy K, Mader S, Hennes E M et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2013. 19:1052-59.
- Rostasy K, Mader S, Schanda K et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol*, 2012. 69:752-56.
- Sechi E, Buciuc M, Pittock S J et al. Positive predictive value of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody testing. *JAMA Neurol*, 2021. 78:741-6.
- Tumani H, Petereit H F et al., Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im November 2022].
- Waters P, Fadda G, Woodhall M et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol*, 2020. 77:82-93.
- Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel E M et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e731.
- Wildemann B, Horstmann S, Korporal-Kuhnke M et al. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Optikusneuritis: Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2020. 237:1290-1305.

E.2.2 Зниження гостроти рецидивних атак хвороби

- Bruijstens A L, Wendel E M, Lechner C et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020. 29:41-53.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*, 2016. 13:280.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*, 2017. 140(12):3128-38.

Література E.2.2 / E.2.3

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:127-37.

Wong Y Y M, Hachohen Y, Armangue T et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol*, 2018. 25:782-86.

E.2.3 Тривала терапія

Chen J J, Flanagan E P, Bhatti M T et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*, 2020. 95:e111-e120.

Chen J J, Huda S, Hachohen Y et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*, 2022. 79(5):518-25.

Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*, 2019. 16:134.

Dinoto A, Sechi, E, Flanagan E P. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. *Front Neuro*, 2022. 13:866824.

Durozard P, Rico A, Boutiere C et al. Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases. *Ann Neurol*, 2020. 87(2):256-66.

Elsbernd P M, Hoffmann W R, Carter J L et al. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): a case series and review. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 48:102696.

Hachohen Y, Wong Y Y, Lechner C et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*, 2018. 75:478-87.

Hayward-Koennecke H, Reindl M, Martin R et al. Tocilizumab treatment in severe recurrent anti-MOG-associated optic neuritis. *Neurology*, 2019. 92:765-67.

Huda S, Whittam D, Jackson R et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open*, 2021. 11:e055392.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*, 2016. 13:280.

Література E.2.3

Lai Q L, Zhang Y X, Cai M T et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neuro Disord*, 2021. 14:1-14.

Li S, Ren H, Xu Y et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: a prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7:e705.

Lotan I, Carlson R W, Zhovtis Ryerson L et al. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 39:101920.

Masuccio F G, Lo Re M, Bertolotto A et al. Benign SARS-CoV-2 infection in MOG-antibodies associated disorder during tocilizumab treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102592.

Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J*, 2017. 23:1377-1384.

Nishiyama M, Nagase H, Matsumoto M et al. Clinical features in very early-onset demyelinating disease with anti-MOG antibody. *Brain Dev*, 2017. 39:756-62.

Novi G, Gastaldi M, Franciotta D et al. Tocilizumab in MOG-antibody spectrum disorder: a case report. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 27:312-14.

Pedapati R, Bhatia R, Singh N et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease spectrum - A north Indian tertiary care centre experience and review of literature. *J Neuroimmunol*, 2020. 340:577143.

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:127-37.

Rigal J, Pugnet G, Ciron J et al. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated disease: a case series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 40:102483.

Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. 9:e1100.

Satukijchai C, Mariano R, Messina S et al. Factors associated with relapse and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in the United Kingdom. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(1):e2142780.

Schwake C, Hellwig K, Gold R et al. Reader response: Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases. *Ann Neurol*, 2020. 88:430.

Seneviratne S O, Marriott M, Ramanathan S et al. Failure of alemtuzumab therapy in three patients with MOG antibody associated disease. *BMC Neurol*, 2022. 22:84.

Література E.2.3

Sotirchos E S, Vasileiou E S, Salky R et al. Treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease with subcutaneous immune globulin. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103462.

Tzartos J S, Karagiorgou K, Tzanetakos D et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci*, 2020. 410:116673.

Wang M, Zeng P, Du C et al. Differential efficacy of mycophenotlate mofetil in adults with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2021. 53: 103035.

Whittam D H, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga A S et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 44:102251.

Wildemann B, Jarius S, Schwarz A et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*, 2017. 89:207-9.

Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

Вихідні дані

© 2023 Німецьке товариство неврології,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Методичні рекомендації комісії Німецького товариства неврології

Керівник

проф., док. мед. наук Helmuth Steinmetz
док. мед. наук Oliver Kastrup (заступник)

Члени

док. мед. наук Klaus Gehring (лікар приватної практики)
проф., док. мед. наук Peter U. Heuschmann
проф., док. мед. наук Dagny Holle-Lee
проф., док. мед. наук Günter Höglinger
проф., док. мед. наук Matthias Klein
проф., док. мед. наук Susanne Knake
проф., док. мед. наук Thomas Lempert
проф., док. мед. наук Matthias Maschke (головний лікар)
проф., док. мед. наук Thomas Platz
проф., док. мед. наук Heinz Reichmann
проф., док. мед. наук Peter Sandor (представник Швейцарського неврологічного товариства)
проф., док. мед. наук Christiane Schneider-Gold
проф., док. мед. наук Claudia Sommer
проф., док. мед. наук Bernhard J. Steinhoff
проф., док. мед. наук Götz Thomalla
проф., док. мед. наук Lars Timmermann (президент Німецького товариства неврології)
проф., док. мед. наук Claus W. Wallesch
проф., док. мед. наук Jörg R. Weber (представник Австрійського товариства неврології)
проф., док. мед. наук Christian Weimar
проф., док. мед. наук Michael Weller
проф., док. мед. наук Wolfgang Wick

Редакція Німецького товариства неврології

Колектив редакції:

Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Клінічні протоколи:

приват-доцент, док. мед. наук Andreas Hufschmidt

Контактна інформація:

leitlinien@dgn.org

Номер версії: 6.0

Перше видання: 04.2002

Дата перегляду: 11.2022

Дата наступного перегляду: 11.2023

Робоча група наукових медичних товариств (AWMF) ретельно збирає та публікує методичні рекомендації професійних товариств – однак AWMF не несе відповідальності за правильність змісту.
Необхідно завжди дотримуватися інформації, наданої виробником, особливо щодо дозування!

Схвалено для електронної публікації: AWMF онлайн