Ther Adv Neurol Disord
2021, Vol. 14: 1-39
DOI: 10.1177/
17562864211039648

© Автор(и), 2021. Правила повторного використання статті:
sagepub.com/journals-permissions

Консенсусна група з лікування розсіяного склерозу (КГЛРС): Офіційна заява щодо хворобо-модифікуючих видів лікування розсіяного склерозу (офіційний документ)

Heinz Wiendl, Ralf Gold, Thomas Berger, Tobias Derfuss, Ralf Linker, Mathias Mäurer, Orhan Aktas, Karl Baum, Martin Berghoff, Stefan Bittner, Andrew Chan, Adam Czaplinski, Florian Deisenhammer, Franziska Di Pauli, Renaud Du Pasquier, Christian Enzinger, Elisabeth Fertl, Achim Gass, Klaus Gehring, Claudio Gobbi, Norbert Goebels, Michael Guger, Aiden Haghikia, Hans-Peter Hartung, Fedor Heidenreich, Olaf Hoffmann, Boris Kallmann, Christoph Kleinschnitz, Luisa Klotz, Verena I. Leussink, Fritz Leutmezer, Volker Limmroth, Jan D. Lünemann, Andreas Lutterotti, Sven G. Meuth, Uta Meyding-Lamade, Michael Platten, Peter Rieckmann, Stephan Schmidt, Hayrettin Tumani, Frank Weber, Martin S. Weber, Uwe K. Zettl, Tjalf Ziemssen and Frauke Zipp для Консенсусної групи з лікування розсіяного склерозу (КГЛРС)

Анотація: Розсіяний склероз — це складне аутоімунно-опосередковане захворювання центральної нервової системи, що характеризується запальною демієлінізацією та пошкодженням оболонки аксонів/нейронів. Схвалення різноманітних хворобо-модифікуючих видів терапії і наше покращене розуміння механізмів та еволюції захворювання за останні роки значно змінили прогноз і перебіг цього порушення. Це оновлення рекомендацій Консенсусної групи з лікування розсіяного склерозу зосереджено на найважливіших рекомендаціях щодо хворобо-модифікуючих видів лікування розсіяного склерозу у 2021 році. Наші рекомендації ґрунтуються на сучасних наукових даних і стосуються тих ліків, які схвалені у багатьох частинах Європи, зокрема в німецькомовних країнах (Німеччині, Австрії та Швейцарії).

Ключові слова: хворобо-модифікуюча терапія, настанова, розсіяний склероз, рекомендація щодо лікування

Отримано: 27 травня 2021 р.; виправлена рукопис прийнята: 28 липня 2021 р.

Для кореспонденції:
Heinz Wiendl
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert- Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany
wiendl@uni-muenster.de

Ralf Gold
Neurologie, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Germany
ralf.gold@rub.de

Frauke Zipp
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany
zipp@uni-mainz.de

Thomas Berger
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria

Tobias Derfuss
Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland

Ralf Linker
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany

Mathias Mäurer Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Juliusspital, Würzburg, Germany

Orhan Aktas
Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Karl Baum
Neurologie, Klinik Hennigsdorf, Hennigsdorf, Germany

Короткий огляд важливих фактів

Розсіяний склероз (РС) — це складне, найвірогідніше аутоімунно-опосередковане запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується запальною демієлінізацією та пошкодженням оболонки аксонів/нейронів. У Німеччині приблизно 250000 людей хворіють на РС. В останні роки схвалення різних методів лікування значно змінило перебіг і прогноз захворювання. Ця офіційна заява (офіційний документ) членів KKNMS (Мережа експертних знань з розсіяного склерозу), членів BDN (Асоціація німецьких неврологів), членів DGN (Німецьке товариство з неврології), а також члени Австрійського та Швейцарського неврологічних товариств описують (на підставі наявних доказів) важливі питання та поточний стан медикаментозної хворобо-модифікуючої терапії людей з РС.

Наразі у нормативних документах все ще переважно описується розрізнення між рецидивуючим РС (РРС), рецидивно-ремітуючим РС (РРРС), первинно прогресуючим РС (ППРС) і вторинно прогресуючим РС (ВПРС), Тоді як клінічна класифікація РС на (1) рецидивну та (2) прогресуючу форми, кожна з яких може прогресувати як з активністю, так і без неї [оцінюється

Ліцензія Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC): Ця стаття розповсюджується згідно з умовами ліцензії Creative Commons Attribution Non Commercial 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), яка дозволяє некомерційне використання, відтворення та розповсюдження твору без додаткового дозволу за умови, що оригінальна робота вказується як зазначено на сторінках SAGE та за посиланнями з відкритим доступом (https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage).

Martin Berghoff Neurologie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Germany
Stefan Bittner Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany
Andrew Chan Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Switzerland
Adam Czaplinski Neurologie FMH, Bellevue Medical Group, Zürich, Switzerland
Florian Deisenhammer
Franziska Di Pauli Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Austria
Renaud Du Pasquier Universitätsklinik für Neurologie, Lausanne, Switzerland
Christian Enzinger Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria
Elisabeth Fertl Wiener Gesundheitsverbund, Neurologische Abteilung, Wien, Austria
Achim Gass Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim/Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany
Klaus Gehring Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN), Neurozentrum am Klosterforst, Itzehoe, Germany
Claudio Gobbi Neurologe, Lugano, Switzerland
Norbert Goebels Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
Michael Guger Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Austria
Aiden Haghikia Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg, Germany
Hans-Peter Hartung Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria

за клінічними ознаками та за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ)], набагато ближче до клінічної реальності та краще відповідає основній патології.

Дані когортних і реєстрових досліджень з реальної практики, зібраних за останні роки, показують, що, по-перше, терапевтичне втручання на ранній стадії дає довгострокові переваги, а по-друге, для пацієнтів із активністю захворювання лікування на ранній стадії за допомогою високоефективної терапії може мати переваги перед ескалаційним підходом, який віддає перевагу менш ефективним методам лікування на початковій стадії.

На даний момент у виборі оптимальної терапії для (високо) активного РС домінують два підходи/напрямки наукової думки щодо лікування. Обидві стратегії ґрунтуються на оцінці індивідуального ризику подальшого прогресування РС для кожного пацієнта та розгляді співвідношення ризику та ефективності методів специфічної хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ).

1. Відповідно до ескалаційного підходу для початкової стадії лікування вибираються менш ефективні методи терапії з відомим і відносно безпечним профілем ризику. Якщо, незважаючи на досить тривале і системне лікування, активність захворювання зберігається/спостерігаються рецидиви, переходять до більш потужного методу терапії.
2. Крім того, лікування можна почати з високоефективної ХМТ вже на момент встановлення діагнозу, наприклад, застосовувати алемтузумаб, кладрибін, наталізумаб, окрелізумаб, офатумумаб або модулятори S1P рецептора (фінголімод, озанімод, понесімод).

Дані обсерваційних досліджень свідчать про те, що початкові стадії лікування із застосуванням високоефективних методів ХМТ може бути пов'язане з меншим ризиком перетворення РС на СПРС у пацієнтів з активним захворюванням.

На початковій стадії або при заміні лікування важливо проводити постійний моніторинг пацієнтів, включаючи ретельне неврологічне обстеження та МРТ головного мозку через регулярні проміжки часу.

необхідно зазначити, що (1) згідно з сучасними даними, пацієнти з РС *самі по собі* не мають підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2 або тяжкого перебігу захворювання, тоді як вищий ступінь інвалідності через РС може тим не менше збільшити ризик важкої форми COVID-19; (2) принципи, що лежать в основі ХМТ, та їх застосування принципово не змінюються у зв'язку з пандемією; та (3) пацієнтам з РС рекомендовано пройти вакцинацію.

Для отримання додаткових вказівок щодо ефективності лікування та побічних ефектів кожного препарату, а також інформації про необхідні обстеження та лабораторні тести до початку або заміни терапії ми звертаємось до описів в коротких характеристиках відповідного лікарського засобу.

Вступ і довідкова інформація

РС — це складне, найвірогідніше аутоімунно-опосередковане запальне нейродегенеративне захворювання ЦНС. За оцінками у Німеччині 250000 людей страждають від РС.[1,2] Схвалення кількох методів ХМТ для лікування різних форм або стадій захворювання вимагає від нас оновлення нашої бази знань, при цьому слід розглядати переваги та ризики цих методів лікування в контексті високоякісних досліджень.

Ця офіційна заява (офіційний документ) КГЛРС (Консенсусної групи з лікування розсіяного склерозу) відображає відкриті питання щодо РС, перебігу захворювання та лікування за допомогою методів ХМТ у 2021 році на підставі наявних наукових доказів. Наші рекомендації щодо лікування в першу чергу застосовуються в німецькомовних країнах (щодо аспектів регулювання і схвалень), тоді як визначені рекомендації та підходи до лікування дуже актуальні для спільноти РС у всьому світі. За останні роки наші знання про це захворювання розширилися, особливо щодо особливостей його (ранньої) діагностики, оцінки перебігу та прогнозу, а також можливостей вимірювання в клінічній практиці. Разом із схваленням і досвідом використання різних сполук і терапевтичних концепцій ці досягнення сформували напрямок фармакологічного втручання в сучасному лікуванні РС. Тим не менш, неможливо дати науково обґрунтовані та конкретні рекомендації для кожного випадку; наприклад, все ще існує недостатньо доказів щодо застосування фармакотерапії при рентгенологічно ізольованому синдромі (РІС). Тому все ще необхідно (і

Бажано застосувати «підхід зниження ризиків» і виконати повне лабораторне обстеження та перевірку статусу вакцинації (наразі це обов'язково для деяких, але не для всіх методів терапії) до початку ХМТ.

Крім того, нещодавно виникли принципові питання щодо лікування хворих на РС під час пандемії COVID. У цьому контексті доцільно) розробити дорадчий підхід, пристосований до конкретного пацієнта

та індивідуальних обставин, замість категоричних, жорстких рекомендацій.

Ключові питання, які розглядаються в цьому документі, стосуються термінів і характеру терапевтичних втручань і підходу до клінічного лікування РС під час терапії. Наші рекомендації, включаючи їх обґрунтування, відображають поточний стан ведення пацієнтів з РС та лікування цього захворювання. Вони призначені для надання практичних рекомендацій для клініцистів і науково обґрунтованої основи для прийняття рішень щодо лікування. Ми включаємо рекомендації з наступних тем:

- лікування пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом (КІС) на ранній стадії;
- ефективність ХМТ;
- лікування пацієнтів як з рецидивуючими, так і з прогресуючими формами захворювання;
- моніторинг відповіді на лікування;
- стратегії лікування недостатньої відповіді на лікування;
- припинення лікування або заміна методу терапії;
- довгострокові наслідки ХМТ;
- лікування в особливих ситуаціях, наприклад, при вагітності;
- стратегії лікування в контексті пандемії COVID-19.

Ця офіційна заява КГЛРС є ініціативою членів KKNMS, членів BDN, членів DGN та членів Австрійського та Швейцарського неврологічних товариств.

Найбільш важлива база даних ґрунтується на настанові ECTRIMS/EAN 2018 та її майбутньому оновленні, приділяючи особливу увагу стану догляду у німецькомовних країнах.[3,4] Кілька авторів цієї офіційної заяви брали участь у написанні настанови ECTRIMS/EAN 2018. Крім того, було розглянуто настанова США 2018 року.[5,6]

Перший варіант цієї офіційної заяви та основні питання були розроблені основною командою авторів, а консенсусні рекомендації були узгоджені на кількох конференціях. Потім офіційну заяву було додатково опрацьовано з усією групою авторів у процесі додаткового узгодження, в результаті чого було досягнуто згоди щодо основних заяв. Підставою для участі

a. зниження ризику розвитку рецидивів або нових рецидивів;
b. зниження ризику невідповідності критеріям діагностики РС у пацієнтів із КІС;
c. зниження ризику прогресування інвалідності;
d. зниження ризику підвищення активності захворювання за даними МРТ [розвиток нових/збільшення попередніх уражень Т2; ураження, що підсилюються гадолінієм (Gd+)] та атрофії ЦНС;
e. покращення стану здоров'я за відчуттями/повідомленнями пацієнта [показники результативності лікування, що повідомляються пацієнтами [patient-reported outcome measures, PROMS], включаючи показники якості життя (quality of life, QoL)];
f. зниження ризику когнітивних порушень;
e. частота/тяжкість побічних явищ;
h. зниження ризику СПРС (у пацієнтів з рецидивом захворювання);
i. визначення часу переключення між різними методами ХМТ ж. моніторинг фази між двома методами ХМТ; з. для пульс-терапії: поява активності захворювання протягом першого року лікування (тобто до початку другого циклу);
l. для пульс-терапії: користь і час початку додаткового циклу лікування;
m. зниження ризику розвитку захворювання та погіршення працездатності під час та після вагітності.

Стійкість доказів оцінювали відповідно до оцінки базових даних (отриманих з дослідження) (шкала від 1 до 5, аналогічна системі, запропонованій Оксфордським центром доказової медицини). Докладніше про класифікацію типів досліджень у цій системі див. за посиланням: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009).

Усі рекомендації відображають консенсус у групі авторів (що формально складає > 95 %).

На підставі бази даних сила рекомендації оцінюється наступним чином [аналогічно правилам Німецької асоціації наукових медичних товариств (German Association of the Scientific Medical Societies, AWMF)][7]:

1. Рівень А: обов'язково (наполегливо рекомендовано)

Fedor Heidenreich
Diakovere Krankenhaus, Henriettenstift, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Hannover, Germany
Olaf Hoffmann
Klinik für Neurologie, Alexianer St. Josefs-Krankenhaus Potsdam, Potsdam, Germany; NeuroCure, ChariteUniversitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin, Germany
Boris Kallmann
Kallmann Neurologie, Multiple Sklerose Zentrum Bamberg, Bamberg, Germany
Christoph Kleinschnitz
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen (AöR), Essen, Germany
Luisa Klotz
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany
Verena I. Leussink
Neurologie in Meerbusch, MS-Zentrum, Meerbusch, Germany
Fritz Leutmezer
Neurologie, UniversitätsKlinik für Neurologie Wien, Wien, Austria
Volker Limmroth
Klinik für Neurologie, Krankenhaus Köln-Merheim, Köln, Germany
Jan D. Lünemann
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany
Andreas Lutterotti
Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Switzerland
Sven G. Meuth
Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
Uta Meyding-Lamade
Neurologie, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt, Germany
Michael Platten
Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim/Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany

було виявлення всіх конфліктів інтересів. Наш підхід ґрунтувався на наступних підрозділах, які вважаються кінцевими точками або критеріями оцінки ХМТ при РС:

2. Оцінка B: бажано (рекомендовано)
3. Ступінь C: може застосовуватися (не сувора рекомендація/думка експерта)
4. Ступінь D: дозволено (точка зору на підставі належної клінічної практики)

У рамках рекомендацій усі рішення щодо лікування вимагають консенсусу

Peter Rieckmann
Medical Park, Fachklinik für Neurologie,
Zentrum für Klinische Neuroplastizität, Bischofswiesen, Germany
Stephan Schmidt Neurologie, Gesundheitszentrum St. Johannes Hospital, Bonn, Germany
Hayrettin Tumani Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm, Ulm, Germany
Frank Weber
Neurologie, Sana Kliniken, Cham, Switzerland
Martin S. Weber
Institut für Neuropathologie, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Germany
Uwe K. Zettl
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Zentrum für Nervenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Germany
Tjalf Ziemssen
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Germany

між пацієнтом і лікарем (ключове слово: *спільне прийняття рішень)*. Вибір високоефективного методу ХМТ повинен передбачати попередню консультацію з пацієнтом з уважним вивченням наступних факторів:

- особливості пацієнта (особливо характеристики РС, очікувана прихильність до рекомендацій, вік, стать та аспекти планування сім'ї та способу життя);
- наявні супутні захворювання;
- попереднє лікування в анамнезі;
- побічні ефекти та профіль ризику препарату, включаючи необхідні заходи для моніторингу ефекту лікування;
- показання до призначення препарату та можливості відшкодування вартості.

Діагностика, перебіг та прогноз РС

Критерії Макдональда застосовуються для діагностики РС і, після початкової публікації в 2001 році, були кілька разів оновлені (остання версія від 2017 року).[8] Незважаючи на те, що критерії «поширеність в часі» (ПЧ) та «поширеність в просторі» (ПП) залишаються основними для РС, основні оновлення стосуються (1) олігоклональних смуг (ОКБ) як додаткового критерію для ПЧ, (2) підрахунку симптоматичних уражень як для ПЧ, так і для ПП, та (3) еквівалентності кортикальних і юкстакортикальних уражень.[2,9,10] Зареєстровані попередні епізоди слід розглядати, якщо є відповідний електрофізіологічний і морфологічний корелят [напр., парестезія, пароксизмальні порушення зору без зорових викликаних потенціалів (ЗВП), дані оптичної когерентної томографії сітківки (ОКТ), сенсорні викликані потенціали (СВП), кореляти МРТ]. Діагноз слід відкласти у разі діагностичної невизначеності та запланувати своєчасну повторну оцінку.

Незважаючи на те, що у схвалених формулюваннях все ще зустрічається розрізняння РРС, РРРС, ППРС та ВПРС, клінічна класифікація РС на (1) рецидивуючу та (2) прогресуючу форми, кожна з яких може прогресувати з або без підвищення активності захворювання (вимірюється як клінічно, так і за допомогою МРТ), набагато ближче до клінічної реальності та краще відповідає основній патології.[11]

РІС діагностується у клінічно безсимптомних пацієнтів, які не мають клінічно вираженого запального демієлінізуючого епізоду, але чиї дані (за умови виключення інших диференційних діагнозів). Не існує достатніх даних щодо показань до імунотерапії для лікування РІС. Проте можуть зустрічатися випадки стійкої та задокументованої параклінічної активності захворювання, коли імунотерапія може бути показана окремо (лише для використання не за показаннями). Наразі тривають декілька досліджень, у тому числі дослідження диметилфумарату та терифлуноміду (https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Radiologically+Isolated+Syndrome&term=&cntry=&state=&city=&dist=).

КІС визначають як монофокальний або мультифокальний перший клінічний випадок, що свідчить про РС, у людини, у якої раніше не було діагностовано це захворювання. Залежно від клінічних і діагностичних результатів (монофокальне чи мультифокальне ураження, ОКБ+ у порівнянні з ОКБ-, критичні показники у порівнянні з некритичними показниками за даними МРТ) існує ризик (високий/низький) переходу ізольованих симптомів у РС з часом.

*Розсіяний склероз згідно з критеріями Макдональда*можна класифікувати як рецидивуючий або прогресуючий варіант захворювання.[9] За умови наявності лише одного епізоду рецидиву та відсутності додаткової клінічної або параклінічної активності чи прогресування на сьогоднішній день, при одночасному дотриманні критеріїв ПЧ та ПП, замість КІС ставиться діагноз РС за критеріями Макдональда [без подальшого уточнення, тобто це може бути РРС, РРРС або прогресуючий РС (ПРС)].

Ступінь РС можна оцінити від легкого до помірного або від активного до високоактивного. Показовими для проведення такої оцінки є (1) частота рецидивів, (2) результати МРТ (навантаження на ураження, локалізація ураження) та (3) регрес рецидиву(-ів), активності захворювання та тяжкості захворювання (оцінюється за клінічними та рентгенологічними параметрами); також слід враховувати вік пацієнта та супутні захворювання.

Активність визначається на підставі клінічних рецидивів (тяжкість клінічних симптомів/тривалість/тенденція до регресу) та підвищення активності захворювання за даними МРТ (ураження, що підсилюються контрастними речовинами; розвиток нових/збільшення попередніх уражень Т2).

Прогресування визначається на підставі даних

МРТ свідчать про високу вірогідність запального демієлінізуючого захворювання, а також у пацієнтів, які, крім того, можуть мати хронічний синдром запалення цереброспінальної рідини (ЦСР) або патологічні електрофізіологічні показники

щорічного обстеження або збільшення частоти обстежень. Якщо результати обстеження відсутні, активність захворювання вважається «невідомою». На додаток до розширеної шкали статусу інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS) застосовуються стандартизовані інструменти для оцінки клінічних функцій у пацієнтів з РС включають комплексну функціональну шкалу оцінки розсіяного склерозу (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC), коротку міжнародну когнітивну оцінку розсіяного склерозу (Brief International Cognitive Assessment for MS, BICAMS), тести з 6- та 2-хвилинної ходьбою або тест ходьби на 25 кроків.

Якщо оцінки недоступні, активність захворювання та його прогресування класифікується к «невідомима». Важливо відзначити, що класифікації не є категоричними чи статичними і потребують постійного перегляду та моніторингу.

Говорячи про РРС часто розрізняють РРС та РРРС з додатковою оцінкою того, чи пов'язані відповідні рецидиви з залишковою інвалідністю.

Залишкова інвалідність після рецидивів при неповній ремісії називається ЗР (загострення з рецидивом). Інвалідизація, отримана незалежно від рецидивів, називається ПНАР (прогресування незалежно від активності рецидивів).[12]

При ПРС можна визначити активність, а також прогресування. Крім того, розрізняють ППРС та ВПРС. Якщо диференціація неможлива, до оцінки ПРС додається позначка «невстановленого типу».

Хворобо-модифікуючи методі медикаментозної терапії

На даний момент у Німеччині схвалено 17 препаратів для лікування РС (огляд відповідних препаратів і механізмів їхньої дії див. у таблиці 1; детальну інформацію для Швейцарії запитуйте у Achtnichts та ін.).[2,13-18]

Спочатку в 1990-х роках були схвалені різні ін'єкційні препарати, основним інгредієнтом яких були рекомбінантні препарати бета-інтерферону, а з 2001 року також поліпептиди глатирамера ацетату. Відтоді препарати бета-інтерферону були переведені в пегільовану форму з подовженим періодом напіврозпаду.[19]

Потім, на початку цього століття, було розпочато кілька досліджень пероральних препаратів, таких як фінголімод, диметилфумарат та терифлуномід. Замість плацебо в цих випробуваннях могли застосовуватися активні препарати порівняння, такі як інтерферон-бета та глатирамеру ацетат. В останні роки були опубліковані додаткові дослідження з доказами класу I щодо нещодавно розроблених і більш селективних модуляторів рецепторів S1P, таких як озанімод, понесимод та сипонімод. При поступовому збільшенні дози протягом першого тижня лікування у більшості пацієнтів можна не проводити початковий моніторинг серцевого ритму.

У той же час було досліджено декілька РРС. Першим МАТ, яке було схвалено в 2006 році, був наталізумаб, який у двох дослідженнях знизив клінічну активність захворювання майже на 70 %, а параметри МРТ — приблизно на 90 % порівняно з плацебо.[20] Цьому успіху завадив розвиток інфекції, спричиненої людським поліомавірусом HPyV-2 (раніше відомий як вірус Джона Каннінгема (John Cunningham virus, JCV), індукованим прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ), у понад 800 пацієнтів. Тепер необхідно проводити регулярні тести для оцінки безпеки, які включають визначення титру антитіл проти HPyV-2 у сироватці крові, а також МРТ головного мозку для раннього виявлення підозрілих уражень (наприклад, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tysabri). Наталізумаб також був схвалений для підшкірного введення з березня 2021 року.

Останніми роками антитіла до CD20 стали відомими як додатковий терапевтичний варіант лікування РРС. Окрелізумаб був схвалений у 2018 році та розроблений на основі ритуксимабу, який ніколи не був офіційно схвалений для лікування РС (лише для використання не за показаннями). Офатумумаб, який вводять підшкірно, був схвалений у березні 2021 року. Окрелізумаб також був першою сполукою, яка коли-небудь була схвалена для лікування ППРС. У відносно невеликому, але добре структурованому опорному дослідженні було досягнуто значної затримки прогресування інвалідності з початку прогресуючого РС, особливо в перший рік після початку терапії, у пацієнтів віком до 50 років і з короткою тривалістю захворювання. Результатом цього стала теоретична затримка використання інвалідного візка до 7 років.[21,22]

Інше антитіло для внутрішньовенного введення (алемтузумаб) було дуже ефективним в опорних дослідженнях і вважається прототипом так званих стратегій імунного виснаження та репопуляції (IDRPs) або терапії імунної реконституції (IRTs).[23] Приблизно у 50 % пацієнтів спостерігається тривала ремісія після двох циклів лікування без необхідності проведення подальшої підтримуючої терапії. Однак ряд інфекційних та аутоімунних побічних ефектів обмежують його застосування у вигляді високоактивних курсів лікування.

Ще на початку останнього десятиліття було показано, що кладрибін, який використовувався для лікування онкологічних захворювань (злоякісний ретикулоендотеліоз) у пацієнтів із РРС знижує ризик рецидиву більш ніж на 50 %.[24]

моноклональних антитіл (МАТ) для парентеральної терапії		Ця так звана пульс-терапія проводиться лише у вигляді двох тижневих циклів в перший та другий рік з початку захворювання. Препарат також відноситься до IDRP. Інтегративна консенсусна схема КГЛРС, що складається з усіх методів ХМТ та їх відповідні показання

Таблиця 1. Важливі аспекти імунотерапії РС.

	Інші контрольні обстеження	Визначення рівню ГОТ, ГПТ, у-ГТ, білірубіну, СРБ, креатиніну та U-статусу кожні 2–3 місяці; тест на вагітність перед кожним циклом лікування. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: визначення рівню електролітів; інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, ВВВ, ТБ, якщо це застосовно); тест на вагітність; печінкові та ниркові показники; СРБ. кМРТ для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: інші спеціальні контрольні обстеження не проводяться, однак, як і при застосуванні інших методів імунотерапії, все ж рекомендовано проводити періодичні лабораторні обстеження. Щорічна МРТ з контрастуванням	До початку терапії: ЕКГ; інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, можливо тест на ТБ); тест на вагітність; визначення рівню трансамінази печінки, білірубіну сироватки крові; ниркових показників, СРБ. Офтальмологічні, а при необхідності дерматологічні та пульмонологічні огляди. кМРТ для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: моніторинг серцевої діяльності при першому прийомі препарату; визначення печінкових показників через 2–4 тижні, а потім кожні 3–6 місяців. Припинення терапії, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 3 рази з одночасним підвищенням рівня білірубіну, або якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 рази без підвищенням рівня білірубіну; офтальмологічне обстеження рекомендовано провести через 3 місяці, дерматологічний огляд слід проводити щорічно. Щорічна МРТ з контрастуванням.
	Аналізи крові	Кожні 2–3 місяці: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу; розглянути питання про профілактику інфекцій при лімфопенії 3 та 4 ступеня. Припинити прийом препаратів на другому році лікування, якщо рівень лімфоцитів нижче 800 клітин/мкл.	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 6–8 тижнів у перший рік лікування та кожні 3–6 місяців у подальшому. Припинити терапію, якщо абсолютна кількість лімфоцитів < 500 клітин/мкл або рівень лейкоцитів < 3000 клітин/мкл; продовжувати терапію З ОБЕРЕЖНІСТЮ при рівні лейкоцитів від 500 до 800 клітин/мкл	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу через 2 та 4 тижні, а потім кожні 3 місяці. Припинити терапію, якщо абсолютна кількість лімфоцитів < 200 клітин/мкл; можливо відновлення терапії при рівні лейкоцитів від 600 клітин/мкл
	Інші ризики	В опорних дослідженнях виявлено підвищений рівень розвитку онкологічних захворювань під час лікування у порівнянні із застосуванням плацебо	Симптоматика припливів, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, підвищення рівня печінкових показників	Порушення серцевої провідності при прийомі першої дози; рівня печінкових показників, макулярний набряк, ізольовані пухлини шкіри, гіпертензія, знижена дифузійна здатність, гіперхолестеринемія
	Ризики для імунної системи	(Очікувана) лейкопенія/лімфопенія, анемія, дещо знижена стійкість до інфекцій	Лейкопенія/лімфопенія, рідко нейтропенія, ризик інфікування	(Очікувана) лімфопенія, герпесвірусні інфекції, реактивація ВВВ, гемофагоцитарний синдром, криптококовий менінгіт, макулярний набряк, дещо знижена відповідь на вакцинацію, дещо підвищений ризик розвитку ПМЛ та базальноклітинної карциноми
	Механізм	Хлорований аналог будівельного блоку ДНК (дезоксиаденозин) зменшує кількість лімфоцитів як в стані спокою, так і фазі ділення.	Модуляція експресії цитокінів, інгібування проліферації імунних клітин, активація Nrf2, можливо, апоптоз лімфоцитів	Функціональний антагоніст S1P-рецепторів; затримка лімфоцитів у лімфоїдних органах

Показання	(високо) активний РРС	РРС від легкого до помірного ступеня	(високо) активний РРС
Речовина	Кладрибін	Диметилфумарат	Фінголімод
	Пероральний		

Таблиця 1. (продовження)

	Інші контрольні обстеження	До початку терапії: ЕКГ; інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, можливо тест на ТБ); тест на вагітність; визначення рівню трансаміназ печінки, білірубіну сироватки крові, ниркових показників; СРБ. Офтальмологічні, а при необхідності дерматологічні та пульмонологічні огляди. кМРТ для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: моніторинг серцевої діяльності тільки у разі відомих або вперше виявлених порушень на ЕКГ; рівень печінкових показників через 2–4 тижні, а потім кожні 3–6 місяців. Припинення терапії, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 3 рази з одночасним підвищенням рівня білірубіну, або якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 рази без підвищенням рівня білірубіну; офтальмологічне обстеження рекомендовано провести через 3 місяці, дерматологічний огляд слід проводити щорічно. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: ЕКГ, щеплювальний статус, фундоскопія, визначення рівня трансаміназ печінки, білірубіну сироватки крові; інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, визначення рівня СРБ. Офтальмологічні, а при необхідності дерматологічні та пульмонологічні огляди. кМРТ для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: клініко-неврологічні огляди через 1 місяць, а потім кожні 3–6 місяців; повторне визначення рівня печінкових показників та білірубіну сироватки крові через 1 місяць, а потім кожні 3–6 місяців. Припинення терапії, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 3 рази з одночасним підвищенням рівня білірубіну, або якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 рази без підвищенням рівня білірубіну; офтальмологічне обстеження рекомендовано провести через 3 місяці, дерматологічний огляд слід проводити щорічно. Щорічна МРТ з контрастуванням.
	Аналізи крові	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу через 2 та 4 тижні, а потім кожні 3 місяці. Припинити терапію, якщо абсолютна кількість лімфоцитів < 200 клітин/мкл; можливо відновлення терапії при рівні лейкоцитів від 600 клітин/мкл	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу через 2 та 4 тижні, а потім кожні 3 місяці. Припинити терапію, якщо абсолютна кількість лімфоцитів < 200 клітин/мкл; можливо відновлення терапії при рівні лейкоцитів від 600 клітин/мкл
	Інші ризики	Порушення серцевої провідності при прийомі першої дози; рівня печінкових показників, макулярний набряк, ізольовані пухлини шкіри, гіпертензія, знижена дифузійна здатність, гіперхолестеринемія	Серцеві аритмії, особливо при серцевих розладах в анамнезі, ураження печінки, порушення функції легень, артеріальна гіпертензія, макулярний набряк, синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)
	Ризики для імунної системи	Лейкопенія/лімфопенія, дещо підвищений ризик розвитку ПМЛ (також випадки без лімфопенії); профіль ризику, порівнянний з фінголімодом	(Очікувана) лімфопенія; знижена стійкість до інфекцій (верхніх дихальних шляхів; сечовивідних шляхів; герпесвірусних інфекцій; криптококового менінгіту; ПМЛ), злоякісні пухлини шкіри; профіль ризику, порівнянний з фінголімодом
	Механізм	Функціональний антагоніст S1P-рецепторів; затримка лімфоцитів у лімфоїдних органах	Функціональний антагоніст S1P; затримка лімфоцитів у лімфоїдних органах
	Показання	(високо) активний РРС	Очікується: (високо) активний РРС, ВПРС з рецидивами

(продовження)

ечовина	Озанімод	Понесімод	

Таблиця 1. (продовження)

Інші контрольні обстеження	До початку терапії: генотипування CYP2C9; ЕКГ, статус імунізації, фундоскопія, щеплювальний статус, печінкові трансамінази, сироватковий білірубін, інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, СРБ. Офтальмологічні, а при необхідності дерматологічні та пульмонологічні огляди. МРТ з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: моніторинг серцевої діяльності тільки у разі відомих або вперше виявлених порушень на ЕКГ, визначення рівня печінкових показників через 2–4 тижні, а потім кожні 3–6 місяців. Припинення терапії, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 3 рази з одночасним підвищенням рівня білірубіну, або якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 рази без підвищенням рівня білірубіну; офтальмологічне обстеження рекомендовано провести через 3 місяці та, якщо необхідно, дерматологічний та пульмонологічний контрольні обстеження.	До початку терапії: печінкові та ниркові показники, показники підшлункової залози, щеплювальний статус, інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), СРБ, тест на вагітність, аналіз сечі, перевірка артеріального тиску. МРТ з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: повторне визначення печінкових показників кожні 4 тижні протягом перших 6 місяців, а потім кожні 2 місяці; припинення терапії, якщо підтверджені рівні трансамінази перевищують ВМН в 3 рази; повторне визначення рівня ферментів підшлункової залози після виписки з клініки; перевірка артеріального тиску кожні 6 місяців; при необхідності пульмонологічні обстеження. Щорічна МРТ з контрастуванням.
Аналізи крові	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу через 2 та 4 тижні, а потім кожні 3 місяці. При застосуванні дози 2 мг і підтвердженій абсолютній кількості лімфоцитів < 200 клітин/мкл: знизити дозу до 1 мг; якщо при зниженій дозі абсолютна кількість лімфоцитів < 200 клітин/мкл, слід припинити терапію, можливо відновлення терапії при рівні лімфоцитів від 600 клітин/мкл	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 2 місяці в перші півроку терапії, а потім кожні 3 місяці. Припинення терапії при абсолютній кількості лімфоцитів < 200 клітин/мкл
Інші ризики	Порушення серцевої провідності при прийомі першої дози; підвищення рівня печінкових показників, макулярний набряк, ізольовані пухлини шкіри, гіпертензія, зниження дифузійної здатності, гіперхолестеринемія	Підвищення рівня печінкових показників, витончення волосся, периферична нейропатія, гостра ниркова недостатність
Ризики для імунної системи	(Очікувана) лімфопенія, герпесвірусні інфекції, реактивація ВЗВ, гемофагоцитарний синдром, криптококовий менінгіт, дещо підвищений ризик ПМЛ (на тому ж рівні, що і при прийомі фінголімоду), дещо знижена відповідь на вакцинацію, дещо підвищений ризик розвитку базальноклітинної карциноми	Лімфопенія, нейтропенія, ризик інфікування, дещо знижена відповідь на вакцинацію, дуже рідко панцитопенія/агранулоцитоз
Механізм	Функціональний антагоніст S1P-рецепторів; затримка лімфоцитів у лімфоїдних органах	Інгібування DHO-DH і, як наслідок, пригнічення проліферації активованих лімфоцитів
Показання	ВПРС з рецидивами, ВПРС без рецидивів, з підвищенням активності захворювання за даними МРТ	РРС від легкого до помірного РРС

ечовина	Сипонімод	Терифлуномід

Таблиця 1. (продовження)	**Інші контрольні обстеження**	Визначення рівня печінкових показників кожні 2 тижні на початку терапії і кожні 4–8 тижнів протягом курсу лікування. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: визначення рівня печінкових та ниркових показників, щеплювальний статус. МРТ з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: повторне визначення рівня печінкових та ниркових показників кожні 3 місяці протягом першого року терапії. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: визначення рівня печінкових та ниркових показників, щеплювальний статус. МРТ з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: повторне визначення рівня печінкових та ниркових показників через 1 місяць після початку терапії, а потім кожні 3 місяці. Припинити терапію, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 разів. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: Визначення рівня IgG та IgM у сироватці, інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, визначення рівня СРБ, щеплювальний статус, включаючи вакцинацію для профілактики пневмококової інфекції, МРТ черепа на початковому рівні з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: Визначення рівня IgG у сироватці крові, печінкових та ниркових показників кожні 6 місяців. Щорічна МРТ з контрастуванням.	*(продовження)*
	Аналізи крові	Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 2 тижні на початку лікування, кожні 4–8 тижнів протягом курсу лікування, цільова лімфопенія 600-1000 кліти н/мкл.	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 3 місяці у перший рік лікування.	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу через 1 місяць після початку терапії, а потім кожні 3 місяці. Припинити терапію, якщо рівень лейкоцитів < 3000 клітин/мкл або рівень тромбоцитів < 75000 клітин/мкл	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного та імунного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного та імунного статусу через 3 місяці, а потім кожні 6–12 місяців.	
	Інші ризики	Підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень (у 2 рази вище через 5 років; у 4,4 рази вище через 10 років), підвищення рівня печінкових показників, рідко панкреатит	Негайна реакція після ін'єкції або приплив, підвищення рівня печінкових показників	Підвищення рівня печінкових показників, місцеві реакції у місці ін'єкції, депресія; дуже рідко дисфункція щитовидної залози	Ін'єкційні реакції	
	Ризики для імунної системи	Лейкопенія/лімфопенія, рідко нейтропенія/анемія, дуже рідко тромботична мікроангіопатія	Зниження співвідношення CD4/CD8 у спинномозковій рідині, помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, ПМЛ, дещо знижена стійкість до інфекцій, дещо знижена відповідь на вакцинацію, рідко інфузійні реакції	Збільшення лімфовузлів у розмірі, лейкоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія	(Очікувана) В-клітинна лімфопенія, зниження сироваткового IgM, Т-клітинна лімфопенія; знижена стійкість до інфекцій (інфекції верхніх дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, оральний герпес), реактивації гепатиту В, ПМЛ	

Механізм	Аналог пурину, пригнічує синтез ДНК/РНК, особливо впливає на клітини, що швидко діляться, імунодепресант	Зсув співвідношення Th1/Th2, модуляція APC, виробництво BDNF	Інгібування активації Т-клітин, індукція Treg, інгібування міграції імунних клітин до ГЕБ	Моноклональне антитіло проти CD20, що викликає виснаження середньої В-клітинної лінії. Попередники В-клітин та зрілі плазматичні клітини не елімінуються.
Показання	РС від легкого до помірного ступеня (препарат другої лінії)	РРС від легкого до помірного ступеня	КІС від легкого до помірного ступеню РРС, ВПРС з рецидивами	(високо) активний РРС, ВПРС з рецидивами
Речовина	(Азатіоприн)	Глатирамеру ацетат	β-інтерферон	Офатумумаб
		Ін'єкція		

Таблиця 1. (продовження)

Інші контрольні обстеження	До початку терапії: рівень печінкових на ниркових показників, інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, СРБ, щеплювальний статус, МРТ черепа з контрастною речовиною на початковому рівні для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: ниркові показники (креатинін, ШКФ, U-статус, аналіз осаду), СРБ, печінкові показники щомісяця протягом не менше 5 років; ТТГ кожні 3 місяці. Пацієнтки: Скринінг на ВПЛ щорічно. Щорічна МРТ з контрастуванням.	До початку терапії: печінкові та ниркові показники; МРТ черепа з контрастною речовиною на початковому рівні для пацієнтів віком < 3 місяців; додатково рекомендовано: інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, СРБ, щеплювальний статус. Під час терапії: визначення рівня печінкових показників через 3 та 6 місяців. Тимчасово припинити терапію, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 3 рази. Припинити терапію, якщо рівень трансаміназ перевищує ВМН в 5 разів. Статус антитіл до вірусу Джона Каннінгема через 24 місяці. МРТ з контрастуванням кожні 6 місяців.	До початку терапії: Визначення рівню IgG та IgM в сироватці крові; печінкових та ниркових показників; інфекційний статус (ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ), тест на вагітність, аналіз сечі, СРБ, щеплювальний статус, включаючи вакцинацію для профілактики пневмококової інфекції, МРТ черепа на початковому рівні з контрастуванням для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час і протягом 1 години після інфузії: моніторинг інфузійних реакцій. Під час терапії: Визначення рівня IgG у сироватці крові та печінкових і ниркових показників кожні 6 місяців. Щорічна МРТ з контрастуванням.
Аналізи крові	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу щомісяця протягом не менше 5 років. При рівні тромбоцитів < 30 % від вихідного значення або нижче визначити нижню межу щотижневих контрольних показників здорової людини, при рівні тромбоцитів < 100000 — провести гематологічне обстеження.	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 3–6 місяців. Статус антитіл до вірусу Джона Каннінгема у пацієнтів з негативним результатом тесту кожні 6 місяців, за необхідності індекс антитіл до вірусу Джона Каннінгема та CD62L під час періоду подальшого спостереження.	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу; рекомендовано: оцінка імунного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу кожні 3 місяці, імунний статус через 3 місяці після першої дози та рекомендовано кожні 6 місяців після цього.
Інші ризики	Аутоімунні захворювання, ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи	Підвищений рівень печінкових показників	Інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, грип, герпетична інфекція
Ризики для імунної системи	(Очікувана) лейкопенія/лімфопенія, нейтропенія, ризик інфекції	(Очікувана) лейкопенія/лімфопенія, інфузійна реакція, аутоімунна реакція, опосередкована вторинними антитілами (щитовидна залоза, ІТП, нирки), сприйнятливість до інфекції, знижена відповідь на вакцинацію, високий ризик ПМЛ	(Очікувана) В-клітинна лімфопенія, зниження рівня IgM та, можливо, IgG у сироватці, Т-клітинна лімфопенія
Механізм	Моноклональне антитіло проти CD52, що викликає швидку елімінацію імунних клітин CD52 в циркулюючій крові, «впорядковану» репопуляцію і, таким чином, імунну регуляцію	Моноклональне антитіло проти інтегрину a4b1, пригнічує зв'язування імунних клітин з ендотеліальними клітинами через VCAM	Моноклональне антитіло проти CD20, що викликає виснаження незрілих і зрілих В-клітин. Ранні попередники В-клітин, зрілі плазматичні клітини та CD20-негативні В-клітини не елімінуються.
Показання	(високо) активний РРС	(високо) активний РРС	(високо) активний РРС, ВПРС з рецидивами, ППРС з клінічною активністю/підвищенням активності захворювання за даними МРТ

Речовина	Алемтузумаб	Наталізумаб	Окрелізумаб
	Інфузія		

Таблиця 1. (продовження)

Інші контрольні обстеження	До початку терапії: печінкові та ниркові показники; інфекційний статус [ВГВ, ВГС, ВІЛ, сифіліс, ВВВ, ТБ], тест на вагітність, аналіз сечі, СРБ, щеплювальний статус, МРТ черепа з контрастною речовиною на початковому рівні для пацієнтів віком < 3 місяців. Під час терапії: печінкові та ниркові показники, СРБ, U-статус, ЕКГ, ТТЕ (також протягом 5 років після завершення терапії). Щорічна МРТ з контрастуванням.
Аналізи крові	До початку терапії: аналіз крові з лейкоцитарної формулою, оцінка гематологічного статусу. Під час терапії: визначення лейкоцитарної формули, оцінка гематологічного статусу перед кожним введенням, а потім щотижня протягом 4 тижнів. Припинити терапію при нейтропенії < 1500 клітин/мл, коригувати дозу при лейкопенії < 2000 клітин/мл або тромбоцитопенії < 50000 клітин/мл
Інші ризики	Нудота, випадання волосся, кардіотоксичність (залежно від дози), ризик лейкемії (не залежить від дози), безпліддя, жовтяниця
Ризики для імунної системи	(Очікувана) нейтропенія, зниження рівня лімфоцитів, зниження рівня імуноглобуліну М в крові
Механізм	Інгібітор топоізомерази II, пригнічує синтез ДНК, особливо уражаються клітини, що швидко діляться, імунодепресант
Показання	ВПРС з рецидивами (препарат другої лінії)

АРС — антигенпрезентуючі клітини; ГЕБ — гематоенцефалічний бар'єр; BDNF — нейротрофічний фактор мозку; КІС — клінічно ізольований синдром; СРБ — С-реактивний білок; СМР — спинномозкова рідина; DHO-DH — дигідрооротатдегідрогеназа; ЕКГ — електрокардіограма; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ГОТ — глутамат-оксалоацетат трансаміназа; ГПТ — глутамат-піруваттрансаміназа; ВГВ — вірус гепатиту В; ВГС — вірус гепатиту С; ВПЛ — вірус папіломи людини; ІТП —імунна тромбоцитопенія; МРТ — магнітно-резонансна томографія; РС — розсіяний склероз; ПМЛ — прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; ППМС — первинно прогресуючий РС; РІС — рентгенологічно ізольований синдром; РСС — рецидивний РС; РРРС — рецидивуючий ремітуючий РС; ВПРС — вторинно прогресуючий РС; ТТГ — тиреотроп

показані на рисунку 1. У наступних розділах ми звернемося до ключових питань і рекомендацій щодо лікування РС.

Основні питання та рекомендації щодо терапевтичного втручання

В чому полягає перевага ХМТ у пацієнтів із КІС [незалежно від того, чи відповідають вони критеріям конкретного типу РС чи ні) порівняно з відсутністю лікування?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. КІС визначають як монофокальний або мультифокальний перший клінічний випадок, що свідчить про РС, у людини, у якої раніше не було діагностовано це захворювання. Типові прояви включають односторонній неврит зорового нерва (НЗН), вогнищеву симптоматику стовбура мозку або мозочка або симптоми часткового поперечного мієліту. Симптоми зазвичай розвиваються підгостро, зберігаються щонайменше 24 години і не супроводжуються лихоманкою чи інфекцією. Якщо під час діагностики виконуються критерії місцевої та тимчасової дисемінації (що трапляється все частіше, враховуючи високу чутливість діагностичних критеріїв у 2017 року), КІС позначає передбачуваний перший епізод РС (див. Блок І).[8,25] Якщо ці ознаки відсутні, існує (високий/низький) ризик переходу ізольованих симптомів у РС з часом, залежно від клінічних і діагностичних результатів (монофокальна чи мультифокальна презентація, ОКБ+ порівняно з ОКБ-, помітні чи непомітні МРТ-ознаки). Варіанти НЗН можуть викликати діагностичні труднощі (у той час як необхідно виключити інші захворювання при ретельному аналізі даних):

- НЗН без церебральних або спинальних МРТ-уражень з ОКБ- → діагноз: ізольований НЗН та відсутність КІС.
- НЗН без церебральних або спінальних МРТ-уражень з ОКБ+ → діагноз: КІС, оскільки ОКБ значно підвищує ризик повторного клінічного випадку.
- НЗН з одним ураженням за даними МРТ, але без ОКБ → діагноз: НЗН, оскільки згідно з поточним визначенням КІС/дисемінованих уражень, потрібна наявність ≥ 2 уражень за даними МРТ.
- НЗН з одним ураженням за даними МРТ та ОКБ+ → діагноз: КІС.
- НЗН з ≥ 2 ураженням за даними МРТ, але без ОКБ+ → діагноз: КІС.

ехо вина		(Мітоксантрон)	ний гормон; ЧТЕ — черезстравохідна/транстрахеальна ехокардіографія; ВМН — верхня межа норми; VCAM — молекула адгезії судинних клітин; ВВВ — вірус вітряної віспи.	Когорта пацієнтів з Барселоні (перспективна відкрита група пацієнтів із КІС) була вперше набрана в 1995 році та вважається цінним та інформативним джерелом для

Терапевтичні досягнення при неврологічних розладах 14

			РС за класифікацією Макдональда: Рецидивуючий РС (РМС):		Прогресуючий РС (ПРС)	
	КІС		**РРРС**	**ВПРС**		**ППРС**
Хворобо-модифікуюча терапія		**методи (високо) активної[6] терапії першої та другої лінії**	***Методи пульс-терапії*** • Алемтузумаб • Кладрибін • Окрелізумаб ***Методи безперервної терапії*** • Наталізумаб[3] • Офатумумаб • Модулятори S1P рецепторів (фінголімод, озанімод, понесімод)	**з рецидивами** • Кладрибін • Інтерферон-b-1b, п/ш • Окрелізумаб • Офатумумаб • Понесімод • Сипонімод • (Мітоксантрон[2])	**без рецидивів, з активністю за даними МРТ** • Сипонімод	**активність за клінічними ознаками/даними МРТ** • Окрелізумаб
	• Інтерферон-b-1a, в/м • Інтерферон-b-1a, п/ш • Інтерферрон-b-1b, п/ш	**від легкого до помірного**	• Диметилфумарат • Глатирамеру ацетат[5] • Інтерферони[4] • Терифлуномід • (Азатіоприн[1])			

Рисунок 1. Хворобо-модифікуюча терапія РС.
Доступні препарати наведено в алфавітному порядку, а не за дозуванням чи перевагами. Схему оновлено на основі схеми KKNMS, журнал «Aktuelle Neurologie» (2014). [1]Азатіоприн офіційно схвалений, але рідко застосовується (препарат другої лінії). [2]Мітоксантрон офіційно схвалений в цьому документі, а також для застосування при високоактивному РРС, але рідко застосовується через несприятливий профіль побічних ефектів і кумулятивну максимальну дозу (препарат другої лінії). [3]Наталізумаб: для застосування як в/в,так і п/ш; особливо у випадку позитивності антитіл до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) [HPyV-2 (вірус Джона Каннінгема) АТ ≥ 0,9 титр HPyV-2 (вірус Джона Каннінгема)]; стратифікація ризику є важливою через ризик ПМЛ! Високий ризик розвитку ПМЛ після (а) попередньої імуносупресії, (б) ≥ 18 місяців безперервної терапії та (в) у випадку позитивності антитіл до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема). [4]Інтерферони: інтерферон-b-1a для в/м введення, інтерферон-b-1a для п/ш введення, інтерферон-b-1b для п/ш введення, пегільований інтерферон-b-1a для п/ш та в/м введення. [5]Глатирамеру ацетат включає інші глатирамоїди. [6]Рішення щодо типу (а також концепції) терапії залежать від рівня активності та тяжкості захворювання; тому сюди включено терапію першої та другої лінії. Пояснення щодо конкретних типів розсіяного склерозу див. також в діаграмі 1.

оцінки майбутніх прогнозів пацієнтів із КІС. Нещодавно були опубліковані довгострокові дані щодо 401 пацієнта з СНД із цієї когорти, які були зареєстровані до 2006 року та знаходились під спостереженням протягом принаймні 10 років (середній період спостереження 14,4 року).[26] Загалом пацієнти, які отримували лікування на ранніх стадіях (у середньому через 4 місяці після першого епізоду КІС), мали значно нижчий ризик досягнення оцінки 3,0 за EDSS порівняно з пацієнтами, які отримували лікування після другого рецидиву (у середньому через 36 місяців після першого епізоду КІС). Ризик майбутнього накопичення інвалідизації оцінювався на підставі тягаря ураження за даними МРТ на вихідному рівні. Аналізи показали, що виявлення приблизно 20 уражень Т2 за даними МРТ на вихідному рівні було дійсним предиктором агресивного прогресування РС. Інше помітне дослідження описує довгостроковий курс лікування когорти КІС англійського походження протягом 30 років, проспективно набраної між 1984 та1987 роками.[27] Оскільки це дослідження часто використовується для аргументації більш безпечного терапевтичного підходу після першого випадку демієлінізації, важливо мати на увазі, що ці пацієнти були набрані на початку ери застосування МРТ, а якість зображення того часу не порівнянна з якістю сьогоднішніх МРТ-сканів. Тим не менш, це

Блок 1. Класифікація перебігів розсіяного склерозу, включаючи PIC, розглядається на основі оновлених критеріїв Макдональда для РС у 2017 році та адаптована з робіт Lublin та ін., а також робіт Okuda та ін.[8,11,28]

PIC	
KIC	• Монофокальний • Мультифокальний
РС за класифікацією Макдональда	• Монофокальний • Мультифокальний
РС, рецидивуючий тип (РРС, РРРС)	• Від легкого до помірного ступеню • Активний/високоактивний перебіг ° З ознаками активності (дані МРТ/рецидиви) ° Без ознак активності ° Активність невідома ° З прогресуванням ° Без прогресування ° Дані за прогресування відсутні ° З остаточною інвалідизацією ° Без остаточної інвалідизації
РС, прогресуючи тип (ПРС, ППРС, ВПРС)	• Первинне прогресування • Вторинне прогресування • Невизначений перебіг ° З ознаками активності (дані МРТ/рецидиви) ° Без рецидивів, з активністю за даними МРТ ° Без ознак активності ° Активність невідома ° З прогресуванням ° Без прогресування ° Дані за прогресування відсутні

KIC — клінічно ізольований синдром; МРТ — магнітно-резонансна томографія; РС — розсіяний склероз; ППМРС — первинно прогресуючий РС; PIC — рентгенологічно ізольований синдром; РРС — рецидивуючий РС; РРРС — рецидивуючий-ремітуючий РС; ВПРС — вторинно прогресуючий MS.

У роботі також вдалося співвіднести накопичення інвалідності з рівнем тягаря ураження на вихідному рівні, особливо за наявності інфратенторіальних уражень за даними МРТ.

Користь імунотерапії для пацієнтів із KIC (незалежно від того, чи відповідають вони критеріям визначеного РС чи ні) досліджувалась в п'яти плацебо-контрольованих дослідженнях та відповідних довготривалих дослідженнях. Три дослідження (загалом за участю 1368 пацієнтами), у яких порівнювали препарати інтерферону з плацебо, показали довший період часу до розвитку наступного рецидиву (= клінічно визначений РС, КВРС) і менше збільшення уражень за даними МРТ у групі лікування.[29-31] Застосування ін'єкційних препаратів приводило до зменшення частоти рецидивів при KIC приблизно на 40–45 %, що підтверджує важливість застосування

Пацієнтам із KIC, які отримували плацебо протягом 2 років, було запропоновано перехід на інтерферон у розширених дослідженнях. Розширені дослідження бета-інтерферону показують, що пацієнти, які отримували плацебо в подвійній сліпій фазі, мали незадовільні результати щодо ступеня інвалідизації протягом усього періоду спостереження порівняно з пацієнтами, які отримували бетаінтерферон з самого початку лікування.[31] Виходячи з даних 3-річного спостереження за пацієнтам, які отримували лікування на ранній стадії, період часу до переходу до КВРС також збільшився порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.[32] Ця різниця зберігалася під час подальших спостережень через 5, 8 та 11 років.[33-36] Таким чином, дослідження глатирамеру ацетату у пацієнтів із KIC (N = 481) показали відстрочений перехід до КВРС у групі лікування порівняно з групою плацебо через 3 роки; це також застосовно для досліджень

протизапальних заходів на ранніх стадіях РС.

терифлуноміду та кладрибіну у пацієнтів з КІС.[37-39] Систематичний огляд і мета-аналіз трьох

клінічні досліджень показали, що застосування ХМТ також може з часом забезпечити уповільнення атрофії мозку у пацієнтів із КІС.[40] Завдяки більш чутливій діагностиці КІС у переглянутих критеріях Макдональда частота діагностики КІС за останні роки зменшилася на користь діагнозу РРРС, при цьому велика частина нових препаратів не вивчається в цих конкретних умовах. Однак ретроспективний аналіз підгруп усіх доступних препаратів незмінно показує, що застосування імунотерапії на ранніх стадіях приносить значну користь пацієнтам.

Рекомендація 1:

- При виключенні інших диференційно-діагностичних причин пацієнтам із КІС (незалежно від того, чи відповідають критерії ПЧ та ПП) необхідно запропонувати імунотерапію.
- Вибір імунотерапії повинен ґрунтуватися на прогностичних параметрах; в першу чергу, на (1) даних МРТ (кількість і локалізація уражень), але також на (2) ступеню регресії рецидиву, (3) наявності ознак мультифокального ураження та (4) специфічних для СМР ОКБ або хронічних запальних змін в СМР.
- Пацієнтам із КІС із високим тягарем уражень або інфратенторіальними ураженнями за результатами діагностичної МРТ слід активно рекомендувати імунотерапію з огляду на ймовірно несприятливий прогноз. При цьому, залежно від індивідуальних обставин, високоефективну терапію можна розглядати вже для початкового лікування.
- Лікування КІС не слід безпідставно відкладати та не слід застосовувати підхід до ескалації в конкретному випадку (високоактивного захворювання) (зверніть увагу на будь-які рекомендації щодо використання не за призначенням).

Які існують переваги застосування препаратів для ХМТ у пацієнтів із РРС порівняно з відсутністю лікування/лікуванням іншим хворобо-модифікуючим препаратом?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. В усіх плацебо-контрольованих випробуваннях, доступних на даний момент, ХМТ продемонструвала зниження активності захворювання, що вимірюється рецидивами та новими ураженнями на МРТ, порівняно з групою широкий терапевтичний діапазон активних доз (від 0,5 мг до 5 мг) і, вперше, зниження частоти рецидивів на понад 50 %. Два дослідження з диметилфумаратом також дали переконливий ефект щодо зниження частоти рецидивів. Нарешті, терифлуномід показав хороші результати в двох дослідженнях, особливо щодо стабілізації прогресування інвалідизації. Ці три препарати поклали початок другому поколінню ХМТ, а саме з'явилася покращена форма застосування та переносимість препаратів на додаток до частково вищої дозировки. У клінічній практиці такі вторинні фактори, як сумісність із плануванням сім'ї (диметилфумарат), краща гостра переносимість (фінголімод, терифлуномід), аутоімунні супутні захворювання (терифлуномід, диметилфумарат) і довготривалий досвід виявилися важливими для прийняття рішень щодо лікування.

У рандомізованих прямих і непрямих порівняльних дослідженнях алемтузумаба, фінголімода, озанімода, понесімода, наталізумаба (у комбінованому дослідженні з бета-інтерфероном порівняно з наталізумабом окремо), окрелізумаб і офатумумаб переважали відповідні препарати порівняння з точки зору частоти рецидивів та параметрів МРТ. Навпаки, відмінності у прогресуванні інвалідизації були не такими чіткими в цих дослідженнях, хоча в деяких вони були очевидними. Для всіх препаратів існують переконливі докази значного зниження активності запалення. Систематичний огляд і мета-аналіз чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень показали, що ХМТ уповільнює швидкість втрати об'єму мозку у пацієнтів з РРРС.[41]

Різні препарати відрізняються за своєю терапевтичною ефективністю, яка вимірюється відносним зниженням активності/частоти рецидивів. Крім того, їх можна розділити на безперервну імунотерапію та пульс-терапію відповідно до механізму дії. Безперервна терапія має кілька можливих способів дії, починаючи від імуномодуляції та закінчуючи зміною міграції імунних клітин. Пульс-терапія (алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб) діє шляхом виснаження імунних клітин із більш тривалим ефектом (від місяців до років).[23] Спільною рисою всіх методів терапії є те, що вони переважно діють на периферичну адаптивну імунну систему, таким чином запобігаючи ураженню ЦНС. На ураження ЦНС, яке вже виникло, можна вплинути лише незначною мірою за допомогою цих методів лікування.[42,43] Однак, крім впливу на активність гострого запалення внаслідок рецидивів, ці методи терапії можуть також зменшити подальше

порівняння. Частина цих досліджень також продемонструвала перевагу щодо зниження прогресування інвалідизації. У той час дослідження з препаратами інтерферону проводилися в когортах зі значно вищою активністю захворювання, ніж зараз, що призвело до зниження частоти рецидивів приблизно на 30 %. Перші дослідження фінголімоду показали погіршення неврологічної функції, яке відбувається незалежно від

рецидивів. Цей ПНАР може навіть бути центральним рушієм неврологічного погіршення під час рецидивної фази.[12,44]

Рекомендація 2:

- Початок ХМТ при РРРС необхідний для досягнення мети лікування, а саме для зменшення запальної активності у вигляді спалахів захворювання та нових уражень за даними МРТ. Головною метою є збереження так званого церебрального резерву. Крім того, різні дослідження (реєстраційні дослідження, відкриті розширені дослідження) вказують на позитивний вплив цих методів лікування на довгостроковий ризик інвалідизації та вторинного прогресування захворювання.
- Загалом, пацієнтам з діагнозом РС необхідно пропонувати імунотерапію за умови, що проведення терапії підтримується (1) адекватною базою даних; (2) адекватною оцінкою захворювання; (3) постійним моніторингом захворювання та терапії; та (4) знаннями та засобами діагностики і лікування побічних ефектів обраного методу терапії. Можна запропонувати весь спектр препаратів для ХМТ, схвалений для лікування РРС (тобто алемтузумаб, кладрибін, диметилфумарат, фінголімод, глатирамеру ацетат/глатирамоїди, інтерферон бета-1a, інтерферон бета-1b, пегільований інтерферон бета-1a, наталізумаб, окрелізумаб, офатумумаб озанімод, понесімод, терифлуномід; препарати групи резерву: азатіоприн, мітоксантрон).
- Вибір оптимального методи терапії ґрунтується на поточних знаннях відповідного механізму дії та дотримується двох основних підходів до лікування. Обидві стратегії ґрунтуються на оцінці індивідуального ризику подальшого прогресування РС для кожного пацієнта та розгляді ризику та ефективності конкретного методу ХМТ.
  I. Відповідно до ескалаційного підходу для початкової стадії лікування вибираються менш ефективні методи терапії з відомим і відносно безпечним профілем ризику. Якщо підтверджується подальша активність захворювання (за клінічними даними або даними МРТ), переходять до більш
- Метод імунотерапії слід обирати на підставі основних параметрів РС (прогноз, активність та ступінь тяжкості захворювання), насамперед таких як (1) частота рецидивів, (2) результати МРТ (тяжкість та локалізація ураження) а також (3) регресія рецидиву (-ів), а також активність та тяжкість захворювання (оцінюється за клінічними та рентгенологічними параметрами). Крім того, слід враховувати вік і стать пацієнта, супутні захворювання, наявність специфічного для СМР ОКБ або хронічних запальних змін СМР, а також слід приділити особливу уваги профілю безпеки препарату для ХМТ.
- Визначення (високо) активного РРС має відповідати наступним критеріям: ≥ 1 рецидиву протягом останніх 12 місяців, ≥ 2 рецидивів протягом останніх 24 місяців, АБО ≥ 3 нових ураження Т2 або ≥ 1 нового ураження при контрастуванні з Gd+ під час контрольної МРТ (контрастну речовину можна не використовувати, якщо контрольне дослідження було проведено нещодавно та отримані якісні зображення) за останні 12 місяців.

Які існують переваги ХМТ у пацієнтів з прогресуючим РС (ППРС або ВПРС) порівняно з відсутністю лікування?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Розробка методів ХМТ для лікування прогресуючого РС (ППРС/ВПРС) дала менше результатів, ніж для РРС. Зараз загальновизнано, що лікування ефективніше, якщо його розпочати на ранніх, а не на пізніх стадіях захворювання. Однією з ймовірних причин є нейродегенеративний компонент у патофізіології РС, який не реагує (або більше не реагує) на імунотерапію, а його основне місце механізму дії знаходиться не безпосередньо в ЦНС. Для лікування ВПРС дозволені інтерферон бета 1-b, мітоксантрон та сипонімод. Сипонімод схвалений для активного захворювання, що визначається за додатковими рецидивами або активністю за даними МРТ. Згідно з даними опорного дослідження, проведеного безпосередньо на пацієнтах із ВПРС, кращу відповідь спостерігали у пацієнтів молодшого віку із запальною активністю.[45] Для ВПРС із рецидивами також ухвалені інші методи ХМТ, також офіційно схвалені для лікування РРС, хоча спеціальних досліджень за участю пацієнтів із

потужного методу терапії.

II. Крім того, лікування можна розпочати за допомогою високоефективного методу ХМТ вже під час встановлення діагнозу, наприклад, із застосуванням таких препаратів, як алемтузумаб, кладрибін, наталізумаб, окрелізумаб, офатумумаб або модулятори S1P рецепторів (фінголімод, озанімод, понесімод).

ВПРС не проводилось. Оскільки було добре продемонстровано, що ХМТ знижує частоту рецидивів, таке лікування є доцільним у пацієнтів із ВПРС із рецидивами або активністю РРС, навіть якщо дані довгострокових спостережень наразі недоступні.

Невизначеність може виникнути далі, коли пацієнти з початково активним ВПРС

пройшли лікування і більше не мають рецидивів. Різні експерти, включаючи авторів північноамериканських настанов, рекомендують припинити терапію, якщо спостерігається чисте прогресування без рецидиву.[5] Однак неясно, чи пригнічує ХМТ активність рецидиву, незважаючи на відсутність впливу на прогресування, що означає, що пацієнти продовжуватимуть отримувати користь через зниження частоти рецидивів, яка передбачена для даного методу ХМТ. Якщо пацієнті із ВПРС припиняє терапію, важливо провести ретельний моніторинг наступної запальної активності.

Наразі окрелізумаб є єдиним схваленим препаратом для лікування ППРС. При цьому, опорне дослідження вказує на кращу ефективність у пацієнтів молодшого віку із меншою тривалістю захворювання.[46] Навіть якщо ефект при ППРС відносно невеликий, за оцінкою за шкалою EDSS, пацієнти молодшого віку принаймні отримують користь від терапії окрелізумабом, особливо тому, що схваленого альтернативного методу лікування не існує. Відсутні дані з контрольованих досліджень за участю літніх пацієнтів (> 55 років) із тривалим перебігом захворювання (> 15 років) і вищим ступенем інвалідизації (> 6,5 балів за шкалою EDSS). Проте, за оцінкою авторів, в цьому випадку не варто відмовлятися від всіх методів терапії. Зокрема, коли пацієнти ризикують втратити фізичну незалежність, спроба терапевтичного лікування є виправданою. Для підвищення якості життя пацієнтів ця спроба може мати вирішальне значення.

Для лікування прогресуючого РС продовжують обирати інтратекальні стероїди (спазмолітичні та протизапальні препарати) та циклічну пульс-терапію метилпреднізолоном (з індивідуальним підходом до лікування), переважно в контексті оптимізації симптоматичної терапії. Існують деякі клінічні дані щодо цього, а також досвід реальної практики (наприклад, поточні дані з реєстру Німецького товариства з розсіяного склерозу), навіть якщо доказових досліджень не проводилось.[47-50]

Рекомендація 3:

- Пацієнти з прогресуючим РС отримують користь від ХМТ, особливо на ранніх стадіях захворювання, і їх необхідно лікувати, коли існують клінічні та візуалізаційні докази активності перегляду. У разі остаточного прогресування захворювання після початку терапії слід припустити, що відповідь на терапію є недостатньою. Однак, на додаток до кінцевих точок активності за даними МРТ, частоти рецидивів та загального рівня інвалідизації, важливо також шукати зміни у відповідних функціональних системах, включених до шкали EDSS (наприклад, функції верхніх кінцівок), а також ознаки покращення якості життя, зі слів пацієнта, а також ознаки зниження ризику когнітивних порушень.
- Оскільки зміни при прогресуючих формах захворювання часто відбуваються повільно, а флуктуації також є частиною картини захворювання, слід отримувати підтвердження позитивних та негативних змін (оптимально через 3 або 6 місяців).
- При прогресуючому перебігу захворювання рішення щодо ефективності лікування оптимально слід приймати протягом 2 років. Якщо метод ХМТ виявився неефективним, слід обговорити з пацієнтом припинення терапії.

Які існують переваги лікування захворювання на ранній стадії за допомогою ХМТ порівняно з відсутністю терапії у пацієнтів з РС?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Загальновідомо, що ХМТ має кращий ефект на ранніх стадіях РС. Останні дані реєстрів вказують, що пізніший початок ХМТ призводить до більшої втрати працездатності в довгостроковій перспективі.[51-53]

Окрім запобігання гострим епізодам захворювання, профілактична терапія може зменшити ризик тривалого неврологічного погіршення або вторинного прогресування. Через повільний перебіг РС ця терапевтична мета не може бути вивчена в рандомізованих дослідженнях. Проте, згідно з даними реєстрів, отриманих за останні роки, ми можемо зробити висновок, що ХМТ справді знижує ризик довгострокового неврологічного погіршення.[52-58] Довгострокові переваги терапії сильно залежать від того, наскільки рано була розпочата ХМТ.[59]

Через велику гетерогенність клінічного перебігу РС, подальший перебіг захворювання у конкретного пацієнта надзвичайно важко передбачити. Незважаючи на те, що термін «доброякісний РС» зрештою було скасовано,

захворювання. В окремих випадках також слід розглянути терапію на пізніх стадіях захворювання або після тривалого захворювання, якщо є ризик втрати життєво важливих функцій. В оцінці співвідношення ризик/користь слід враховувати вік пацієнта.

- Перед початком терапії необхідно обговорити цілі терапії, які згодом підлягають

можуть зустрічатися такий перебіг захворювання, коли відсутня будь-яка (значна) інвалідизації після 30 років навіть без лікування. Незважаючи на те, що за загальними даними аналізів у 15–20 % пацієнтів не спостерігається прогресування інвалідизації у довгостроковій перспективі,

не існує надійних або прийнятних прогнозів щодо перебігу без суттєвої інвалідизації.[60]

Рекомендація 4:

- ХМТ при РС необхідно розпочинати якомога раніше після встановлення діагнозу, щоб уникнути подальшої/майбутньої інвалідизації. В окремих випадках можна також розглянути вичікувальний підхід із регулярними неврологічними та візуалізаційними перевірками у пацієнтів із дуже низьким тягарем ураження та повною ремісією клінічних симптомів легкого ступеню.
- Перевага негайної терапії після першого клінічного випадку (КІС) порівняно з раннім лікуванням (< 3–6 місяців після першого клінічного випадку) виявляється мінімальною.

Які існують переваги раннього початку високоефективної ХМТ у пацієнтів з РС, порівняно з пізнім початком лікування?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Вибір першого методу ХМТ у пацієнтів з РС є складним завданням. Вибір має ґрунтуватися на рівня активності захворювання для конкретного пацієнта та враховувати кілька факторів: клінічні симптоми, активність за даними МРТ, ефективність, побічні ефекти, дозування та шлях введення терапевтичного препарату, а також на життєвих обставинах пацієнта та його сімейному статусі. Застосовується загальне правило: чим потужніший метод ХМТ, тим вищий потенційний ризик серйозних побічних ефектів. Так званий режим ескалації, через який терапія завжди починається з менш ефективного препарату з подальшим переходом на високоефективний метод ХМТ, якщо активність захворювання зберігається, підтримувався на початку, коли було доступно лише кілька методів ХМТ.[61] Після того, як стали доступними кілька високоефективних методів ХМТ, включаючи терапію, що виснажує клітини, сформулювалась концепція «агресивної та ранньої терапії», згідно з якою рекомендовано використовувати високоефективний метод ХМТ на початку захворювання, за аналогією, наприклад, з лікуванням ревматологічним захворювань. Зараз розпочато контрольовані випробування, які можуть продемонструвати перевагу одного з цих терапевтичних підходів, може спричинити незворотний неврологічний дефіцит і активувати сигнальні шляхи, пов'язані з прогресуванням захворювання, якому можна було б запобігти іншими методами.

Високоефективна терапія підходить не для кожного пацієнта та вимагає індивідуальної оцінки співвідношення ризик/користь. Особливе місце в цьому відношенні займають препарати, що виснажує клітини, або препарати для терапії імунної реконституції, включаючи аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Вони викликають глибокі зміни в імунній системі. Таким чином, з одного боку, вони спричиняють підвищення ризику серйозних побічних ефектів і особливо підвищення ризику інфекції в перші місяці після пульс-терапії. З іншого боку, частка пацієнтів отримує вигоду від стабілізації захворювання та терапевтичних ефектів, що зберігаються роками після завершення терапії, викликаючи довготривалу стабільність захворювання без терапії.[23,62-64] Необхідно застосовувати стратегії зниження ризику, пов'язані з прийомом певного препарату. Для порівняння, звичайна імунотерапія потребує безперервного лікування з кумулятивними ризиками з часом, враховуючи індивідуальний баланс ризику та користі.

Рекомендація 5:

- Враховуючи перебіг хвороби в довгостроковій перспективі, існує перевага використання високоефективних методів ХМТ з самого початку порівняно з менш ефективними методами ХМТ. Ця стратегія лікування підтверджується даними реєстрів, незважаючи на відсутність даних проспективних досліджень. Через можливий підвищений ризик серйозних побічних ефектів та з огляду на індивідуальні життєві обставини використання високоефективних методів ХМТ на початку захворювання має вирішуватися індивідуально та відповідно до побажань пацієнта.
- У групі високоефективних методів ХМТ існують різні концепції лікування. (1) Тривала терапія: ефективність відносно миттєва після застосування препарату та супроводжується оборотністю після припинення: наталізумаб і модулятори S1P рецепторів (а також окрелізумаб і офатумумаб з обмеженням через механізм дії), *порівняно* з (2) пульс-терапією:

але результати будуть доступні лише через кілька років. Ретроспективні реєстрові дослідження вже свідчать про те, що у пацієнтів із активною хворобою раннє застосування високоефективного методу ХМТ порівняно з менш ефективним методом ХМТ може відстрочити подальше прогресування інвалідності або перехід до ВПРС.[52,55] Основна причина може бути пов'язана із затримкою початку терапії, наприклад, постійна клінічна або субклінічна активність захворювання при менш ефективній терапії ефективність через виснаження імунітету та репопуляцію, що значно перевищує період напіврозпаду препарату, можливо, також постійну стабільність захворювання без терапії: алемтузумаб і кладрибін (а також окрелізумаб із серйозним обмеженням через механізм дії).

Які обстеження та параметри передбачають недостатню відповідь на ХМТ у пацієнтів з РС?
Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Після належного періоду лікування за допомогою ХМТ поява нових рецидивів, нових уражень за даними МРТ або підтверджене прогресування інвалідизації за останні 12 місяців характеризує активний перебіг захворювання та недостатню або неоптимальну відповідь на лікування. Однак, оскільки ХМТ потрібен час, щоб досягти повного ефекту, а частота потенційних побічних ефектів дуже різна, періоди лікування та моніторингу відрізняються як у основних дослідженнях, так і в дослідженнях в умовах реальної практики. У ретроспективному когортному аналізі час від початку терапії до появи ефекту щодо зниження частоти рецидивів було описано як приблизно 3–4 місяці (1230 тижнів), що узгоджується з довгостроковим клінічним досвідом.[65,66] Особливо рецидив або активність за даними МРТ протягом перших 4–8 тижнів після початку терапії вимагає індивідуального рішення, чи можна це не звертати уваги на ці явища до повного початку дії ХМТ або необхідний прямий перехід до більш потужної терапії через тяжкість захворювання.

МРТ-обстеження головного мозку та клінічні параметри служать для оцінки відповіді на ХМТ у пацієнтів з РС.[66-68] Необхідно звернути увагу на стандартизоване впровадження та достатню якість зображення з оцінками, які проводить досвідчений дослідник. Алгоритми оцінювання можуть допомогти проаналізувати зображення, але ще недостатньо перевірені та недоступні на практиці.

Крім того, якщо є підозра на недостатню відповідь на терапію, слід переконатися, що пацієнт дотримується лікування. Подальші відомості про окремі методі ХМТ та їх моніторинг описані в коротких характеристиках до відповідних препаратів. Для моніторингу безпеки високоефективних методів ХМТ слід щорічно проводити МРТ головного мозку. Для моніторингу безпеки лікування у пацієнтів із високим ризиком розвитку ПМЛ, пов'язаної із застосуванням наталізумабу [позитивний тест на антитіла до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) і тривалість лікування 18 місяців або більше], необхідно частіше проводити МРТ-дослідження з інтервалом у 3–6 місяців. Пацієнтам із високим ризиком ПМЛ, які змінюють метод ХМТ, перед початком нової терапії слід переглянути дані останнього МРТ-дослідження (не пізніше трьох

Відповідно до європейських консенсусних публікацій, остаточна неефективність лікування визначається як доля пацієнтів з ≥ 3 новими ураженнями Т2 та 1 рецидивом або ≥ 2 рецидивами незалежно від активності захворювання за даними МРТ протягом 6–12 місяців, незважаючи на метод ХМТ; а також, згідно з американським консенсусом, доля пацієнтів з ≥ 1 рецидивом, ≥ 2 новими ураженнями за даними МРТ або прогресуванням інвалідизації протягом 1 року.[5,66,68,69] Чітко збільшені ураження Т2 також вважаються новими ураженнями за даними МРТ.[3]

Пацієнтам, які отримували ХМТ, рекомендовано проходили стандартизоване церебральне МРТ-дослідження протягом 6 місяців після початку лікування, а також МРТ-дослідження через 12 місяців, дані яких оптимально порівнювати з еталонними зображеннями через 3–6 місяців після початку лікування для оцінки відповіді на лікування.[66] Якщо спостерігається очевидна активність захворювання або виникають нові симптоми чи серйозні побічні ефекти, може знадобитися проведення повторного дослідження раніше. Декілька центрів рекомендують проводити вимірювання так званого повторного вихідного рівня через 3 місяці після початку терапії, враховуючи, що початок терапії часто відбувається після виявлення активності захворювання, тоді фактичний вихідний рівень краще визначати через 3 місяці. Основним параметром для оцінки є кількість нових або збільшених попередніх уражень Т2. Призначення Gd не є обов'язковим для подальшої оцінки. Однак, якщо є підозра на загострення захворювання (наприклад, на клінічний рецидив), все одно рекомендується введення контрастної речовини Не існує достатніх доказів на користь проведення подальших повторних МРТ-досліджень через стандартизовані інтервали частіше, ніж 12 місяців після контрольної візуалізації на початковому рівні; тому такі обстеження слід призначати індивідуально. Проте пропонується щорічно проводити параклінічний контроль для документування перебігу та оцінки динаміки, а також активності або прогресування захворювання.

До якого ступеню і для яких клінічних рішень можна застосовувати визначення нейрофіламентів легких ланцюгів в сироватці (sNfL) в якості сурогатних маркерів стане зрозуміло в найближчі роки. В даний час поздовжні вимірювання, здається, допомагають відрізнити стабільне захворювання від активного прогресування навіть без МРТ.70,71.[70,71] Інші маркери, такі як

місяців), а також слід виключити доклінічний ПМЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) спинномозкової рідини.

церебральна атрофія (МРТ), шийна/спинальна атрофія (МРТ) або атрофія сітківки (ОСТ) все ще непридатні для рутинного використання. Було показано, що вимірювання субклінічних патологічних нейрофізіологічних параметрів (наприклад, ЗВП, СВП, МВП) пов'язані з поганим прогнозом, а також поганою відповіддю на ХМТ.[72] До якого ступеню і для яких клінічних рішень можна застосовувати визначення нейрофіламентів легких ланцюгів в сироватці.

(sNfL) в якості сурогатних маркерів стане зрозуміло в найближчі роки.[73]

Наразі існує недостатньо доказів для проведення регулярних МРТ-досліджень хребта для оцінки прогресування РС. МРТ хребта під час встановлення діагнозу широко рекомендується, з одного боку, для отримання оцінки вихідного рівня для майбутнього використання, а з іншого боку, щоб мати можливість включити будь-які ураження хребта як негативний прогностичний фактор при прийнятті рішень щодо лікування. Через відсутність достатньо стандартизованих методів така сама аргументація стосується регулярного використання атрофії мозку як маркера прогресування.[66,74]

Рекомендація 6:

- Метою терапії РС є найкращий можливий контроль захворювання та найкраща якість життя для пацієнта. На практиці контроль захворювання повинен вимірюватися клінічними параметрами (особливо рецидивами, інвалідністю) та активністю МРТ (так звана концепція NEDA, «без ознак захворювання »). Для вимірювання якості життя доступні різні оцінки (на підставі даних пацієнта та лікаря).
- У пацієнтів, які отримували ХМТ, ефективність терапії слід контролювати за допомогою клінічної оцінки кожні 3 місяці та шляхом порівняння стандартизованої церебральної МРТ протягом 3–6 місяців після початку лікування (вимірювання так званого повторного вихідного рівня) та МРТ через 12 місяців після початку лікування, а потім з щорічно. Відсутність відповіді на терапію можна оцінити не раніше ніж через 6–9 місяців (див. також особливості імпульсної терапії).
- Слід розглянути можливість заміни ХМТ у разі рецидивів, пов'язаних з інвалідизацією, швидким прогресуванням інвалідизації або серйозними побічними ефектами (безпека, переносимість).
- Перехід від методу ХМТ для РС від легкого до середнього ступеня на метод ХМТ для (високо) активного перебігу захворювання слід здійснювати, якщо спостерігався ≥ 1 релевантний рецидив або ≥ 2–3 нових ураження або збільшення уражень за даними МРТ, які підтверджені експертами, або прогресування інвалідизації на ≥ 0,5-1

Які переваги переходу на більш ефективні методи ХМТ існують для пацієнтів з РС, які отримують ХМТ і мають незадовільну відповідь на лікування (вертикальний перехід) порівняно з методами ХМТ подібної ефективності (горизонтальний перехід).

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Лікування РС за допомогою ХМТ ґрунтується на наступній терапевтичній концепції:

1. Початок ХМТ на ранніх стадіях захворювання, тобто після встановлення діагнозу (див. Рекомендацію 4).
2. Оскільки всі методи ХМТ є переважно протизапальними, терапевтична концепція слідує патогенетичній концепції, згідно з якою ефективна профілактика активності запального захворювання (на підставі клінічних критеріїв і критеріїв за результатами МРТ) також сприяє запобіганню подальшого/майбутнього необоротного прогресування захворювання або інвалідизації в окремих випадках.[75,76]
3. Ефективність ХМТ контролюється клінічно (щодо подальших рецидивів і прогресування інвалідизації, що вимірюється за допомогою шкал EDSS, FSS або MSFC, у відповідних випадках) і рентгенологічно (нові або збільшені ураження на Т2-зважених зображеннях) відповідно до концепції NEDA.[77] Будь-який медичний моніторинг має потребувати подальших значущих дій.
4. Якщо обраний метод ХМТ не має бажаного терапевтичного ефекту, тобто існують чіткі докази клінічної та рентгенологічної активності захворювання (див. Рекомендацію 6), терапевтична мета «відсутність активності захворювання» не досягнута. Якщо метод ХМТ з помірною ефективністю не дає задовільних результатів, логічним і послідовним є перехід на високоефективний метод ХМТ після виконання пунктів 1, 2 та 3.

Існуючі літературні дані не пропонують єдиного визначення неефективності (помірної ефективності) методу ХМТ. Незважаючи на це, на додаток до інтуїтивного погляду на неефективність лікування (тобто, будь-який ступінь активності нового захворювання, незважаючи на поточну терапію), зараз існує консенсус щодо оцінки остаточної неефективності лікування.[5,66,68,69]

бал за шкалою EDSS (підтверджено через 3–6 місяців) протягом 1 року (так званий «вертикальний перехід»).

- Перехід на інший метод ХМТ у тому самому діапазоні ефективності може бути доцільним у разі побічних ефектів (переносимість, безпека) або незначної активності захворювання (так званий «горизонтальний перехід»).

В більш ранніх дослідженнях розглядались наслідки негайного та відстроченого переходу від методу ХМТ середньої ефективності з незадовільним результатом до високоефективного методу ХМТ. Усі дослідження послідовно показали перевагу при переході на алемтузумаб, фінголімод або наталізумаб порівняно з глатирамеру ацетатом або препаратами інтерферону.[78-87]

У всіх реєстраційних дослідженнях III фази високоефективних методів ХМТ базові демографічні дані популяцій, які були включені в дослідження, показують, що значна частка (до 75 %) учасників дослідження попередньо отримували ХМТ середньої ефективності.[20,24,88-91] Не можна припустити недостатню ефективність попереднього методу ХМТ у всіх учасників дослідження (оскільки, наприклад, побічні ефекти також можуть спонукати до зміни терапії/участі в клінічних дослідженнях). Однак, при розгляді цих даних разом із критеріями включення до цих досліджень, які вимагали певного рівня активності захворювання протягом 12 місяців до початку дослідження (в середньому 1,3–1,7 рецидивів), у значної частки пацієнтів спостерігатиметься збереження активності захворювання, незважаючи на отримання препарату для ХМТ середньої ефективності.

Крім того, усі основні дослідження III фази високоефективних методів ХМТ (порівняно з плацебо або групами активного препарату порівняння у відповідних основних дослідженнях, які супроводжувались заздалегідь запланованими довгостроковими обсерваційними дослідженнями) виявили, що перехід від плацебо/активного препарату порівняння до більш ефективного і потужного методу ХМТ призвів до рівня ефективності, порівнянного з рівнем ефективності в досліджуваній популяції, якій призначили високоефективний метод ХМТ з початкового рівня.[81,91-93] Іншим результатом, однозначно очевидним в обсерваційних дослідженнях, є незворотнє прогресування інвалідизації в групах плацебо/активного препарату порівняння протягом основного дослідження, тобто сукупні неврологічні порушення неможливо було компенсувати.

Нарешті, в нещодавній публікації при лікуванні за допомогою високоефективного методу ХМТ спостерігався значно нижчий ризик ЗР та ПНАР, ніж при застосуванні методу ХМТ помірної ефективності.[12]

Незважаючи на те, що концепція «без ознак захворювання» (no evidence of disease activity, NEDA) має значення для наукових оцінок, а також концепцій лікування та цілей терапії, вона (поки що) не прийнята як кінцева точка, наприклад, Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) або не отримала схвалення Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), або Німецького спільного федерального комітету. Проти концепції NEDA висуваються та прогресування інвалідизації.[77] Крім того, виникає сумнів, якого рівня контролю активності та тяжкості рецидиву та стабілізації інвалідизації можна реально досягти та чи параклінічна активність існує сама по собі, і якщо так, то яка саме активність виправдовує зміну схеми лікування; також незрозуміло, наскільки тісно окремі точки вимірювання корелюють із майбутнім прогресуванням захворювання (див. також довідкову інформацію до рекомендації 6). Існують посилання на поточну відсутність параметрів для прогнозування індивідуального ризику рецидивів, прогресування інвалідизації або інших проявів захворювання, таких як когнітивні порушення.

Відповідно до європейських рекомендацій (ECTRIMS/EAN 2018) та більшості міжнародних професійних товариств, автори цієї позиції відзначають головне досягнення сучасної терапії РС у цьому контексті: Завдяки використанню високоефективних методів ХМТ можна досягти довготривалої стабілізації захворювання (можливо, зі зменшенням тяжкості захворювання), якщо запальний процес зупинити якомога раніше та якомога повніше. При цьому, слід зважити відомі та потенційно невідомі (довгострокові) ризики застосування ХМТ у порівнянні з перевагами. Проте в даний час питання співвідношення користь/ризик часто знаходяться в центрі дискусій. Однак, на думку авторів, розсіяний склероз і контроль над ним слід розглядати як головний пріоритет, тоді як можливості активного зниження ризику і моніторингу безпеки точно варто розглядати при оцінці ризиків терапії. Якби існувала високоефективна терапія без ризику побічних ефектів, її частіше пропонували б пацієнтам; це встановлює критичну точку для дискусії, а саме, вплив аспектів безпеки при дискусіях та рішення щодо концепцій терапії.

Рекомендація 7:

- Пацієнтів з РС, які отримують ХМТ для лікування захворювання від легкого до помірного ступеня з клінічними та рентгенологічними ознаками, що вказують на погану відповідь на поточне лікування (див. рекомендацію 6), слід негайно перевести на високоефективний метод ХМТ.
- Відповідний метод підбирається після консультації з пацієнтом на підставі таких факторів:

різні застереження. В умовах дослідження застосування МРТ виявляється в 10 разів більш чутливим порівняно з критеріями і тому домінує в розрахунках. Однак кінцеві точки МРТ лише частково можна перенести на клінічну практику щодо частоти обстежень і стандартизації оцінок. Тому є прихильники суто клінічного визначення відсутності ознак захворювання (так звана концепція NEDA2) на підставі даних за рецидиви

a. особливості пацієнта (особливо характеристики РС, очікувана прихильність до рекомендацій, вік, стать та аспекти планування сім'ї та способу життя);
b. наявність супутніх захворювань;

c. побічні ефекти та профіль ризику ХМТ, включаючи необхідні заходи для моніторингу терапії;
d. показання до призначення препарату та можливості відшкодування вартості.

Чи збільшується ризик відновлення активності захворювання у пацієнтів із РРРС при припиненні лікування високоефективним методом ХМТ?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Кілька досліджень і звітів описують подальший розвиток РС і клінічних та параклінічних проявів захворювання після припинення прийому препаратів для ХМТ. Курс лікування після припинення ХМТ залежить від різних факторів, таких як тяжкість захворювання в окремого пацієнта, тривалість захворювання, супутні захворювання та метод ХМТ. У той час як імунна пульс-терапія, як правило, стабілізує захворювання в довгостроковій перспективі, підтримуюча терапія передбачає більш швидке відновлення активності захворювання після її припинення. Послідовність методів терапії також має важливе значення.94-96.[94-96] Крім того, існують імунопатогенні фактори (генетика, середовище, спосіб життя).

Іншим фактором, який слід враховувати, є відмінності в періодах виведення, тобто час між припиненням прийому речовини та початком подальшого лікування (зазвичай від 1 до 6 місяців). Особлива увага в цьому контексті приділяється препаратам, які впливають на міграцію лейкоцитів.[97,98] Для них, на додаток до очікуваного рецидиву активності захворювання через припинення, в різних звітах описують відскок, що означає повернення активності захворювання до рівня, що перевищує рівень до початку терапії. Незважаючи на те, що численні дослідження описують цей ефект для фінголімоду та наталізумабу, відскок після припинення цих методів терапії виникає не в усіх пацієнтів. Однак після цих методів завжди слід проводити відповідне подальше лікування для запобігання потенційного рецидиву активності захворювання.[97,98]

Рекомендація 8:

- Припинення або призупинення застосування препарату для лікування (високо) активного РС на підставі недостатньої ефективності або безпеки має
  2. тяжкість захворювання;
  3. період напіврозпаду, а також біологічна активність попереднього препарату [розрізнення так званої підтримуючої терапії (наталізумаб, модулятори S1P рецепторів, частково окрелізумаб) та імунної пульс-терапії (алемтузумаб, кладрибін, частково окрелізумаб)].
  4. Ризик «перенесення» ПМЛ (див. рекомендацію 10) слід максимально знизити, а клінічні дані, дані МРТ та діагностичні параметри рідини [виявлення ДНК HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) за допомогою ПЛР] слід використовувати для визначення вихідного рівня або статусу до заміни лікування.
- Слід враховувати ризик рецидиву активності захворювання або відскоку (особливо після терапії активаторами міграції лейкоцитів, такими як наталізумаб або модулятори S1P рецепторів); рецидив можна очікувати через 2–6 місяців після припинення цих прийому цих препаратів.

Якщо пацієнти з РРРС, які отримують ХМТ, залишаються стабільними протягом тривалого періоду, чи є продовження лікування корисним порівняно з припиненням лікування?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Наукових даних щодо цього клінічно важливого питання мало. Єдині доступні дані були отримані в результаті ретроспективних обсерваційних досліджень і переважно стосуються раніше затверджених ін'єкційних препаратів для лікування РС і включають відносно невеликі когорти. В проспективній статті з Глобальної бази даних РС описано, що хоча частота рецидивів залишається стабільною після припинення ін'єкційної терапії РС, прогресування захворювання значно прискорюється.[99] Ці результати узгоджуються з даними, отриманими з менш масштабних ретроспективних досліджень. Отже, якщо лікування добре переноситься і є безпечним, пацієнтів слід мотивувані продовжувати терапію.

Особливу увагу слід приділяти препаратам, що пригнічують міграцію лейкоцитів (модулятори S1P рецепторів, фінголімод, озанімод, понесімод, сипонімод та наталізумаб).[97,98] При цьому припинення терапії без визначення концепції подальшого лікування повинно бути винятковим

супроводжуватися чіткою концепцією подальшого спостереження.

- При виборі подальшого лікування слід враховувати такі фактори:
  1. активність захворювання (клінічні дані та дані МРТ): чим вища активність захворювання, тим більша потреба в негайному початку нової терапії;

(в складних випадках, наприклад, у контексті вагітності, грудного вигодовування або проведення операції).

Застосування препаратів для терапії імунної реконституції (алемтузумаб, кладрибін, обмежено окрелізумаб) є особливими випадками в тому сенсі, що ремісія захворювання без продовженого або подальшого лікування є частиною терапевтичної концепції.[23] Спостереження за когортами в основних дослідженнях алемтузумабу

(CARE MS I та II) проводилось в дуже контрольованих умовах.[63,100] Ці дані показують, що приблизно 50 % пацієнтів зберігають стабільність захворювання протягом багатьох років без необхідності подальшого лікування, включаючи можливість повторного лікування рецидиву захворювання за допомогою виснаження CD52-клітин (з перспективою досягнення повторної стабілізації). Доступні дані розширеної стадії дослідження CLARITY для кладрибіну. В цьому випадку лише після двох циклів терапії, що супроводжується виснаженням клітин, група пацієнтів продемонструвала тривалу стабільність захворювання за відсутності подальшої ХМТ.[100] Наразі існує лише кілька контрольованих досліджень для припинення прийому препаратів, що виснажують В-клітини. Однак можна очікувати оборотний механізм дії, а отже, зрештою, відновлення активності захворювання через домінування виробництва В-клітин порівняно з їх виснаженням. Встановлених прогностичних або діагностичних маркерів (таких як динаміка виснаження *порівняно* з репопуляризацією типів імунних клітин), які вказували б на тривалу ремісію для певної групи пацієнтів, для РС не існує. Отже, застосування препаратів для терапії імунної реконституції також вимагає встановлених інструкцій щодо моніторингу та відповідних планів дій щодо рецидивуючої активності захворювання.

Доказів і практичних прикладів для рекомендацій «деескалації лікування» (що означає перехід на менш ефективний метод ХМТ з більш ефективного ХМТ) загалом недостатньо, незважаючи на патофізіологічне обґрунтування та аргументи. Припускаючи, що чутливість захворювання до менш ефективного методу ХМТ може бути іншою після імунної пульс-терапії, концепція деескалації може бути варіантом у подальшому, можливо, загалом або після рецидиву активності захворювання (тобто індукційна терапія з наступною підтримуючою терапією).[23,100] Однак наразі існує дуже мало контрольованих доказів підходу до деескалації.

Зараз більше уваги приділяється активності захворювання у зв'язку з віком, ефектам терапії, пов'язаним із віком, і явищам імунного старіння *порівняно* з імунокомпетентністю в літньому віці.[101,102] Грубо кажучи, активність запалення та ефект імунотерапії, особливо вплив на прогресування, зменшуються з віком. При зважуванні терапевтичних цілей і профілю користі та ризику врахування активності захворювання стає більш важливим, особливо у

- Припинення або призупинення лікування пов'язане з ризиком рецидиву активності та прогресування захворювання залежно від механізму дії (див. також рекомендацію 8).
- Припинення або призупинення лікування на чітке прохання пацієнта (без запланованої подальшої терапії) може бути здійснено, якщо дотримуватись чітких вказівок щодо клінічного та візуалізаційного моніторингу.

Яка стратегія рекомендована для пацієнтів, яким заплановано заміна методу ХМТ?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Навіть за наявності різних методів ХМТ гетерогенність РС є проблемою при виборі терапії. Мета полягає в тому, щоб вибрати метод лікування, який найкраще відповідає індивідуальним потребам пацієнта, беручи до уваги ефективність, прийнятне співвідношення користі та ризику та відносно просте застосування.[103] За відсутності прогностичних біомаркерів необхідна покрокова та часто трудомістка оптимізація лікування, що, можливо, призведе до кількох змін терапії.[104] Причини зміни методу ХМТ можуть включати недостатню ефективність, побічні ефекти (непереносимість, безпека) і недостатню прихильність до лікування.

Нещодавно опубліковане багатоцентрове ретроспективне італійське дослідження проаналізувало дані 2954 пацієнтів із PPPC, діагностованим у період з 2010 по 2017 рік.[105] З них 48 % пацієнтів змінювали метод терапії принаймні кожні 3 роки. Основною причиною таких змін була недостатня ефективність лікування. Перехід спостерігався частіше у пацієнтів, які отримували ін'єкційні препарати першої лінії, ніж у пацієнтів, які отримували терапію другої лінії, наприклад, фінголімод або наталізумаб. Аналіз 595 пацієнтів із РС (середній вік 41,6 року) в Німеччині показав, що понад 60 % пацієнтів мали ≥ 1 рецидив протягом 12 місяців перед переходом.[106] Основними причинами зміну методу терапії були неефективність поточного лікування (53,9 %), запит пацієнта (22,4 %) та побічні явища (19,0 %). Однак, незважаючи на продемонстровану потребу в оптимізації, лише 43,5 % пацієнтів були згодом переведені на високоефективний метод ХМТ, хоча відповідальні лікарі прагнули перейти на клінічну оптимізацію та мали позитивні очікування щодо результату. Ці дані демонструють все ще невизначений підхід до переходу на високоефективний метод ХМТ, що, ймовірно, пов'язано з профілем безпеки

старшому віці (> 55 років).

Рекомендація 9:

- Пацієнти з РС склерозом, які стабільні при застосуванні цього методу ХМТ, проходять клінічний і рентгенологічний моніторинг і не мають проблем, пов'язаних з безпекою або переносимістю, повинні продовжувати терапію.

відповідних препаратів.

Відповідно, при зміні методу ХМТ слід проводити моніторинг, орієнтований на безпеку пацієнта, з метою запобігання створенню проблем безпеки через певну послідовність методів лікування.[16]

Рекомендація 10:

- Перехід з диметилфумарату, глатирамеру ацетату/глатирамоїдів та препаратів інтерферону на інший метод ХМТ слід проводити без застосування періодів виведення. Проте, особливо при застосуванні диметилфумарату, у разі лімфопенії рекомендується перевірити лейкоцитарну формулу та, якщо необхідно, дочекатися відновлення показників крові перед заміною.
- Для препаратів, які, зазвичай, призводять до лімфопенії, таких як алемтузумаб, кладрибін або модулятори S1P рецепторів, слід досягти значної регресії лімфопенії перед переходом, якщо клінічний стан пацієнта дозволяє призупинити терапію (аналіз користі та ризику).
- При переході з наталізумабу на інший препарат високоефективної терапії слід враховувати ризик «перенесення» ПМЛ. Тому перед зміною терапії необхідно провести ретельну нейрорадіологічну діагностику. Пацієнтам із високим ризиком слід провести аналіз спинномозкової рідини на наявність ДНК HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) (додаткову інформацію та обговорення ризику ПМЛ див. у розділі «Яку терапевтичну стратегію слід обрати для мінімізації ризику розвитку ПМЛ для пацієнтів з РС, які отримують ХМТ?»).
- При заміні слід враховувати тривалість потенційного ефекту ХМТ, особливо якщо лабораторні показники або інші фактори свідчать про необхідність перерви в терапії. Рецидив активності захворювання може бути важким для пацієнтів з РС і може очікуватися вже через 6 тижнів після припинення лікування наталізумабом і протягом перших 3 місяців після припинення прийому модуляторів S1P рецепторів.

Який довгостроковий терапевтичний підхід є оптимальним для пацієнтів, які останнім отримували алемтузумаб або кладрибін?

алемтузумабом або кладрибіном призведе до довготривалого біологічного ефекту, який зберігається після фази зменшення кількості лімфоцитів. Основна ідея полягає в тому, що після елімінації клітин імунна система відновлюється з меншим аутоімунним потенціалом. Обидва види лікування застосовуються лише протягом 2 років із двома та чотирма циклами лікування, відповідно. Довгострокові спостереження показують, що 50–60 % пацієнтів не потребують подальшої терапії протягом 5 років після лікування алемтузумабом або кладрибіном і практично не мають рецидивів і прогресування інвалідності.[63,64] Зареєстровані повідомлення про пацієнтів зі стійкою стабільністю захворювання протягом більше 10 років. У цій групі пацієнтів довгостроковий терапевтичний підхід є відносно простим: при досягненні клінічної стабільності відсутня потреба в подальшій імунотерапії на початковому етапі: потрібно лише спостерігати за клінічним прогресуванням.

Однак стійка стабільність захворювання спостерігається не у всіх пацієнтів. Досліджень випадків, коли активність захворювання рецидивує вже під час терапії, для визначення найбільш оптимальних заходів не проводилось. Для алемтузумабу доступні дані, які вказують на третій (а теоретично навіть на четвертий і п’ятий) цикл терапії для відновлення стійкої стабільності захворювання без збільшення ризику розвитку терапевтичних побічних ефектів; при цьому ризик розвитку побічних ефектів залишається таким самим, що приводить до безперервного ризику.[63,108] В цілому, припускається застосування всіх інших методів подальшого лікування можливі, незважаючи на занепокоєння щодо незадовільних результатів методів терапії з відомою середньою ефективністю, оскільки пацієнти, які раніше отримували алемтузумаб або кладрибін, часто мають високоактивні форми захворювання. Якщо вибирати високоефективні методи ХМТ для подальшого лікування, ризик серйозних побічних ефектів може підвищитись, головним чином через тривалий біологічний ефект (а не період напіввиведення) алемтузумабу та кладрибіну. Крім того, не рекомендовано послідовне використання цих двох терапевтичних засобів, оскільки сукупність відповідних довготривалих ефектів на імунну систему є непередбачуваною. Однак можна обирати інші методи ХМТ для подальшого лікування за умови відносно ретельного моніторингу щодо потенційних серйозних побічних ефектів. Навіть якщо у клінічній практиці впроваджується (і часто буває необхідною) подальша терапія,

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Особлива ситуація виникає під час клітинної терапії з вилученням імунних клітин.[23,107] Незважаючи на те, що механізми, які лежать в основі, не повністю зрозумілі, елімінація клітин після лікування

систематично зібраних даних щодо послідовного лікування після прийому алемтузумабу чи кладрибіну не існує.

Ситуація стає ще складнішою, якщо протягом першого року лікування алемтузумабом або кладрибіном спостерігається

відновлення активності захворювання. В окремих випадках після прийому алемтузумабу спостерігалась очевидна парадоксальна активація захворювання.[95,109] З іншого боку, активність захворювання в перший рік лікування алемтузумабом зустрічається досить часто, особливо після попереднього лікування наталізумабом або модуляторами S1P рецепторів.[96] У дослідженнях CareMS особливо вражаючий ефект лікування спостерігався протягом другого року лікування у пацієнтів із неповною ранньою відповіддю. Це вказує на те, що часткова рання активність захворювання не свідчить про неефективність лікування. Отже, при частковому зниженні активності захворювання (неповній ранній відповіді) є доцільним або виправданим продовжувати лікування на другий рік для дотримання довгострокового терапевтичного підходу. Пацієнтам із незміненою або навіть підвищеною активністю захворювання (первинна відсутність відповіді або парадоксальне загострення захворювання) може знадобитися зміна терапії на ранньому етапі. При цьому, для подальшого лікування можна обирати лише високоефективні методі ХМТ, оскільки активність захворювання виникла під впливом сильнодіючих препаратів. Перехід з кладрибіну на алемтузумаб або навпаки здається недоцільним через нечіткі наслідки для імунологічної активності (див. вище). Таким чином, для заміни терапії на ранньому етапі в першу чергу слід розглядати антитіла проти CD20, наталізумаб або модулятори S1P рецепторів, при цьому при прийнятті рішення щодо конкретного пацієнта слід враховувати відповідні попередні методи терапії.

Рекомендація 11:

- Якщо спостерігається рецидив активності захворювання після завершеного лікування алемтузумабом, слід розглянути третій цикл терапії, за умови, що активність захворювання значно знизилась після перших двох циклів, і, таким чином, можна припустити відповідь на терапію або контроль захворювання.
- Якщо рецидив активності захворювання спостерігається після завершеного лікування кладрибіном, можна розглянути третій цикл терапії (з аналогом алемтузумабу; наразі кладрибін призначається на третій і четвертий рік лікування лише для використання не за показаннями), незважаючи на відсутність достатніх даних на підтримку цього
- Якщо активність захворювання виникає під час лікування алемтузумабом або кладрибіном протягом першого року лікування, то слід, з одного боку, інтерпретувати це явище в контексті попередньої терапії та історії хвороби (попередня активність/тяжкість захворювання). З іншого боку, слід дочекатися ефекту від лікування і продовжити лікування на другий рік для дотримання тривалого терапевтичного підходу. Проте, якщо активність захворювання явно не зменшується або навіть парадоксальним чином збільшується після першого циклу терапії порівняно зі станом до початку терапії, слід перейти до іншого високоефективного методу ХМТ.

Яку терапевтичну стратегію слід обрати для мінімізації ризику розвитку ПМЛ для пацієнтів з РС, які отримують ХМТ?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Усі методі ХМТ мають теоретичний ризик розвитку імунологічних побічних ефектів через вплив препаратів на імунну систему. Основною причиною є те, що жоден з доступних методів терапій не є вибірковим чи націленим спеціально на лікування РС.

Кілька недавніх досліджень стосуються ризику інфекцій та імунологічних побічних ефектів ХМТ.[110] Оскільки в основному проблеми імунологічної безпеки обмежують широке використання високоефективних методів лікування, основною метою моніторингу ХМТ є запобігання, раннє виявлення та лікування побічних ефектів, особливо інфекцій.[16] Ризик розвитку ПМЛ через HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) є особливо помітним у контексті методів ХМТ.[111-113] Незважаючи на те, що лікування наталізумабом, безсумнівно, супроводжується найвищим ризиком розвитку ПМЛ, пов'язаного з лікуванням, це не єдиний препарат для яких були описані випадки ПМЛ. Наразі визначені препарати з високим ризиком (наталізумаб: (> 1 : 1000), середнім ризиком (диметилфумарат, фінголімод, озанімод, сипонімод: 1 : 1000–1 : 50000) і низьким ризиком (алемтузумаб, кладрибін, глатирамер ацетат/глатірамоїди, інтерферони, окрелізумаб, (ритуксимаб) терифлуноміd: < 1 : 50000].[16,111,112]

Стосовно стратифікації ризику ПМЛ при застосуванні наталізумабу, за минулі роки було отримано важливу інформацію: Стратифікацію за

підходу.

- Перехід з алемтузумабу на кладрибін або навпаки повинен бути добре обґрунтованим через низьку передбачуваність послідовних комбінованих ефектів на імунну систему. Усі інші схвалені методи ХМТ можна вводити під ретельним наглядом, якщо спостерігається активність захворювання.

параметрами (1) «тривалість терапії», (2) «попередня імуносупресія» та (3) «наявність антитіл (АТ) проти HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) та їх кількість (індекс HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема))» може застосовувати для розрахунку

ризику розвитку ПМЛ (в діапазоні від < 1 : 10 до > 1 : 10000).[113-115] Деякі інші маркери знаходяться на стадії розробки, але поки що недоступні для застосування (наприклад, титри CD62L, ліпід-специфічні смуги IgM). Ризик розвитку ПМЛ зрештою зростає з тривалістю терапії, тобто з кожною інфузією наталізумабу. Таким чином, пацієнти, які отримують терапію наталізумабом, потребують ретельного та постійного моніторингу, а у випадку негативного результату тесту на наявність АТ до HPyV-2 (вірус Джона Каннінгема) рекомендовано проводити моніторинг за допомогою ELISA кожні 6 місяців. Курс лікування наталізумабом для пацієнтів з позитивним результатом тесту на наявність АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) HPyV-2 з індексом ≥ 0,9 слід не має перевищувати 18 місяців. Винятки можливі при ретельному клінічному контролі (кожні 3 місяці) і за допомогою МРТ (кожні 3–6 місяців), із застосуванням систематичної програми для виявлення симптомів ПМЛ. Оцінка за даними МРТ вимагає застосування методу дифузійно-зваженої візуалізації (DWI) і отримання постконтрастних зображень.[66]

При лікуванні наталізумабом ризик сероконверсії виявляється дещо вищим, ніж у середньої популяції та пацієнтів із РС загалом (2–10 %/рік).[116-118]

Нещодавно було запропоновано подовжений інтервал між прийомами препарату (РІПП) як ще один захід для зниження ризику розвитку ПМЛ, головним чином на основі аналізу з реєстру TOUCH.[119] Цей ретроспективний аналіз виявив, що РІПП у середньому 6 тижнів призводив до значного зниження ризику розвитку ПМЛ, ніж при лікуванні з початково затвердженим інтервалом у 4 тижні. Автори класифікують цей результат як доказ III класу на підставі даних ретроспективного аналізу. Дані проспективного дослідження щодо ефективності 6-тижневого інтервал між прийомами препарату порівняно з 4-тижневим інтервалом (дослідження NOVA) доступні в попередньому звіті та, несподівано, свідчать про збереження ефективності навіть при РІПП.[120] Наразі неможливо надати рекомендації щодо безпеки, незважаючи на те, що результати вказаного дослідження та можливість застосування РІПП також згадуються в короткій характеристиці наталізумабу. Ще один незрозумілий момент полягає в тому, як можна класифікувати нещодавно схвалене підшкірне застосування наталізумабу щодо ризику розвитку припинити при підтвердженій кількості лімфоцитів і лейкоцитів < 500 клітин/мкл. У діапазоні стійкої лімфопенії другого ступеня (500–800 клітин/мкл) рекомендовано ретельний моніторинг, оскільки випадки ПМЛ мали місце при рівнях лімфоцитів у вказаному діапазоні. При цьому, на підставі процесів імунного старіння, вік пацієнта, ймовірно, є відповідним кофактором у розвитку ПМЛ. Загалом ризик розвитку ПМЛ, пов'язаний із застосуванням диметилфумарату, становить приблизно 1 : 45000.

Ризик розвитку ПМЛ під час терапії фінголімодом становить трохи менше — 1 : 10 000 (що не включає випадки «перенесення» ПМЛ при заміні наталізумаба фінголімодом). Тим не менш, не існує фактичних вимірювань або конкретних лабораторних значень для стратифікації ризику розвитку ПМЛ, за винятком порогової кількості лімфоцитів 200 клітин/мкл, при цьому, цей показник не повинен постійно виходити за межі діапазону. Однак кількість периферичних лімфоцитів може не корелювати з ризиком розвитку ПМЛ, особливо тому, що загальна кількість перенесених інфекцій також не корелює з кількістю лімфоцитів. Виходячи з основного механізму дії, ймовірно, що інші модулятори S1P рецепторів несуть ризик розвитку ПМЛ на додаток до інших специфічних для класу імунологічних побічних ефектів.

Щодо інших препаратів (алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб, офатумумаб, терифлуномід) поточна точка зору полягає в тому, що, незважаючи на потенційний ризик розвитку ПМЛ, ця ймовірність є надто низькою для запропонування справжньої стратифікації ризику. Зокрема, вік, здається, є основним фактором схильності (на це також вказують два випадки ПМЛ, які сталися під час лікування окрелізумабом на даний момент, а саме станом на квітень 2021 року).

Рекомендація 12:

- Наталізумаб пов'язаний з високим ризиком розвитку ПМЛ, (1) при позитивному результату тесту на наявність АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) (індекс ≥ 0,9) та (2) якщо тривалість лікування становить ≥ 18 місяців. Також, незалежно від результату тесту на наявність АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема), (3) попередня імуносупресія є фактором ризику, який слід враховувати разом із тривалістю лікування.
- У разі стабільного стану пацієнти з низьким ризиком розвитку ПМЛ [негативний

ПМЛ.

Для диметилфумарату необхідний моніторинг рівнів лейкоцитів і абсолютної кількості лімфоцитів для уникнення ризиків безпеки, включаючи розвиток ПМЛ, у майбутньому. Диметилфумарат викликає значне зниження кількості лімфоцитів і лейкоцитів приблизно у 10 % пацієнтів, і прийом препарату слід

результат тесту на наявність АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема), титр АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) ≤ 0,9] повинні перебувати під наглядом щодо безпеки лікування та проходити регулярні, щонайменше щорічні, клінічні та параклінічні (МРТ-) дослідження. Крім того, кожні 6 місяців необхідно перевіряти титр АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема).

- Пацієнтам із високим ризиком розвитку ПМЛ [титр АТ до HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема) ≥ 0,9; тривалість лікування наталізумабом > 18 місяців, попередня імуносупресія] необхідно проводити більш часті контрольні МРТ-дослідження (кожні 3–6 місяців), якщо прийнято рішення про продовження терапії. Паралельно також необхідно частіше проводити клінічні обстеження (кожні 3 місяці або частіше). При цьому, можливо застосовувати скорочені протоколи проведення МРТ-досліджень із послідовностями, специфічними до ПМЛ.
- Пацієнтам із високим ризиком розвитку ПМЛ, які змінюють препарат, або пацієнтам із можливим ризиком посилення активності захворювання після припинення терапії, наприклад, після переходу з наталізумабу на фінголімод, показано проведення МРТ головного мозку та, за необхідності, дослідження СМР [ПЛР для виявлення HPyV-2 (вірусу Джона Каннінгема)], особливо під час припинення поточного лікування та після початку нового лікування. Це необхідно для надійного виключення «перенесення» ПМЛ і проведення оцінки ситуації наприкінці терапії або після початку терапії.
- Для уникнення імунологічних побічних ефектів, включаючи опортуністичні інфекції, такі як ПМЛ, слід контролювати рівень лейкоцитів і особливо абсолютну кількість лімфоцити при прийомі диметилфумарату, особливо в перший рік терапії. Якщо кількість лейкоцитів постійно нижче 500 клітин/мкл, прийом препарату слід припинити. Якщо кількість лейкоцитів постійно знаходиться в діапазоні від 500 до 800 клітин/мкл, навіть після закінчення першого року терапії, необхідно вжити посилених заходів пильності (частіше проводити клінічні та МРТ-дослідження). Ризик зростає з віком пацієнта (≥ 55 років).
- Не існує жодних параметрів стратифікації ризику розвитку ПМЛ при застосуванні фінголімоду (та, імовірно, інших модуляторів S1P рецепторів), крім зростання віку пацієнтів (≥ 55 років).

Які заміни препаратів стають необхідними для пацієнтів з РС, які отримують ХМТ, під час планування вагітності чи у разі незапланованої

методи ХМТ, які були схвалені вже давно, Наприклад, прийом глатирамеру ацетату та бета-інтерферону. Прийом цих препаратів, як правило, схвалюють під час вагітності, проте лікар повинен провести оцінку переваг продовження такої терапії.[121,122] Крім того, при високоактивних формах РС пацієнткам зазвичай рекомендовано стабілізувати захворювання, а потім планувати вагітність. У разі незапланованої вагітності у пацієнтки з дуже активним захворюванням можна розглянути можливість продовження терапії наталізумабом. Потім терапію слід перервати з 32-го тижня вагітності до пологів, оскільки тривале лікування може призвести до змін у крові новонародженого.

Звичайно, існують занепокоєння щодо імуносупресивних методів ХМТ, які перешкоджають реплікації ДНК або цільових молекул, які відіграють критичну роль у внутрішньоутробному розвитку. Якщо при лікуванні терифлуномідом відбувається зачаття, препарат необхідно примусово вивести за допомогою прийому холестираміна. Виходячи з досвіду застосування фінголімоду, слід уникати зачаття при прийому модуляторів S1P рецепторів через ризик серйозних вад розвитку. В цьому випадку може бути доречним розрізнення між речовинами з коротким (сипонімод, понесімод) і довгим часом виведення (фінголімод, озанімод). Під час вагітності застосування кладрибіну заборонено.

Антитіла, що виснажують клітини, можна застосовувати під час вагітності лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Не існує відомого ризику вад розвитку при застосуванні антитіл, що виснажують клітини, проте можуть спостерігатися імунологічні ефекти на плід, особливо в останньому триместрі вагітності. Через тривалий імунологічний ефект кладрибін і алемтузумаб (особливо після повного циклу лікування), а також антитіла до CD20 є препаратами, які можна приймати при плануванні вагітності в періоди між проходженням терапії (див. рекомендації).

Слід зазначити, що існує великий постмаркетинговий досвід широко використовуваного перорального методу ХМТ із застосуванням диметилфумарату, при якому тератогенних ефектів не спостерігалося.[123]

Рекомендація 13:

- Пацієнток слід проінформувати про те, що,

вагітності? Який вид терапії рекомендований після пологів при грудному вигодовуванні? Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Зі збільшенням захворюваності на РС у жінок питання лікування під час і після вагітності є дуже актуальним. Детальний огляд з цього питання включено в роботу Montalban та ін.[3] Оскільки, в цілому, проспективних досліджень не проводилось, найбільш повним досвідом щодо лікування РС і вагітності є

за винятком інтерферонів і глатирамеру ацетату, вагітність при проходженні ХМТ не рекомендована.

- Те ж саме стосується і післяпологового періоду при грудному вигодовуванні, під час якого досі дозволений лише прийом інтерферонів.

- Для пацієнток із високоактивним захворюванням контроль над активністю захворювання має бути пріоритетним, а заплановану вагітність рекомендовано відкласти.
- У разі запланованої або незапланованої вагітності пацієнткам із високоактивним захворюванням можна призначати прийом наталізумабу до 32-го тижня, враховуючи індивідуальний профіль користі та ризику.
- Прийом диметилфумарату можна розглядати аж до зачаття.
- ХМТ із застосуванням імунодефіцитних препаратів (алемтузумаб, кладрибін) може бути альтернативним терапевтичним варіантом, сумісним із плануванням сім'ї, за умови, що інтервал від останнього прийом препарату до зачаття становить ≥ 4 місяці (для алемтузумабу) або ≥ 6 місяців (для кладрибін; застосовно до обох (!) партнерів).
- Завдяки знанням, отриманим у клінічній практиці, можна планувати вагітність через ≥ 4 місяці після завершення лікування окрелізумабом (точка зору на підставі належної клінічної практики).
- Для жінок з високим ризиком активності захворювання інтерферони або глатирамеру ацетат слід розглядати як метод терапевтичного втручання до настання та, якщо необхідно, під час вагітності.
- В цілому, імунотерапію слід відновити після пологів, враховуючи вимоги та обмеження в період грудного вигодовування.

Яка стратегія лікування рекомендована для хворих на РС у поточному епідеміологічному контексті пандемії COVID-19?

Нижче надаються докази, а потім наші рекомендації. Пандемія SARS-CoV-2 у 2020 році відкрила питання про те, наскільки методи ХМТ впливають на реакцію імунної системи на нові (вірусні) антигени. Наразі на це запитання неможливо відповісти, але дані, отримані з реєстрових досліджень, дозволяють зробити перші висновки, ґрунтуючись на базових рекомендаціях, наданих на ранній фазі пандемії щодо взаємозв'язку між РС, інфекцією та імунотерапією.[124]

Таким чином, була проведена оцінка даних від понад 300 пацієнтів у французькому реєстрі захворювання серця та ожирінням підвищується ризик важкого прогресування РС, тобто ці фактори ризику подібні до тих, що існують у загальній популяції, не ураженій РС. У цій оцінці не було виявлено відмінностей у прогресуванні COVID-19 між групами пацієнтів, що отримується різні методи ХМТ. Ризик менш сприятливого перебігу РС підвищувався серед пацієнтів, які не отримували лікування; однак слід враховувати, що в групу таких пацієнтів входили переважно пацієнти з РС старшого віку з прогресуючим перебігом захворювання.

Навпаки, оцінка італійського реєстру Musc-19 показала наступне: незважаючи на те, що загальні показники безпеки застосування методів ХМТ були хорошими (навіть після коригування даних щодо віку та прогресування захворювання), ризик розвитку важкої форми COVID-19 зріс у підгрупі пацієнтів, які отримували МАТ проти CD20 після терапії кортикостероїдами. Подібні висновки були зроблені на підставі даних так званої Глобальної ініціативи обміну даними (збір даних з усього світу про пацієнтів з РС із COVID-19). Було досліджено такі кінцеві точки як госпіталізація, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії, необхідність проведення штучної вентиляції легенів та смертельні випадки.[126] Як і в інших реєстрових дослідженнях, досягнення цих кінцевих точок було пов'язане зі старшим віком, прогресуючим перебігом РС та оцінкою за шкалою EDSS > 6. На додаток до підвищеного ризику для пацієнтів, які не отримували лікування, автори виявили підвищення ризику важкого прогресування COVID-19 у пацієнтів, які отримували терапію, що виснажує В-клітини. Однак, при уважному розгляді даних, цей висновок виявився незастосовним до летального результату інфекції; не існувало істотної різниці між застосуванням антитіл проти CD20 та іншими методами лікування РС. Результати аналізу даних від 1626 пацієнтів з Північноамериканського реєстру показали, що вищий ступінь інвалідизації пов'язаний із гіршим перебігом COVID-19; це також стосувалося літнього віку, супутніх серцево-судинних захворювань і нещодавнього лікування кортикостероїдами та ритуксимабом.[127]

На додаток до запитань про методів ХМТ, пандемія коронавірусу вимагала розглянути оптимальні стратегії вакцинації пацієнтів з РС (наприклад, див. звіти Міжнародної федерації з РС, у яку входять активні члени КГЛРС: https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/). Оскільки вакцинація

COVISEP щодо результатів їх інфікування SARS-CoV-2 при призначенні різних методів ХМТ.[125] Автори змогли продемонструвати підвищений ризик важкого прогресування COVID-19 у пацієнтів з РС залежно від віку та балу за шкалою інвалідності (EDSS). Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив, що у пацієнтів старших вікових груп, з вищим балом за шкалою інвалідності EDSS, попередніми

тільки почалася, достатні дані щодо хворих на РС ще недоступні. Таким чином, рекомендації слід робити на підставі загального досвіду вакцинації під час імуносупресивної терапії.[128] В принципі, інактивовані вакцини можна вводити безпечно, при цьому бажано, щоб вакцинація була завершена за 2–4 тижні до початку

імуносупресивної терапії. Введення живих вакцин, як правило, протипоказано пацієнтам, які отримують імуносупресивну терапію, або потребують ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Інтервал між введенням живої вакцини та початком імуносупресивної терапії має бути не менше 6 тижнів. У зв'язку з цим до початку терапії завжди слід перевіряти щеплювальний статус пацієнтів з РС і потенційно оновлювати щеплення згідно з відповідними рекомендаціями. Однак часто перевіркою нехтують або вакцинація не може бути проведена до лікування РС через організаційні вимоги, як зараз відбувається у відношенні до вакцинації проти SARS-CoV-2. Вакцинація під час відповідної терапії потребує розрахунку оптимального часу: деякі методи ХМТ пригнічують відповідь імунної системи, і вакцинація може не призвести до бажаного ефекту та достатнього зміцнення імунітету. Ця проблема є незначним при застосуванні певних методів ХМТ, наприклад, при прийомі диметилфумарату, глатирамер ацетату/глатирамоїдів, препаратів інтерферону, наталізумабу або терифлуноміду; при цьому загострення цієї проблеми відбувається при прийомі кладрибіна, фінголімода або озанімода. Також проблеми можуть виникнути при застосуванні препаратів для ХМТ, що спричиняє виснаження В-клітин (алемтузумаб, окрелізумаб, офатумумаб), отже останні є критичними для відповіді на вакцинацію. У цьому контексті імунологічна пам'ять проти SARS-CoV-2, виміряна через 6 місяців, не показала явної кореляції між рівнем Т-лімфоцитів та В-клітинними відповідями, а захист імунітету опосередковується не лише утворенням антитіл, але й рівнем Т-лімфоцитів (CD4 і, зокрема, CD8).[129] Таким чином, вимірювання утворення антитіл є не єдиною інформацією, яка необхідна для досягнення очікуваного захисту від інфекції або зниження тяжкості перебігу захворювання.

Уже було проведено кілька досліджень впливу інших вакцин на результати ХМТ.[130-132] Було виявлено, що деякі препарати зумовлюють принципово знижену відповідь на вакцинацію, тоді як більшості випадків така відповідь була достатньою для підтвердження ефективності вакцинації. В цьому випадку особливий інтерес становить дослідження відповіді на вакцинацію через 12 тижнів після введення окрелізумабу (дослідження VELOCE).[131] Позитивна відповідь на вакцинацію проти правця через 8 тижнів становила 23,9 % у групі окрелізумабу порівняно з 54,5 % у контрольній групі (частота позитивної відповіді визначалась як ≥ 4-кратне збільшення проти п'яти штамів грипу через 4 тижні становив від 55,6 % до 80,0 % у групі окрелізумабу та від 75,0 % до 97,0 % у контрольній групі. Практично не було виявлено жодної відповіді антитіл проти справжнього неоантигену, такого як гемоціанін лімпету замкової щілини.

Рекомендація 14:

- Згідно з наявними на сьогоднішній день даними, супутні захворювання та розсіяний склероз із важкою інвалідизацією створюють підвищений ризик розвитку важкої форми COVID-19, але ані розсіяний склероз сам по собі, ані метод ХМТ не є причиною такого підвищення ризику. На ризик потенційно більш важкого перебігу під час лікування вказують лише дані про рівень антитіл до CD20. Таким чином, не існує жодних причин через пандемію відмовлятися або відкладати терапію для пацієнтів більш молодшого віку та інших пацієнтів з РС без супутніх захворювань. Вибір препарату повинен і надалі ґрунтуватися виключно на активності та тяжкості РС.
- Однак при лікуванні пацієнтів старшого віку з РС із вищим ступенем інвалідизації та наявними внутрішніми, особливо серцево-судинними, захворюваннями, слід більше ретельно розраховувати активність захворювання залежно від віку в контексті пандемії. Це особливо стосується пацієнтів з прогресуючим РС, для яких показана перевірка можливості проведення лікування РС/призначення імунотерапії, що виснажує В-клітини. Терапія кортикостероїдами може підвищити ризик більш тяжкого перебігу РС, що слід враховувати для пацієнтів, які регулярно приймають кортикостероїди.
- В цілому, пацієнти з РС повинні бути вакциновані. Це включає як вакцинацію проти SARS-CoV-2, так і застосування всіх наявних (концептуально інактивованих) вакцин (мРНК, через вектор на основі аденовірусів). Вакцинацію також слід проводити в рамках ХМТ, оскільки існує розумна перспектива досягнення достатньої відповіді на вакцинацію при поточній ХМТ. У цьому контексті для вакцинації не потрібно підбирати оптимальний час. Існують дані про вакцинацію через 3 місяці після початку терапії окрелізумабом, тому, якщо це можливо, можна дотримуватися

титру антитіл внаслідок вакцинації; при цьому, пасивний імунітет розвинувся у всіх суб'єктів як в групі окрелізумабу, так і в контрольній групі). Частота позитивної відповіді на вакцинацію проти ≥ 5 серотипів полівалентної пневмококової вакцини через 4 тижні становила 71,6 % у групі окрелізумабу та 100 % у контрольній групі. Рівень позитивної відповіді на вакцинацію

вказаних рекомендацій. Якщо це неможливо, вакцинацію проти SARS-CoV-2 можна проводити, коли це можливо та з урахуванням співвідношення користь/ризик. В іншому випадку слід дотримуватися відповідних національних інструкцій щодо вакцинації. Даних про перевірку відповіді на вакцинацію шляхом вимірювання рівня антитіл наразі недостатньо, а також відсутні відповідні рекомендації від виробників.

Слова подяки

Ми дуже вдячні Zoë Hunter, доктору філософії, ELS, відділу зв'язків із пресою та громадськістю офісу KKNMS, за її керівництво в якості редактора під час розробки цієї офіційної заяви. Консенсусна група з лікування розсіяного склерозу (КГЛРС) була створена ще у вересні 1998 року на зустрічі ECTRIMS у Стокгольмі членами медичних консультативних рад національних товариств з РС Німеччини, Австрії та Швейцарії. Метою створення цієї групи була розробка науково-обґрунтованих рекомендацій щодо лікування РС. Heinz Wiendl та Ralf Gold є першими авторами. Heinz Wiendl, Ralf Gold, Thomas Berger, Tobias Derfuss, Ralf Linker, Mathias Mäurer та Frauke Zipp є Керівною групою КГЛРС.

Консенсусна група з лікування розсіяного склерозу (КГЛРС)

Автори в алфавітному порядку за країнами:

Австрія: Thomas Berger, Florian Deisenhammer, Franziska Di Pauli, Christian Enzinger, Elisabeth Fertl, Michael Guger, Fritz Leutmezer

Німеччина: Orhan Aktas, Karl Baum, Martin Berghoff, Stefan Bittner, Achim Gass, Klaus Gehring, Norbert Goebels, Ralf Gold, Aiden Haghikia, Hans-Peter Hartung, Fedor Heidenreich, Olaf Hoffmann, Boris Kallmann, Christoph Kleinschnitz, Luisa Klotz, Verena Leussink, Volker Limmroth, Ralf Linker, Jan D. Lünemann, Mathias Mäurer, Sven G. Meuth, Uta Meyding-Lamade, Michael Platten, Peter Rieckmann, Stephan Schmidt, Hayrettin Tumani, Martin S. Weber, Frank Weber, Heinz Wiendl, Uwe K. Zettl, Tjalf Ziemssen, Frauke Zipp

Швейцарія: Andrew Chan, Adam Czaplinski, Tobias Derfuss, Renaud Du Pasquier, Claudio Gobbi, Andreas Lutterotti

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявили про такі потенційні конфлікти інтересів щодо проведення дослідження, написання та/або публікації цієї статті: Heinz Wiendl: Отримував гранти або контракти від Федерального міністерства освіти та наукових досліджень Німеччини, компаній Novartis, Genzyme, Roche, Merck, Biogen, DFG, Європейського Союзу; роялті або ліцензії від компаній Hogrefe, Springer Medizin; Гонорари за консультації від компаній Merck, Novartis, Roche, Sanofi; оплата експертних свідчень від компаній AXA banque patrimoniale, Dialectica, Peervoice, організації Swiss MS Society; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення Excell/Bial, Roche. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді організації PSI CRO, Німеччина. Ralf Gold: Отримував гранти або контракти від компаній Novartis, Biogen, Sanofi; гонорари за консультації від компаній Merck Serono, Janssen, Biogen, Novartis, Sandoz; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній BayerVital, Biogen, Eisai, Bristol Myers Squibb, TEVA, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Roche, Genentech; виконував роль керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки голови медичної консультативної ради Німецького товариства з розсіяного склерозу (DMSG) (почесна посада). Має акції або опціони на акції компаній Roche, Bayer, Merck. Ralf Gold є головним редактором журналу «Терапевтичні досягнення при неврологічних розладах», тому процесом рецензування керували інші члени правління, а редактор, який надавав статті, не брав участі в процесі прийняття рішень. Thomas Berger: Отримував гранти або контракти від Австрійського товариства РС, Австрійського дослідницького фонду, Австрійського національного банку, Австрійського товариства неврології та від компаній Alexion, Biogen, Merck, Novartis, Roche Sanofi-Genzyme; консультаційні збори від компаній Biogen, Bionorica, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Allergan, Biogen, Biologix, Bionorica, Celgene/BMS, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, TEVA. Виконував роль керівника або довіреної особи в іншій раді, товаристві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки президента Австрійського товариства з неврології (безоплатно), президента Австрійського дослідницького товариства з РС (безоплатно), голови наукового комітету та члена правління Європейської Академія з неврології (безоплатно). Tobias Derfuss: Отримував гранти або контракти від компаній Alexion, Biogen, Roche; гонорари за консультації від компаній Alexion, Biogen, Celgene, Geneuro, Novartis, Roche, Sanofi, Merck; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Alexion, Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Sanofi, Merck. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або

подорожей від компаній Biogen, FEO, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi, Celgene,

Консультативній раді компаній Roche, Polyneuron, MedDay, Alexion, Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Sanofi, Merck. Виконував роль керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки члена виконавчої ради ECTRIMS (безоплатно). Інші фінансові чи нефінансові інтереси: моя дружина

є співробітником компаній Novartis і володіє її акціями. Ralf Linker: Отримував гранти або контракти від компанії Novartis; гонорари за консультації від компаній Biogen, Celgene/BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Celgene/BMS, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Novartis, Celgene; виконував роль керівника або довіреної особи в іншій раді, товаристві, комітеті чи групі з захисту прав, за плату або безоплатно як член правління KKMMS, заступник голови компанії ÄB DMSG. Mathias Mäurer: Отримував гранти або контракти від компанії Merck; гонорари за консультації від компаній Biogen, Bayer, Janssen, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Bayer, Janssen, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme. Orhan Aktas: Отримував гранти або контракти від компаній Biogen, Merck, Novartis, Roche; гонорари за консультації від компаній Biogen, Celgene, Merck, Novartis, Roche; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Almirall, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, Teva; підтримка для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Biogen, Merck, Roche. Karl Baum: Заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Martin Berghoff: Отримував гранти або контракти від компанії Novartis; консультаційні збори від компанії Sanofi-Aventis Dtl. GmbH, Novartis Pharma GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma AG, Merck Serono GmbH, Biogen GmbH; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Sanofi-Aventis Dtl. GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Alexion Pharma GmbH, Merck Serono GmbH; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Celgene GmbH, Biogen GmbH, Novartis Pharma GmbH. Stefan Bittner: Отримував оплата або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen-Idec, Bristol Meyer Squibbs, Merck Serono, Novartis, Roche і Sanofi-Genzyme; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компанії Merck Serono. Andrew Chan: Отримував гранти або контракти від ЄС (дослідницький грант «Горизонт 2020», Celgene, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Teva; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від Actelion-Janssen, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Teva. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Sanofi-Genzyme, Biogen, Merck; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки члена правління Швейцарського товариства з РС, члена медичної консультативної ради Швейцарського товариства з РС, члена лікарсько-консультативної ради Німецького товариства з РС. Отримував обладнання, матеріали, ліки, медичну документацію, подарунки або інші послуг від компаній Sanofi-Genzyme, Biogen, Merck. Інші фінансові чи нефінансові інтереси: «Європейський журнал з неврології» — асоційований редактор, журнал «Клінічна та трансляційна нейронаука» — редакційна колегія, журнал «Журнал міжнародних медичних досліджень» — редакційна колегія Adam Czaplinski: Отримував гонорари за консультації від компаній Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Almirall, Merck, TEVA; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Almirall, Merck, TEVA; оплату за експертні свідчення від компаній Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Almirall, Merck, TEVA; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Almirall, Merck, TEVA. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, Celgene, Novartis, Roche, Almirall, Merck, TEVA; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки для Консультативної ради Швейцарського товариства з РС. Florian Deisenhammer: Отримував гранти або контракти від компаній Biogen, Roche, Merck, Sanofi Novartis; гонорари за консультації від компаній Alexion, Almirall Biogen, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Roche; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Roche; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Biogen, Merck, Sanofi. Franziska Di Pauli: Отримувала гранти або контракти від компаній Roche, Novartis, Merck, Biogen, Genzyme-Sanofi; оплату або гонорари за лекції, презентації,

проект «Дії Марії Склодовської-Кюрі»), Швейцарського національного фонду, Швейцарського товариства з РС; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Actelion-Janssen, Almirall, Bayer, Biogen, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Roche, Novartis, Merck, Biogen, Genzyme-Sanofi, BMS/Celgene,
Novartis; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Roche, Novartis, Merck, Biogen, Genzyme-Sanofi, BMS/Celgene, Novartis. Приймала участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, BMS/Celgene,

Genzyme-Sanofi. Renaud Du Pasquier: Заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Christian Enzinger: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis, Teva, Biogen, Genzyme, Sanofi, Almirall. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Novartis, Biogen, Sanofi. Elisabeth Fertl: Отримувала оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Merck, Biogen, Teva; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Sanofi, Teva, Roche. Приймала участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаніїCelgene, Roche, Merck; виконувала обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконувала обов'язки голови/президента Австрійського товариства з неврології. Achim Gass: Отримував фінансування та навчальні матеріали від компаній Biogen, BMS, Merck, Roche, Schering, Teva; консультаційні гонорари від компаній Biogen, BMS, Merck, Roche, Schering, Teva; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, BMS, Merck, Roche, Schering, Teva. Klaus Gehring: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Genzyme, Roche, Biogen, Novartis; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній, включаючи щорічної зустрічі Німецького товариства з неврології-2019, щорічної зустрічі Німецького товариства з неврології-2020, зустрічі Американської асоціації фізиків у медицині-2021. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді щодо препаратів сипонімод, понесімод, озанімод. Claudio Gobbi: Отримував гонорари за виступи, гонорари за консультації та гранти на дослідження від компаній Abbvie, Almirall, Biogen-Idec, Bayer, Celgene, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Teva Pharma, Roche. Norbert Goebels: Виконував оплачувану консультативну, експертну, рекламну діяльність для компанії Roche; отримував гонорари за лекції/тренінги/авторство від компанії Biogen; за науково-дослідні проекти/клінічні дослідження від компаній Biogen, Novartis, Roche, Sanofi/Genzyme. Michael Guger: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виконував обов'язки для Австрійського реєстру з лікування РС. Aiden Haghikia: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Novartis, Celgene, Merck Serono. Hans-Peter Hartung: Отримував гонорари за консультації від компаній Bayer, Biogen, Celgene-BMS, MedDay, Merck, Novartis, Roche, TG Therapeutics; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis, Roche. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Novartis, Hoffmann-La Roche. Fedor Heidenreich: Отримував гранти або контракти від компанії Merck; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Sanofi, Novartis. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Sanofi, Biogen. Olaf Hoffmann: Отримував гранти або контракти від компаній Biogen, Novartis, Sanofi; гонорари за консультації від компаній Merck, Novartis, Roche; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Alexion, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi; підтримку для відвідування зустрічей від компаній Bayer, Biogen, Celgene. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Sanofi; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи правозахисній групі, за оплату або безоплатно виконував обов'язки члена лікарсько-консультативної ради Німецького товариства з РС (безоплатно). Отримував обладнання, матеріали, ліки, медичну документацію, подарунки або інших послуг від компаній Merck, Novartis. Boris Kallmann: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biologix, Biogen, Merck, Sanofi, BMS, Novartis. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, Merck, Sanofi, Roche, Janssen, BMS, Novartis. Christoph Kleinschnitz: Отримував гранти або контракти від Німецького дослідницького фонду (DFG), Європейської комісії, Федерального міністерства освіти та досліджень (BMBF), компаній Merck Serono GmbH, Biogen GmbH, Roche Pharma GmbH; гонорари за консультації від компаній Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Merck Serono, Mylan/Viatris,

виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Almirall, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis і TEVA ratiopharm; підтримку для відвідування зустрічей від компаній Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis та TEVA ratiopharm. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Almirall, Biogen, Celgene, Genzyme, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Shire та TEVA ratiopharm; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, товаристві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно

Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Stada, Teva; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Alexion, Almirall, Amgen, Amicus, Bayer, Biogen, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, CSL Behring, Daiichi Sankyo,

Desitin, Eisai, Ever Pharma, GE Healthcare, MedDay Pharmaceuticals, Merck Serono, Mylan/ Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Siemens, STADA, Stago, Teva; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Biogen, Merck Serono, Teva, Roche, Sanofi-Aventis, Alexion. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Merck Serono, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Stada, Teva. Має акції або опціони на акції компаній Biontec, Sanofi. Luisa Klotz: Отримувала гранти або контракти від Німецького дослідницького фонду, фонду IZKF (Мюнстер), Міжнародного валютного фонду (Мюнстер), компаній Biogen, Immunic AG, Novartis, Merck Serono; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Bayer, Biogen, Genzyme, Grifols, Merck Serono, Novartis, Roche, Santhera, Teva; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Alexion, Bayer, Biogen, Genzyme, Grifols, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Santhera, Teva. Приймала участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Alexion, Genzyme, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche. Verena I. Leussink: Отримувала оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis, Teva, Biogen, Merck; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Teva, Novartis. Fritz Leutmezer: Отримував гонорари за консультації від компаній Almirall, Actelion, Biogen-Idec, Celgene-BMS, MedDay, Merck Serono, Novartis, Octapharm, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Santhera, Schering, Teva-Ratiopharm; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Almirall, Actelion, Biogen-Idec, Celgene-BMS, MedDay, Merck Serono, Novartis, Octapharm, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Santhera, Schering, Тева-Ратіофарм; оплату за експертні свідчення і підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Almirall, Actelion, Biogen-Idec, Celgene-BMS, MedDay, Merck Serono, Novartis, Octapharm, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Santhera, Schering, Teva-Ratiopharm. Volker Limmroth: Заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Jan D. Lünemann: Отримував фінансування, навчальні матеріали від Швейцарського національного наукового фонду за консультації від компаній Abbvie, Alexion, Argenx, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Abbvie, Alexion, Argenx, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компанії Merck. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Merck, Roche. Andreas Lutterotti: Отримував гонорари за консультації від компаній Roche, Novartis, Biogen, Almirall, Merck, Celgene, Merck; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis, Biogen, Almirall, Merck; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Celgene, Roche, Biogen. Були заплановані або патенти видані або патенти очікують на розгляд. Вказан в патенті Цюріхського університету про використання аутологічних пептидно-зв'язаних клітин крові для лікування РС. Виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав; за оплату або безоплатно виконував обов'язки члену Консультативної ради Швейцарського товариства з РС. Має акції або опціони на акції як співзасновник і акціонер компанії Cellerys. Sven G. Meuth: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Biogen, Novartis, Sanofi, BMS, Merck Serono, Almirall, Alexion, TEVA, Celgene, Roche; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Biogen, Novartis, Merck. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, Novartis, Merck. Uta Meyding-Lamade: Отримувала гранти або контракти від компаній Almirall, Bayer Health Care, Biogen-Idec, Boehringer Ingelheim, Genzyme, Med Day, Merck Sono, Novartis, Pfizer, Roche, Teva, UCB, Eisai, Mylan, Sanofi-Genzyme, Shire, Akcea, Alexion, Alnylam, Behring CSL, Kedrion; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Roche, Novartis, Alexion, Pfizer, Nordd, Chefärzte, Merck Sereno, Biogen, Lilly, RG Digital, Celgene, Streamedup NeuroLive, Консультативної ради компанії Fa. Roche. Michael Platten: Отримував консультаційні гонорари від компанії Novartis; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis; підтримку для відвідування

(31003A_169664) та Німецького дослідницького фонду (SFB-CRC128); гранти або контракти від Швейцарського національного наукового фонду (31003A_169664) та Німецького дослідницького фонду (SFB-CRC128); гонорари

зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Novartis. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компанії Рош. Peter Rieckmann: Отримував гонорари за консультації від компаній Merck, Sanofi, Roche, Teva; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Merck, Sanofi, Roche, BMS,

Teva, Celgene, Novartis. Stephan Schmidt: Отримував консультаційні гонорари від компаній Biogen, Merck Serono, Novartis, Roche; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній BayerVital, Biogen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, Roche, Teva; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній BayerVital, Biogen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, Roche, Teva. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Biogen, Merck Serono, Novartis, Roche. Hayrettin Tumani: Отримував гранти або контракти від Федерального міністерства освіти та досліджень, Німецького товариства з розсіяного склерозу, Німецького центру нейродегенеративних захворювань (DZNE), некоммерческой организации GBS-Stiftung, хімічного заводу імені Карла Бюхера, компаній Biogen, Genzyme-Sanofi, Merck, Novartis, Roche; гонорари за консультації від компаній Labor Gärtner, Reck; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Alexion, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme-Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Teva. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Alexion, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme-Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Teva; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі з захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки в Товаристві з діагностики ліквору та клінічної нейрохімії (DGLN) (виконавча рада). Frank Weber: Отримував оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Pfizer, Merk; підтримку для відвідування зустрічей та/або здійснення подорожей від компаній Novartis, Bayer. Martin S. Weber: Заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Uwe K. Zettl: Отримував гранти або контракти від Федерального міністерства освіти та досліджень, Федерального міністерства економіки та захисту клімату Німеччини, ЄС; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Alexion, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Teva. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Alexion, Biogen, Celgene, Genzyme, Janssen, Merck, Roche. Tjalf Ziemssen: Отримував гранти або контракти від компаній Novartis, Roche, Teva, Celgene-BMS, раді або читанні лекцій для компаній Novartis, Roche, Celgene, Janssen, Novartis Pharma, Janssen Pharmaceutica, Sandoz International, F. Hoffmann-La Roche; дослідницьких проектах/ проведенні клінічних досліджень для компаній Precisis, UCB, SK Life Science, Biogen, Grünenthal, Actelion. Має частку власності в секторі охорони здоров'я (подав заявку на патент на похідні цитокінів).

Результати

Автори не отримували фінансової підтримки за проведення дослідження, авторство та/або публікацію цієї статті.

Коди ORCID

Ralf Gold https://orcid.org/0000-0002-7223-3052

Thomas Berger https://orcid.org/0000-0001-5626-1144

Ralf Linker https://orcid.org/0000-0002-8740-3106

Michael Guger https://orcid.org/0000-0001-8219-781X

Hans-Peter Hartung https://orcid.org/0000-0002-0614-6989

Список використаних джерел

1. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, *et al*. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt* 2014; 85: 990-998.
2. Wiendl H, Korsukewitz C and Kieseier BC. *Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie*. 2nd ed. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2021.
3. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, *et al*. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 215-237.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, *et al*. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
5. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, *et al*. Practice guideline recommendations summary: diseasemodifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of

Sanofi, Biogen, Merck, Alexion, Janssen-Cilag; оплату або гонорари за лекції, презентації, виступи в якості доповідача, написання рукописів або участь в освітніх заходах від компаній Novartis, Roche, Teva, Celgene-BMS, Sanofi, Biogen, Merck, Alexion. Приймав участь у Раді з моніторингу безпеки даних або Консультативній раді компаній Roche, Celgene-BMS, Sanofi, Biogen, Merck, Novartis; виконував обов'язки керівника або довіреної особи в іншій раді, суспільстві, комітеті чи групі захисту прав, за оплату або безоплатно виконував обов'язки члена Німецького товариства з розсіяного склерозу, участь у Ініціативі здоров'я мозку, членство в Європейській академії неврології (EAN), членство в Німецькому товаристві з неврології. Frauke Zipp: Приймав участь у науково-консультативній

the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 777-788.

6. Bittner S and Zipp F. AAN unveils new guidelines for MS disease-modifying therapy. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 384-386.

7. German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF). *Standing guidelines commission. AWMF guidance manual and rules for guideline development*. 1st ed. Frankfurt: AWMF, 2012.

8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F*, et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173.

9. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J*, et al*. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391: 1622-1636.

10. Zipp F, Oh J, Fragoso YD*, et al*. Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 441-445.

11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA*, et al*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.

12. Kappos L, Wolinsky JS, 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: 1132-1140.

13. Faissner S, Plemel JR, Gold R*, et al*. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 905-922.

14. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F*, et al*. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 43.

15. Graetz C, Groppa S, Zipp F*, et al*. Preservation of neuronal function as measured by clinical and MRI endpoints in relapsing-remitting multiple sclerosis: how effective are current treatment strategies. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 203-219.

16. Klotz L, Havla J, Schwab N*, et al*. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-31.

17. McGinley MP, Goldschmidt CH and Rae- Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA* 2021; 325: 765-779.

18. Achtnichts L, Chan A, Czaplinski A*, et al*. Specific aspects of immunotherapy for multiple sclerosis in Switzerland: a structured commentary. *Clin Transl Neurosci* 2019; 3: 1.

19. Kolb-Mäurer A, Sunderkötter C, Kukowski B*, et al*. An update on Peginterferon beta-1a Management in Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and dermatologists. *BMC Neurol* 2019; 19: 1-10.

20. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E*, et al*. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.

21. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B*, et al*. Longterm 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: 998-1009.

22. Butzkueven H, Spelman T, Horakova D*, et al*. Risk of requiring a wheelchair in primary progressive multiple sclerosis: data from the ORATORIO trial and the MSBase registry. *Eur J Neurol*. Epub ahead of print 16 March 2021. DOI: 10.1111/ene.14824.

23. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA*, et al*. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 56-62.

24. Giovannoni G, Comi G, Cook S*, et al*. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-426.

25. Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F*, et al*. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2019; 92: e733-e741.

26. Tintore 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: 1658-1669.

27. Chung KK, Altmann D, Barkhof F*, et al*. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2020; 87: 63-74.

28. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A*, et al*. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800-805.

29. Comi G, De Stefano N, Freedman MS*, et al*. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive

of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41.

30. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH*, et al*. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.

31. Kappos L, Polman CH, Freedman MS*, et al*. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.

32. Kappos L, Freedman MS, Polman CH*, et al*. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.

33. Kappos L, Freedman MS, Polman CH*, 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: 987-997.

34. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P*, et al*. IM interferon β-la delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678-684.

35. Edan G, Kappos L, Montalbán X*, et al*. Longterm impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183-1189.

36. Kappos L, Edan G, Freedman MS*, et al*. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978-987.

37. Comi G, Martinelli V, Rodegher M*, et al*. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-1511.

38. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L*, et al*. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977-986.

39. Leist TP, Comi G, Cree BA*, et al*. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 257-267.

40. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N*, et al*. The effect of disease-modifying therapies on brain atrophy in patients with clinically isolated syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 193-202.

41. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N*, et al*. The effect of disease modifying therapies on brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0116511.

42. Fox EJ, Wynn D, Coles AJ*, et al*. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2016; 363: 188-194.

43. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD*, et al*. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 970-979.

44. von Wyl V, Benkert P, Moser A*, et al*. Disability progression in relapse-free multiple sclerosis patients on fingolimod versus interferon-beta/ glatiramer acetate. *Mult Scler* 2021; 27: 439-448.

45. Kappos L, Bar-Or A, Cree B*, et al*. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263-1273.

46. Montalban X, Hauser SL, Kappos L*, et al*. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220.

47. Rommer PS, Kamin F, Abu-Mugheisib M*, et al*. Long-term effects of repeated cycles of intrathecal triamcinolone acetonide on spasticity in MS patients. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 74-79.

48. Kamin F, Rommer PS, Abu-Mugheisib M*, et al*. Effects of intrathecal triamincinolone-acetonide treatment in MS patients with therapy-resistant spasticity. *Spinal Cord* 2015; 53: 109-113.

49. Ellenberger D, Eichstädt K, Flachenecker P*, et al*. Decreasing longitudinal use of glucocorticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 173-174.

50. Rommer PS, Buckow K, Ellenberger D*, et al*. Patients' characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis - an observational study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 587-593.

51. Chalmer TA, Baggesen LM, N0rgaard M, *et al*. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol* 2018; 25: 1262-1e110.

52. He A, Merkel B, Brown JWL, *et al*. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307-316.

53. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, *et al*. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 1233-1240.

54. Beiki O, Frumento P, Bottai M, *et al*. Changes in the risk of reaching multiple sclerosis disability milestones in recent decades: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *JAMA Neurol* 2019; 76: 665-671.

55. Brown JWL, Coles A, Horakova D, *et al*. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175-187.

56. Harding K, Williams O, Willis M, *et al*. Clinical outcomes of escalation vs early intensive diseasemodifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 536-541.

57. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, *et al*. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80: 89-100.

58. Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, *et al*. Effect of disease-modifying therapy on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis over 15 years. *Neurology* 2021; 96: e783-e797.

59. Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, *et al*. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain* 2020; 143: 3013-3024.

60. Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, *et al*. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *Eneurologicalsci* 2017; 7: 37-43.

61. Multiple Sklerose-Therapie-KonsensusGruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose, 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001; 72: 150-157.

62. Burt RK, Balabanov R, Burman J, *et al*. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized

63. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, *et al*. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89: 1117-1126.

64. Patti F, Visconti A, Capacchione A, *et al*. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-10.

65. Roos I, Leray E, Frascoli F, *et al*. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain* 2020; 143: 2742-2756.

66. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, *et al*. MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653-670.

67. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, *et al*. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: a clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019; 92: 180-192.

68. Wattjes MP, Rovira Miller ÄD, Yousry TA, *et al*. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597-606.

69. Trojano M, Tintore M, Montalban X, *et al*. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 105-118.

70. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, *et al*. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: a longitudinal multicentre cohort study. *eBioMedicine* 2020; 56: 102807.

71. Akgün K, Kretschmann N, Haase R, *et al*. Profiling individual clinical responses by high- frequency serum neurofilament assessment in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e555.

72. Leocani L, Rocca MA and Comi G. MRI and neurophysiological measures to predict course, disability and treatment response in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 243-253.

73. Bittner S, Oh J, Kubala I Iavrdovti E, *et al*. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain* 2021; 1: awab241.

74. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, *et al*. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 171-182.

clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 165-174.

75. Novotna M, Sold⅛ MMP, Abou Zeid N, *et al*. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85: 722-729.

76. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, *et al*. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019; 18: 973-980.

77. Lu G, Beadnall HN, Barton J, *et al*. The evolution of 'No Evidence of Disease Activity' in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:S5–48. 231-238.

78. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, *et al*. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS ONE* 2014; 9: e88472.

79. Braune S, Lang M and Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 327-333.

80. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al*. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260: 2023-2032.

81. Coles A, 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: 1069-1078.

82. Fox E, Edwards K, Burch G, *et al*. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient OutComes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:S5–48. 607-619.

83. He A, Spelman T, Jokubaitis V, *et al*. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405-413.

84. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, *et al*. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 64-71.

85. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, *et al*. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19: 899-904.

86. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, *et al*. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2:

87. Vermersch P, Eralinna JP, Nicholas R, *et al*. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with a suboptimal response to previous diseasemodifying therapies (1-year interim results). *Mult Scler Relat Disord* 2020;405:S5–48. 310.

88. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, *et al*. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-1839.

89. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al*. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415.

90. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, *et al*. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-234.

91. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, *et al*. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020; 95: e1854-e1867.

92. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, *et al*. Longterm safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real- world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 660-668.

93. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, *et al*. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-17.

94. Lohmann L, Janoschka C, Schulte-Mecklenbeck A, *et al*. Immune cell profiling during switching from Natalizumab to Fingolimod reveals differential effects on systemic immune-regulatory networks and on trafficking of non-T cell populations into the cerebrospinal fluid - results from the ToFingo successor study. *Front Immunol* 2018; 9: 1560.

95. Wiendl H, Calabresi PA and Meuth SG. Defining response profiles after alemtuzumab: rare paradoxical disease exacerbation. *Neurology* 2018; 90: 309-311.

96. Pfeuffer S, Ruck T, Pul R, *et al*. Impact of previous disease-modifying treatment on effectiveness and safety outcomes, among patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. Epub ahead of print 12 March 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020.

373-387.

97. Barry B, Erwin AA, Stevens J, *et al*. Fingolimod rebound: a review of the clinical experience and management considerations. *Neurol Ther* 2019; 8: 241-250.

98. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, *et al*. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and metaanalysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-17.

99. 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 Psychiatr* 2016; 87: 1133-1137.

100. Wiendl H, Bourdette D and Ciccarelli O. Can immune reprogramming with alemtuzumab induce permanent remission in multiple sclerosis? *Neurology* 2017; 89: 1098-1100.

101. Zhang Y, Gonzalez Caldito N, Shirani A, *et al*. Aging and efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a meta-analysis of clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-10.

102. Dahlke F, Arnold DL, Aarden P, *et al*. Characterisation of MS phenotypes across the age span using a novel data set integrating 34 clinical trials (NO.MS cohort): age is a key contributor to presentation. *Mult Scler*. Epub ahead of print 28 January 2021. DOI: 10.1177/1352458520988637.

103. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, *et al*. Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1419-1430.

104. Miller AE. Switching or discontinuing diseasemodifying therapies for multiple sclerosis. *Continuum* 2016; 22: 851-863.

105. Sacca F, Lanzillo R, Signori A, *et al*. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naive patients: a real-life study. *Mult Scler* 2019; 25: 1263-1272.

106. Mäurer M, Tiel-Wilck K, Oehm E, *et al*. Reasons to switch: a noninterventional study evaluating immunotherapy switches in a large German multicentre cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-12.

107. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, *et al*. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 391.

108. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, *et al*. long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 208-215.

109. Haghikia A, Dendrou CA, Schneider R, *et al*. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol* 2017; 16: 104-106.

110. Luna G, Alping P, Burman J, *et al*. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable therapies. *JAMA Neurol* 2020; 77: 184-191.

111. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 59-63.

112. Koralnik IJ. Overview of the cellular immunity against JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2002; 8: 59-65.

113. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, *et al*. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88: 1197-1205.

114. 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: 925-933.

115. 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: 802-812.

116. Schwab N, Schneider-Hohendorf T and Wiendl H. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. *Neurology* 2016; 87: 958-959.

117. 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: 563-573.

118. Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, *et al*. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012; 78: 1736-1742.

119. Ryerson LZ, 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.

Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis:

120. Campbell N, Cohen J, Wiendl H, *et al*. Evaluating the efficacy and safety of 6-week extended interval dosing of natalizumab via a prospective, controlled, randomized, open-label, rater-blinded phase 3b study. *Neurology* 2019; 92: P32095.

121. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, *et al.* Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol* 2020; 267: 1715-1723.

122. Hakkarainen KM, 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: 1-15.

123. Thöne J, Thiel S, Gold R, *et al*. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 523-534.

124. Korsukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, *et al*. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19 - looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 493-505.

125. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, *et al*. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1079-1088.

126. Peeters LM, Parciak T, Walton C, *et al*. COVID-19 in people with multiple sclerosis: a global data sharing initiative. *Mult Scler* 2020; 26: 1157-1162.

127. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, *et al*. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American Registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021; 78: 699-708.

128. Wagner N, Assmus F, Arendt G, *et al*. Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsbl* 2019; 62: 494-515.

129. Dan JM, Mateus J, Kato Y, *et al*. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063.

130. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, *et al*. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81: 552-558.

131. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, *et al*. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020; 95: e1999-e2008.

132. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, *et al*. Randomized trial of vaccination in fingolimod- treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 872-879.

Див. онлайн-журнали SAGE за посиланням journals.sagepub.com/home/tan

Журнали SAGE