

Sekundárne progresívna forma sclerosis multiplex: diagnostika a možnosti liečby

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika UPJŠ LF a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Sclerosis multiplex (SM) je heterogénne ochorenie z hľadiska jej priebehu a prognózy. Sekundárne progresívna (SP) forma SM sa stanovuje retrospektívne, na základe prítomnosti postupnej progresie zneschopnenia, nezávisle od relapsov, po iniciálnom relapsujúcom priebehu. V klinickej praxi dochádza často k oneskoreniu stanovenia SP formy, nakoľko chýbali všeobecne akceptované diagnostické kritériá a biomarkery SP formy. Práca sa zaoberá prehľadom nových definícií tejto formy ochorenia, súčasnými aj perspektívnymi možnosťami jej liečby.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, sekundárne progresívna forma, definícia, liečba.

Multiple sclerosis secondary progressive form – diagnostic and treatment options

Multiple sclerosis (MS) is a heterogeneous disease in terms of its course and prognosis. The secondary progressive form of MS is determined retrospectively, based on the presence of a disability progression, independent of relapses, after an initial relapsing course. In clinical practice, the determination of SP form is often delayed due to the lack of generally accepted diagnostic criteria and biomarkers. The work deals with a review of new definitions of this form of the disease, current and prospective treatment options.

Key words: multiple sclerosis, secondary progressive form, definition, therapy.

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je heterogénne ochorenie z hľadiska jej priebehu a prognózy. Príchod klinických štúdií s novými liekmi pre toto ochorenie a potreba diferencovaného náboru pacientov do klinických štúdií viedli v roku 1996 v USA k rozdeleniu SM do štyroch subtypov (Lublin et al., 1996). Tieto klinické subtypy sú: relapsujúca-remitujúca sclerosis multiplex (RRSM), pri ktorej sú prítomné relapsy s úplnou úpravou alebo následkami a reziduálnym deficitom, pričom medzi relapsami je stav bez progresie. Sekundárne progresívna sclerosis multiplex (SPSM) bola definovaná ako iniciálny relapsujúci-remitujúci priebeh nasledovaný progresiou s alebo bez príležitostných relapsov, malými remisiami a stabilizáciami. Primárne progresívna forma SM (PPSM) bola definovaná ako postupná, takmer kontinuálna progresia choroby od začiat-

ku, so stavmi fluktuácií, ale bez relapsov, s príležitostnými platô a možnými prechodnými malými zlepšeniami. Progresívna-relapsujúca forma SM (PRSM) nemala presnú definíciu, ale bola opísaná ako progresívna forma s nasadajúcimi relapsami. Revízia fenotypov sclerosis multiplex z roku 2014 (Lublin et al., 2014) reklasifikovala ochorenie na relapsujúce subtypy a subtypy s progresívnym priebehom, ktoré sa ďalej delia na typ aktívny a neaktívny (na základe vyhodnotenia predchádzajúcich 12 mesiacov), s alebo bez progresie (progresia sa hodnotila ročne podľa anamnézy alebo EDSS). Jednotlivé krajiny používali rozdielne definície a kohorty pacientov označovaných ako SP formy SM predstavovali heterogénne skupiny (Scalfari et al., 2014). Sekundárne progresívnu formu SM charakterizuje ireverzibilná progresia disability (funkčného zneschopnenia) nezávislá od relapsov, aj keď pacienti môžu mať

relapsy stále. Prevencia progresie disability sa stala cieľom väčšiny klinických štúdií nových liekov DMT (Disease modifying therapy) a v tomto kontexte absentovala jej validovaná definícia a odporúčané postupy jej stanovenia.

Epidemiológia

Odhaduje sa, že celosvetový výskyt SPSM je 2,3 milióna pacientov. Dáta z registrov ukázali, že z RRSM progreduje do SPSM 25–40 % pacientov priemerne po 10–23 rokoch, 50 % pacientov progreduje po 20 rokoch a 75 % po 30 rokoch od začiatku ochorenia (Medin et al., 2017). Priemerný vek konverzie je 40 rokov. Tremlet a kol. zistili v kohorte 2837 pacientov RR formu u 87,6 % pacientov, z nich 58,2 % dosiahlo SP formu po 18,9 rokoch, 9,6 % po 5 rokoch, 23,5 % po 10 rokoch, 52,7 % o 20 rokoch, 75,4 % po 30 rokoch od začiatku ochorenia (17,7 % pacientov



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., szilasiovaj@gmail.com
Neurologická klinika UPJŠ LF a Univerzitná nemocnica L. Pasteura
Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 37–40
Článok prijat redakci: 14. 11. 2019
Článok prijat k publikaci: 12. 1. 2020

užívalo DMT liečbu). Pacienti s nižším vekom na začiatku RRSM mali dlhší čas dosiahnutia SPSM, ale dosiahli ju v mladšom veku. Muži dosiahli SP formu rýchlejšie ako ženy a v mladšom veku, ale mali podobný vek v porovnaní so ženami v čase dosiahnutia EDSS 8. Od stanovenia SP formy dosiahli pacienti EDSS 6,0 v priemere za 8,2 roka. Začiatkové symptómy SM mali iba malý vplyv na čas do SPSM alebo nasledujúcu progresiu. Dlhšia fáza RR bola priaznivejší prediktor progresie ochorenia do SPSM (Tremlett et al., 2008).

Patofyziológia progresívnej formy SM

Roztrúsená skleróza vzniká u osôb s genetickou vnímavosťou, u ktorých na podklade viacerých environmentálnych faktorov dochádza k mobilizácii periférnych imunitných buniek a ich vstupu do centrálnej nervovej sústavy (CNS) cez porušenie hematoencefalickú bariéru v subarachnoidálnom priestore. Vznikajú akútne lézie s množstvom makrofágov a CD8+ T buniek a v menšej miere CD4+ T buniek, B buniek a plazmatických buniek. Vzniká ložisková demyelinizácia, klinicky manifestovaná relapsom, zatiaľ čo iné oblasti bielej hmoty vyzerajú normálne. V priebehu času infiltrácia T a B buniek diseminuje a spolu s axonálnym poškodením sa urýchljuje proces atrofizácie bielej aj sivej hmoty CNS. V progresívnej fáze ochorenia je zápalový proces poháňaný predovšetkým pôsobením mikrogliu v CNS a v udržiavaní chronického zápalu sa uplatňujú meningeálne ektopické lymfoidné folikulárne štruktúry, agregáty pozostávajúce zo zápalových imunitných B buniek (Zéphir, 2018). Prítomnosť lymfoidných folikulových štruktúr v meningoch mozgu pacientov s SM naznačuje, že maturácia B buniek sa môže v mozgu lokálne udržiavať a prispieva k vytvoreniu compartmentalizovanej humorálnej imunitnej reakcie. Folikuly B buniek boli zistené v meningoch sekčných vzoriek v 41,4 % prípadov sekundárnej progresívnej formy, ale nie v prípadoch primárne progresívnej formy SM. Pacienti s lymfoidnými folikulmi mali výrazný stupeň demyelinizácie, aktiváciu mikrogliu a stratu neurónov v mozgovej kôre. Kortikálna demyelinizácia v prípadoch SPSM bola tiež závažnejšia v porovnaní s PPSM. Meningálne folikuly B buniek susedia s veľkými subpialálnymi kortikálnymi léziami, čo naznačuje, že rozpustné faktory difundujúce z týchto štruktúr zohrávajú významnú patogénnu úlohu

v poškodení kortikálnych štruktúr (Magliozzi et al., 2007). Kortikálne lézie pri SM podmieňujú somatický aj kognitívny deficit. Na zobrazení magnetickou rezonanciou so silou 7 Tesla boli prítomné až u 97 % pacientov. Počet aj objem kortikálnych lézií je signifikantne väčší u pacientov s EDSS nad 5,0 a u pacientov s kognitívnym deficitom (Harrison et al., 2015). Ďalšie mechanizmy podieľajúce sa na chronickom zápalovom procese a progresii disability sú mitochondriálne poškodenie, oxidačný stres, úloha kynurenínovej dráhy, ktorá vedie k excitotoxikkej degenerácii (Lim et al., 2017).

Sekundárne progresívna forma sclerosis multiplex

Sekundárne progresívna forma sa podľa poslednej revízie stanovuje retrospektívne, na základe prítomnosti postupného zhoršovania po iniciálnom relapsujúcom priebehu ochorenia s alebo bez akútnych exacerbácií počas progresívnej fázy. Nedostatkom je ale absencia definície časového aspektu konverzie relapsujúcej formy do trvale progresívnej. Nie sú známe kritériá klinické, rádiologické, imunologické alebo patologické, determinujúce túto konverziu. Katz Sand a kol. upozornil na určité neistoty ohľadom stanovenia prechodu RR do SP formy ochorenia. SP forma je typicky definovaná ako deteriorácia nezávislá od relapsov v trvaní viac ako 6 mesiacov a nasleduje po iniciálnom relapsujúcom-remitujúcom priebehu. Nakoľko sa táto definícia nedala ľahko aplikovať, dochádzalo v klinickej praxi k oneskoreniu stanovenia SP formy. Analýza času potrebného na potvrdenie konverzie RRSM do SPSM ukázala, že priemerný čas tohto „obdobia neistoty“ bol 2,9 rokov. Váhanie so stanovením SPSM má viacero príčin. Jednou z nich je určitý emocionálny aspekt, nakoľko diagnóza SP formy má psychologický dopad potvrdenia pokročilého štádia SM s absenciou efektívnej liečby. Ďalšou príčinou je aj nenápadnosť skorej fázy progresie (Katz Sand et al., 2014). Základom stanovenia sekundárne progresívnej formy sclerosis multiplex je potvrdenie postupného zhoršovania (akumulácie zneschopenia) po úvodnom relapsujúcom priebehu ochorenia pri absencii relapsov alebo ich zriedkavom výskyte. Diskutovanou otázkou je preto definícia potvrdennej progredujúcej disability a definícia časového hľadiska potvrdennej progresie disability.

Na základe analýzy 31 randomizovaných, placeboom kontrolovaných klinických štúdií prišli Ebers a kol. k záveru, že výskum účinnosti liekov pri progresívnych formách SM je zaťažený nepresne definovanou progresiou disability. Klinické štúdie boli príliš krátke alebo sa stupne disability zmenili príliš málo na to, aby sa dali hodnotiť kľúčové výsledky. Štúdia z registra MSBase uvádza, že lekári vo všeobecnosti oneskorene stanovujú prechod do SP formy ochorenia (Spelman et al., 2013). Stupnica EDSS (Expanded Disability Status Scale), ktorá sa najviac používa v klinických štúdiách a dennej praxi, má sama o sebe nízku citlivosť na detekciu progresie ochorenia a prechodu do SP formy (Lublin et al., 1996; Tremlett et al., 2008). Potreba vytvorenia unifikovanej a validovanej definície SPSM sa stala naliehavou v posledných 5 rokoch pri realizácii klinických štúdií s novými perspektívnymi liekmi skupiny DMT, schopnými ovplyvniť priaznivo sekundárne progresívnu formu ochorenia. Stupeň disability vyjadrený pomocou skóre v stupnici EDSS nemôže jednoznačne ako jediný parameter určovať začiatok či hranicu SP formy SM, nakoľko má táto stupnica menšiu variabilitu vo vyšších stupňoch disability (Kalinčík et al., 2015). Aj relatívne kratšie časové periódy umožňujú potvrdiť EDSS pri definovanej minimálnej disability s EDSS ≥ 3 alebo ≥ 4 . Kritickým faktorom stability progresie bolo vylúčenie udalosti vedúcej k progresii charakteru relapsu. V roku 2016 boli publikované výsledky rozsiahlej prospektívnej observačnej štúdie, ktorá vyhodnotila v registri MSBase 17 356 pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia v trvaní najmenej 5 rokov, s pretrvávajúcou disability, následnou pretrvávajúcou progresiou a akumuláciou disability. Cieľom štúdie bola identifikácia objektívnej definície SP formy SM spomedzi rozličných 576 definícií SPSM. Na základe analýzy dát bola stanovená definícia SPSM nasledovne:

- progresia disability o 1 stupeň EDSS u pacientov s EDSS $\leq 5,5$ alebo o 0,5 stupňa EDSS u pacientov s EDSS $\geq 6,0$ pri absencii relapsov;
- minimálne skóre EDSS 4,0;
- skóre v pyramídovom funkčnom systéme ≥ 2 ;
- potvrdená progresia počas ≥ 3 mesiacov vrátane hlavného funkčného systému;
- u pacienta je predtým známy relapsujúci-remitujúci priebeh ochorenia.

Táto definícia dosiahla špecifickosť 86 % a senzitivnosť 89 % v porovnaní s diagnostickým kon-

senzom neurologův. Pacienti mali v čase konverzie do SPSM v priemere 46,5 rokov, trvanie ochorenia 14,8 rokov, EDSS v rozsahu 4,9 – 5,4. V podskupine pacientov s trvaním ochorenia viac ako 5 rokov od stanovenia SP formy malo 78 % pacientov nárast disability a 70 % pacientov dosiahlo EDSS \geq 6,0. Takto definovaná SP forma ochorenia viedla k skoršej identifikácii pacientov o viac ako 3 roky. Takto formulovaná definícia SPSM predstavuje nástroj na reprodukovateľnú, presnú a včasnú diagnózu SP formy v priebehu pomerne krátkeho času. Ak bude táto definícia všeobecne akceptovaná, má potenciál posilniť koncepciu a zlepšiť porovnateľnosť klinických aj observačných štúdií pacientov (Lorschneider et al., 2016).

Viaceré práce sa zaoberali upresnením pojmu nárastu disability, ktorý môže byť v súvislosti s relapsmi alebo nezávisle od relapsov. Relapsy môžu byť hlavnou príčinou akumulácie disability u pacientov s relapsujúcimi formami SM. Kappos a kol. v kohorte pacientov z klinických štúdií s okrelizumabom (OPERA I a OPERA II) analyzovali dve kategórie progresie disability. Prvou je s relapsom spojená progresia disability pomenovaná RAW (Relapse-associated worsening) a druhou je progresia disability nezávislá od relapsu, pomenovaná ako PIRA (Progression independent of relapse activity) (Kappos et al., 2018). V tejto práci zvolili ako metódu merania nárastu disability kompozitné skóre potvrdennej progresie disability – CDP (Confirmed disability score), ktoré pozostáva z troch testov (EDSS, T25FW – test rýchlosti chôdze na vzdialenosť 25 stôp, 9HPT – 9-jamkový test zručnosti hornej končatiny). Nárast disability meranej pomocou EDSS predstavoval nárast o \geq 1,0 ak bolo východiskové EDSS \leq 5,5, alebo o \geq 0,5, ak bolo východiskové EDSS $>$ 5,5, alebo \geq 20 % nárast v teste 9HPT potvrdený po 12 alebo 24 týždňoch, alebo \geq 20 % nárast v teste chôdze T25FW. Kompozitné skóre RAW (EDSS, T25FW, 9HPT) je definované ako nárast disability meranej pomocou EDSS počas \leq 90 dní od začiatku relapsu alebo \geq 20 % nárast v teste T25FW, alebo \geq 20 % nárast v teste 9HPT. Kompozitné skóre PIRA (EDSS, T25FW, 9HPT) je nárast disability nezávisle od relapsu, pacient bol testovaný po \geq 30 dňoch od začiatku predchádzajúceho relapsu. Kombinácia zmeny skóre v EDSS s testom chôdze na 25 stôp a 9-jamkovým testom zručnosti horných končatín bola citlivejším nástrojom na potvrdenie progresie disability oproti zmenám skóre iba v stupnici EDSS. Stanovenie progresie na základe PIRA sa javí ako senzitívnejšie oproti

RAW. Autori práce konštatujú, že významná časť celkovej akumulácie disability u typickej populácie relapsujúcej SM je nezávislá od relapsov a je podkladom progresívneho priebehu. Toto zistenie je v určitom rozpore so súčasným delením fenotypov SM na relapsujúce a progresívne formy. SM možno z tohto pohľadu vnímať ako kontinuálne ochorenie, v priebehu ktorého sa líši rozsah PIRA a RAW pri viac progresívnych verzus viac relapsujúcich formách. Von Wyl a kol. vo svojej práci uvádzajú, že progresia disability nezávislá od relapsov (PIRA) je častý fenomén pacientov s relapsujúcou formou SM (von Wyl et al., 2019).

Absencia špecifických príznakov progresie do SPSM spočíva aj v značnom prekryvaní sa symptómov pri RR a SP forme. Chýba identifikácia skorých ukazovateľov prechodu do SPSM. Porovnateľnosť dát z veľkých registrov sťažuje rozdielnosť zberu správnych údajov, navyše RRSa a SPMS tvoria kontinuum a hranica medzi nimi je stále nejasná. V hodnotení SP formy sa využíva okrem EDSS kompozitné skóre súboru troch testov pod názvom MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), v ktorom sa hodnotia kognitívne funkcie, chôdza a hybnosť horných končatín (Lublin et al., 2016), z laboratórnych biomarkerov je to faktor aktivácie B-buniek, CXCL13, neurofilamenty (Chataway et al., 2014), OCT a hrúbka vrstvy nervových vlákien sietnice optickou koherentnou topografiou (Martinez-Lapiscina et al., 2016). Analýzy magnetickej rezonancie ukázali, že u pacientov s SP formou SM nie je korelácia medzi celkovým objemom lézií na sekvencii FLAIR a disabilityou (EDSS), rovnako nekoreluje objem tzv. black holes (T1 hypointenzívnych lézií) na MR a EDSS. Nárast atrofie mozgu koreluje s klinickým stavom, pričom atrofia mozgu je rýchlejšia u pacientov s SP formou oproti pacientom s RR formou. Meranie atrofie mozgu sa javí ako užitočná metóda stanovenia prechodu RR do SP formy ochorenia (Masek et al., 2008). Longitudinálne sledovanie atrofie mozgu ukázalo, že atrofia sivej hmoty mozgu je pri SPSM 14-krát rýchlejšia oproti zdravým osobám, kým atrofia bielej hmoty je 3-krát rýchlejšia. Atrofia sivej hmoty koreluje s disabilityou (Fisher et al., 2008).

Liečba

U pacientov s SPSM bolo uskutočnených 34 randomizovaných klinických štúdií s 21 rôznymi molekulami, z nich iba 38 % dosiahlo primárny koncový cieľ.

V roku 1998 bol pri SPSM preukázaný efekt interferónu beta-1b, podobné výsledky priniesla klinická štúdia v Severnej Amerike (Panitch et al., 2004). Hoci sa nepreukázalo oddialenie času do potvrdennej progresie disability, účinnosť bola preukázaná v redukcii relapsov a v nálezoch na MR mozgu. Glatiramer acetát nepreukázal významný efekt pri SPSM (La Mantia et al., 2010). Štúdia ASCEND s natalizumabom nepreukázala pri SPSM efekt v redukcii progresie disability, ale došlo k redukcii progresie zneschopenia horných končatín (Kapoor et al., 2018).

Mitoxantrón je jediný liek schválený FDA v USA pre SPSM, efekt bol sa preukázal v redukcii progresie disability. Liečba mitoxantrónom má mnohé riziká: kardiotoxicitu, kumulatívnu dávku 140 mg, stratu vlasov, amenoreu, riziko neplodnosti a vzniku malignity (Buttmann et al., 2016). Azatioprin u pacientov s SPSM nevedol k redukcii progresie disability, podobne aj použitie cyklosporínu. Podávanie metotrexátu ukázalo v štúdiách (Gray et al., 2004) efekt v redukcii progresie postihnutia a javí sa ako terapeutická alternatíva u pacientov so sprievodnými reumatologickými poruchami. Cyklofosamid v klinických štúdiách nepreukázal významnú zmenu v progresii postihnutia (La Mantia et al., 2007), v štúdií PROMESS (Brochet et al., 2017) sa porovnaním s intravenóznym metylprednizolónom efekt potvrdil, avšak s nízkym profilom znášanlivosti. Tento liek má riziko nefrotoxicity, neplodnosti a vzniku malignít.

V štúdií s kladribínom sa nepreukázal klinický efekt na zlepšenie progresie, ale došlo k významnému zníženiu aktivity na MR nálezoch (Rice et al., 2000). Rituximab pri SPSM efekt nepreukázal (Komori et al., 2016). Podávanie alemtuzumabu nepreukázalo spomalenie progresie postihnutia, podobne ako štúdie s intravenóznym imunoglobulínom (Pöhlau et al., 2007).

Simvastatin preukázal v štúdií MS-STAT spomalenie atrofizácie mozgu (Chataway et al., 2014). Lamotrigín nevykazoval pri SPSM žiadny prínos (Kapoor et al., 2010). Masitinib preukázal v malom súbore 35 pacientov s PPSM a SPSM zníženie skóre v MSFC a stabilizáciu v EDSS (Vermersch et al., 2012). Ďalšie preparáty skúšané pri SPSM sú biotín (aktivátor acetylkoenzýmu A karboxylázy), ibudilast (inhibitor migrácie makrofágov), opinikumab (anti-LINGO1 protilátka) a klemastín fumarát (antihistaminikum).

Spomedzi liekov zo skupiny DMT sa ako najslubnejší javí siponimod. Výsledky klinickej

štúdie EXPAND s liekom siponimod pri SPSM (Kappos et al., 2018) ukázali oddialenie progresie zneschopnenia hodnotenej v intervale 3 aj 6 mesiacov.

Záver

Cieľom liečby SMSM je spomalenie progresie disability. Nové efektívne lieky s týmto

potenciálom u pacientov so sekundárne progresívnou formou SM priniesli pre neurológov v klinickej praxi potrebu čo najskoršieho a presného stanovenia konverzie ochorenia do sekundárne progresívnej formy, k čomu prispievajú časté kontroly pacienta, dokumentovanie zneschopnenia počas každej návštevy a pravidelné hodnotenie pomocou magne-

tickej rezonancie. Podľa indikácie v SmPC a podľa platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike sa môže u pacientov s SP formou SM indikovať liečba interferónom beta-1a a interferónom beta-1b. S príchodom nových liekov efektívnych pri SP forme SM sa otvárajú nové možnosti liečby tejto formy ochorenia.

LITERATÚRA

1. Brochet B, Deloire MS, Perez P, Loock T, Baschet L, Debouverie M, Pittion S, Ouallet JC, Clavelou P, de Sèze J, Collongues N, Vermersch P, Zéphir H, Castelnovo G, Labauge P, Lebrun C, Cohen M, Ruet A; PROMESS study investigators. Double-blind controlled randomized trial of cyclophosphamide versus methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017;12:e0168834.
2. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U, Toyka KV. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: A retrospective cohort study. *Neurology* 2016; 86: 2203–7.
3. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008; 64(3): 255–65.
4. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD003208.
5. Harrison DM, Roy S, Oh J, Izbudak I, Pham D, Courtney S, Caffo B, Jones CK, van Zijl P, Calabresi PA. Association of cortical lesion burden on 7-T magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015; 72(9): 1004–12.
6. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, Mac Manus D, Hunter K, Anderson V, Bangham CR, Clegg S, Nielsen C, Fox NC, Wilkie D, Nicholas JM, Calder VL, Greenwood J, Frost C, Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 2213–21.
7. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Oreja-Guevara C, Boz C, Pucci E, Bergamaschi R, Lechner-Scott T, Alroughani R, Van Pesch V, Iuliano G, Fernandez-Bolaños R, Ramo C, Terzi M, Slee M, Spitaleri D, Verheul F, Cristiano E, Sánchez-Menoyo JL, Fiol M, Gray O, Cabrera-Gomez JA, Barnett M, Butzkueven H. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3287–98.
8. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová E, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open label extension. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 405–15.
9. Kapoor R, Furby J, Hayton T, Smith KJ, Altmann DR, Brenner R, Chataway J, Hughes RA, Miller DH. Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 681–8.
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BA, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
11. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. Relapse-associated worsening and progression inde-

pendent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis in the phase III OPERA I and OPERA II studies. *ECTRIMS* 2018. Berlin, P 547.

12. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20: 1654–7.
13. Komori M, Lin YC, Cortese I, Blake A, Ohayon J, Cherup J, Maric D, Kosa P, Wu T, Bielekova B. Insufficient disease inhibition by intrathecal rituximab in progressive multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016; 3:166–79.
14. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1): CD002819.
15. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5): CD004678.
16. Lim CK, Bilgin A, Lovejoy DB, Tan V, Bustamante S, Taylor BV, Bessede A, Brew BJ, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep*. 2017; 7: 41473.
17. Lorschneider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granello F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Pia Amato M, McCombe P, Vucic S, Luis Sánchez Menoyo J, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olasoaga J, Laura Saladino M, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T, behalf of the MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395–405.
18. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieser BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
20. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BA, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, Kappos L; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–84.
21. Lugaresi A, Caporale C, Farina D, Marzoli F, Bonanni L, Muraro PA, De Luca G, Iarlori C, Gambi D. Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001; 22: 209–10.
22. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Pucillo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early

onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(4): 1089–104.

23. Medin Jennie. Time to, and rate of secondary progression in patients with MS. <http://www.onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017>.
24. Masek M, Vaneckova M, Krasensky J, Danes J, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z. Secondary-progressive form of multiple sclerosis: MRI changes versus clinical status. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(4): 461–6.
25. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preinergerova JL, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Pablo LE, Guerrieri S, Gonzalez I, Outterryck O, Mueller AK, Albrecht P, Chan W, Lukas S, Balk LJ, Fraser C, Frederiksen JL, Resto J, Frohman T, Cordano C, Zubizarreta I, Andorra M, Sanchez-Dalmau B, Saiz A, Bermel R, Klistorner A, Petzold A, Schippling S, Costello F, Aktas O, Vermersch P, Oreja-Guevara C, Comi G, Leocani L, Garcia-Martin E, Paul F, Havrdova E, Frohman E, Balcer LJ, Green AJ, Calabresi PA, Villoslada P; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 574–84.
26. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63(10): 1788–95.
27. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Spath P, Andersen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: A randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007; 13: 1107–17.
28. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group. *Neurology* 2000; 54: 1145–55.
29. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 67–75.
30. Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Lugaresi A, Grammond P. Defining secondary progressive multiple sclerosis: is it possible to diagnose early? *Mult Scler J*. 2013; 19(Suppl 11): 38.
31. Tremlett H, Zhao Y and Devonshire V. Natural history of secondary – progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 314–24.
32. Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, Zéphir H, Clavelou P, Vongsouthi C, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: A randomized pilot study. *BMC Neurol*. 2012; 12: 36.
33. von Wyl V, Benkert P, Lorscheider J, Hänni P, Lienert P, Décard B, Kuhle J, Derfuss T, Kappos L, Yaldizli Ö. Progression independent of relapse activity (PIRA) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on first-line immunomodulatory treatment with fingolimod vs. platform injectables. *ECTRIMS*, 2019; 279111; P751.
34. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018; 174(6): 358–363.
35. <https://www.health.gov.sk>