



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....	5
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....	6
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ .....	7
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (ΠΣ) .....	7
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	8
ΧΡΗΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ .....	10
• ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ ΜΟΡΦΕΣ .....	10
• ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (RIS) .....	10
• ΚΛΙΝΙΚΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (CIS) .....	10
• ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΔΙΑΛΕΠΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ .....	11
• ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ .....	15
• ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ .....	16
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	16

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

**Γρηγοριάδης Νικόλαος (Συντονιστής)**, Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ. ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ

**Βουμβουράκης Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

**Ηλιόπουλος Ιωάννης**, Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.

**Κυλινθηρέας Κωνσταντίνος**, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

**Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης**, Καθηγητής Νευρολογίας Παν/μίου Πατρών

**Πελίδου Ερριέττα – Συγκλητή**, Επικ. Καθηγήτρια Παν/μίου Ιωαννίνων

**Χατζηγεωργίου Γεώργιος**, Καθηγητής Νευρολογίας, Παν/μίου Θεσσαλίας

(Για την Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας, ΕΛΛΑΝΑ)

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

**Θηραίος Ελευθέριος**. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα**, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης**. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**

**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

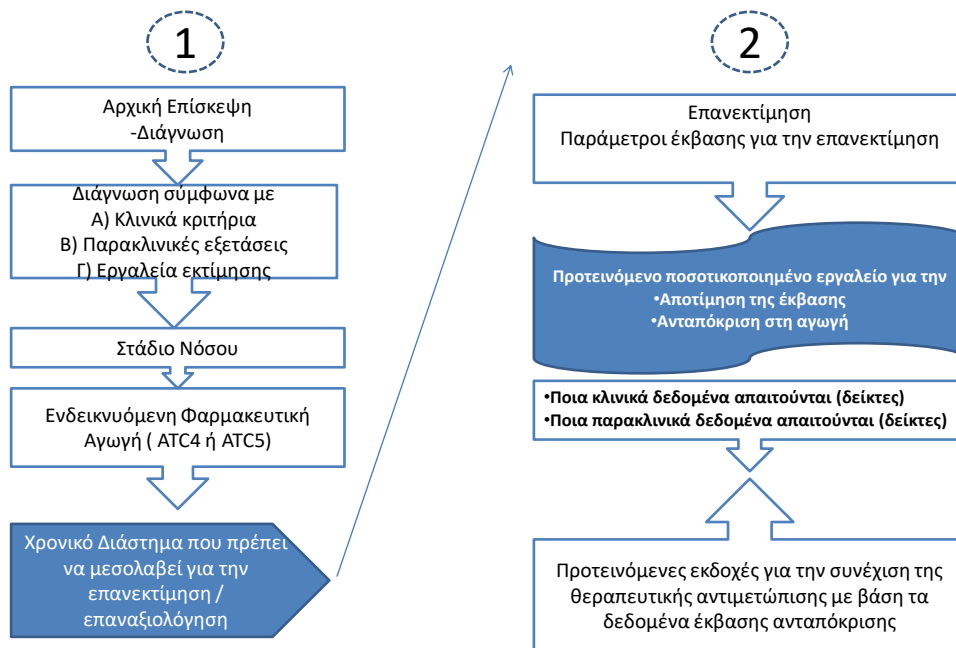
Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί ένα χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα του ΚΝΣ με ποικιλία νευρολογικών εκδηλώσεων που προσβάλλει άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας λόγω της χρονιότητας του και κυρίως λόγω της αναπηρίας που επιφέρει. Παρόλο που φαινοτυπικά ταξινομείται σε κλινικές μορφές όπως Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα, δευτεροπαθώς και πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ, η υποκείμενη παθολογία αποτελεί ένα ακόμη πιο πολύπλοκο φαινόμενο καθώς υπάρχουν και αρκετά κοινά στοιχεία μεταξύ των μορφών της νόσου με κυριότερο από όλα τη νευροεκφύλιση και την πρόκληση αναπηρίας σε βάθος χρόνου. Οι κλινικές εκδηλώσεις και η εξέλιξη της ασθένειας μπορούν να διαφέρουν σε κάθε ασθενή και ο χειρισμός της νόσου εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα αλλά και το προφίλ του κάθε ασθενούς. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί ραγδαίες εξελίξεις στη διάγνωση αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΣ και, ως συνέπεια, η θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMTs) δίνει πολλαπλές, αλλά ταυτόχρονα πολύπλοκες επιλογές λόγω των σύνθετων μηχανισμών δράσης τους, των απαιτούμενων γνώσεων για την ορθή χρήση τους και του διαφορετικού λόγου οφέλους/κινδύνου σε κάθε ένα ασθενή. Σε αυτό το πλαίσιο, στο παρόν κείμενο διατυπώνονται οι συστάσεις της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛΑΝΑ, [www.helani.gr](http://www.helani.gr)) για την ορθή χρήση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων της ΠΣ στην Ελλάδα. Για τη δημιουργία αυτών των συστάσεων έγινε διερεύνηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και συμμετείχαν ειδικοί στο πεδίο της Νευροανοσολογίας από την Ελληνική επιστημονική κοινότητα. Οι συστάσεις αυτές έχουν συζητηθεί εκτενώς σε ικανό αριθμό επιστημονικών συναντήσεων της ευρύτερης νευρολογικής κοινότητας στην Ελλάδα και το εξωτερικό τον τελευταίο χρόνο. Ελήφθησαν υπόψιν όλες οι παρατηρήσεις και τα σχόλια που σημειώθηκαν κατά καιρούς ώστε να τύχουν της μεγαλύτερης δυνατής αποδοχής στη βάση επικαιροποιημένων επιστημονικών δεδομένων.

Νικόλαος Χ. Γρηγοριάδης

Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

## ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

### ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (ΠΣ)

Η ΕΛΛΑΔΑ θεωρεί πως η ορθή παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με τη νόσο, προϋποθέτει και χαρακτηρίζεται από τις παρακάτω βασικές αρχές:

1. Η βέλτιστη φροντίδα του ασθενούς αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο της θεραπείας. Η λήψη απόφασης θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από συζήτηση μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του ασθενούς και αφού προηγηθεί η ενημέρωσή του για τους στόχους, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους κάθε θεραπευτικής επιλογής.
2. Οι νευρολόγοι αποτελούν την ειδικότητα που πρέπει να χειρίζονται τα θεραπευτικά σχήματα της ΠΣ. Βασική προϋπόθεση είναι η επαρκής εκπαίδευσή τους στη νόσο και στις θεραπείες και η συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την ολοκληρωμένη προσέγγιση και αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της συγκεκριμένης νευρολογικής νόσου.
3. Η ΠΣ αποτελεί μια νόσο με υψηλό φορτίο επιβάρυνσης σε ατομικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη θεραπευτικής απόφασης.
4. Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στην έλεγχο και την αποτροπή περαιτέρω βλάβης, υπό την έννοια της προστασίας των νευρικών κυττάρων και νευραξόνων από περαιτέρω καταστροφή, και την επιδιόρθωση των βλαβών που έχουν επέλθει ως συνέπεια της νόσου, όποτε και όταν είναι αυτό εφικτό (Freedman 2011).
5. Ως βέλτιστη θεραπευτική επιλογή χαρακτηρίζεται αυτή που:
  - i. Προλαμβάνει την πρόοδο της αναπηρίας
  - ii. Μειώνει στο μέγιστο δυνατό βαθμό τον αριθμό των υποτροπών
  - iii. Βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς

Παραδοσιακά η εκτίμηση του φορτίου της νόσου γίνεται με συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια (υποτροπές και επιδείνωση κινητικής αναπηρίας), καθώς και τον απεικονιστικό έλεγχο (MRI, T1 και T2 ακολουθίες). Άλλοι παράμετροι όπως η εγκεφαλική ατροφία, η επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας, η κόπωση, η επίδραση στην ποιότητα της ζωής, στο επαγγελματικό και κοινωνικό status έχουν αρχίσει να μελετώνται στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και, τουλάχιστο κάποιες από αυτές, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην καθημερινή κλινική πρακτική του θεράποντος νευρολόγου. Είναι δεδομένο πως η φαινομενική ύφεση συνοδεύεται από υποκλινική δραστηριότητα της νόσου στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων και οι εξελίξεις στην απεικόνιση και εργαστηριακή διάγνωση αυτής της υποκλινικής δραστηριότητας θα διαμορφώσουν ανάλογα και τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στο άμεσο μέλλον.

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα ανανεωμένα κριτήρια Mc Donald αποτελούν ένα αξιόπιστο σύστημα διάγνωσης της νόσου (Thomson A.J, 2018). Παρ' όλα αυτά η ορθή λήψη του ατομικού ιστορικού, η φυσική εξέταση του ασθενούς, η σωστή αξιολόγηση των απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων από νευρολόγους με γνώση και εμπειρία στη νόσο κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην ορθή διαφοροδιάγνωση και εφαρμογή των εν λόγω κριτηρίων. Οι αλλαγές από την προηγούμενη έκδοση είναι η προσθήκη των ακόλουθων κριτηρίων στη διάγνωση της επιβεβαιωμένης ΠΣ: α) Ολιγοκλωνικές ζώνες IgG στο ΕΝΥ, β) συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές βλάβες ανεξάρτητα από το κλινικό σύνδρομο και γ) φλοιώδεις βλάβες (όταν ανιχνεύονται με εξελιγμένες μεθόδους μαγνητικής απεικόνισης), βλ. Εικόνα 1.

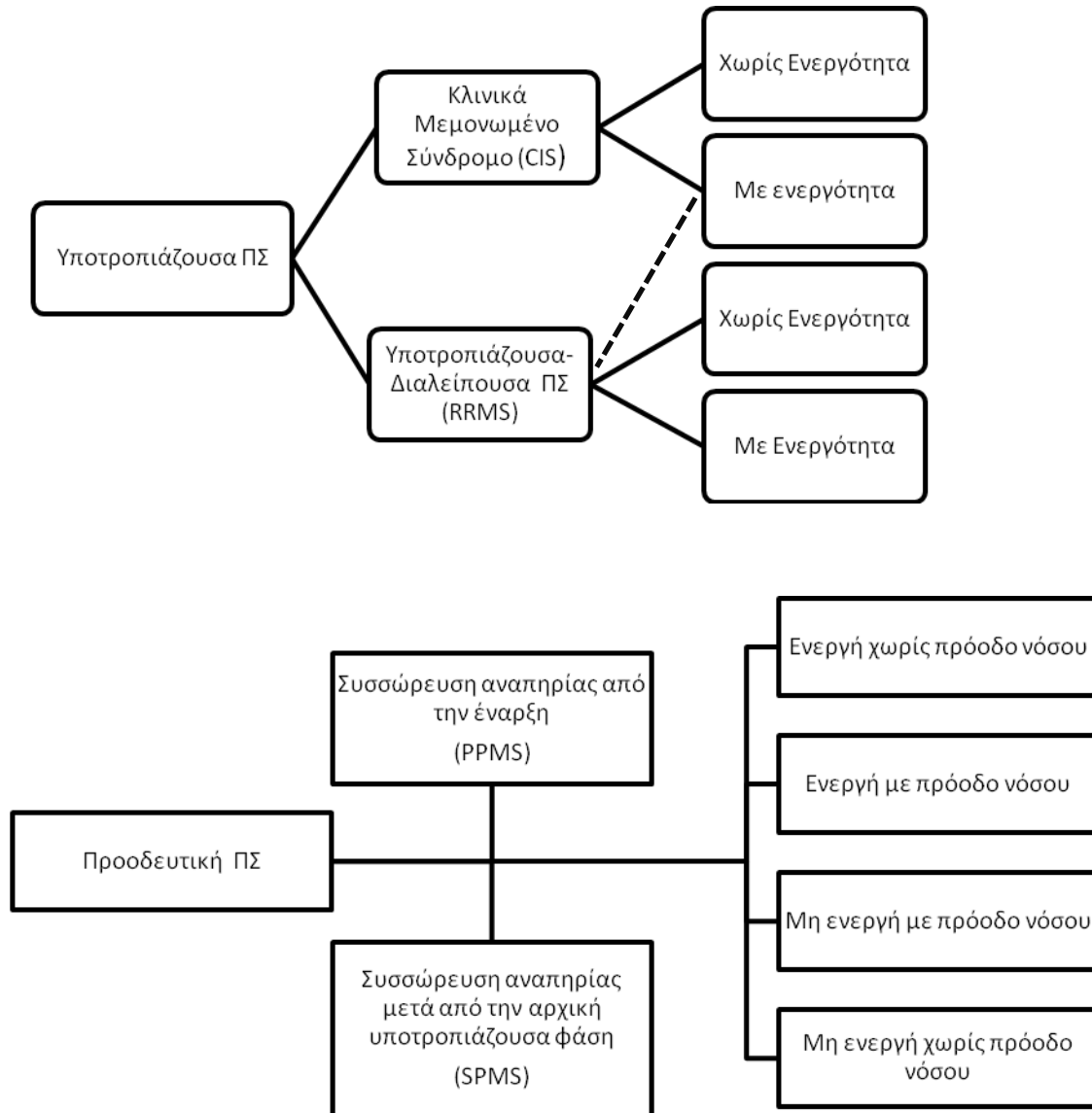
**Εικόνα 1.** McDonald κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ, έκδοση 2017

	Αριθμός εστιών με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα	Επιπρόσθετα ευρήματα που απαιτούνται για τη διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	≥ 2	Κανένα
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	1 (και επιπρόσθετα ένα αδιαμφισβήτητο κλινικό συμβάν στο παρελθόν που συνοδεύεται με απεικονιστική βλάβη σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ)	Κανένα
≥ 2 κλινικά σύνδρομα	1	Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία)
1 κλινικό σύνδρομο	≥2	Διασπορά στο χρόνο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ΕΝΥ)
1 κλινικό σύνδρομο	1	Διασπορά στο χώρο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο που αφορά διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία) <b>ΚΑΙ</b> Διασπορά στο χρόνο (επιπλέον κλινικό σύνδρομο ή ευρήματα στη Μαγνητική Τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ΕΝΥ)



Επιπρόσθετα και παράλληλα με τα παραπάνω κριτήρια, η ταξινόμηση των κλινικών μορφών της νόσου έχει τροποποιηθεί και λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τον κλινικό φαινότυπο (υποτροπές vs αναπηρία), αλλά επιπλέον την κλινική και υποκλινική ενεργότητα. Η υποκλινική δραστηριότητα ως απεικονιστικό εύρημα θεωρείται κριτήριο ενεργούς νόσου που επηρεάζει την εξέλιξή της (Lublin, 2013). Υπό αυτό το πρίσμα οι κλινικές μορφές της νόσου χαρακτηρίζονται υποτροπιάζουσες ή προοδευτικές, και αυτές με τη σειρά τους διαχωρίζονται σε ενεργείς ή μη (Εικόνα 2).

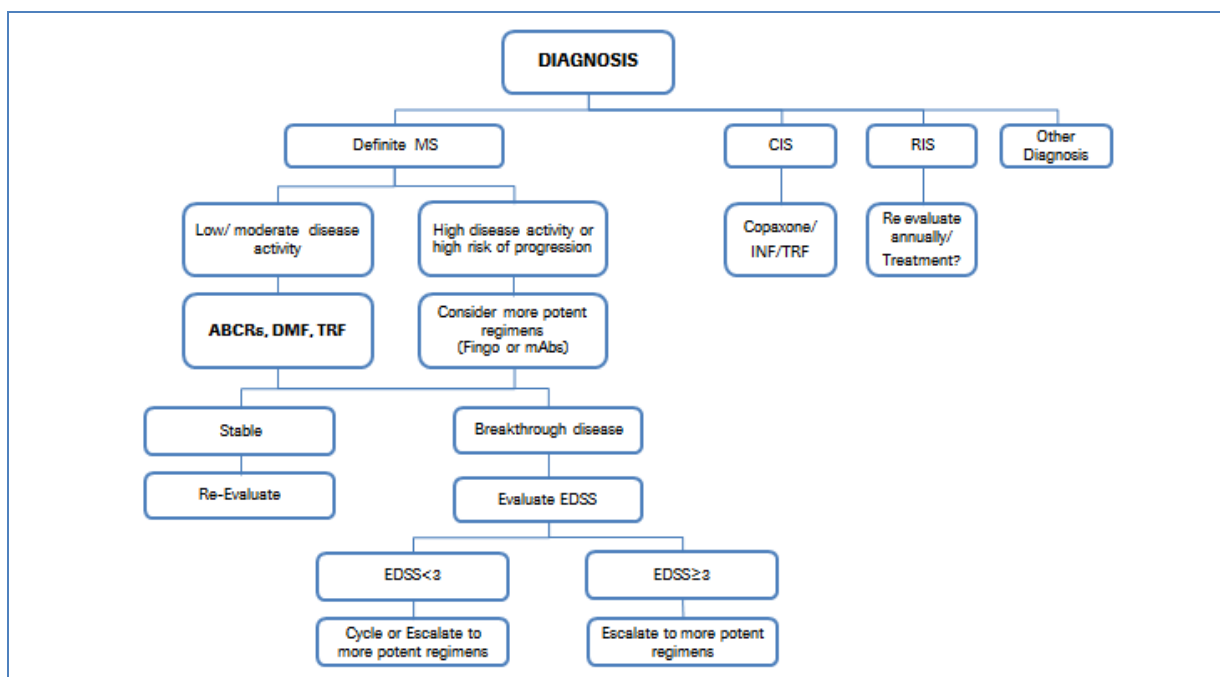
**Εικόνα 2** .Ταξινόμηση κλινικών μορφών Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Lublin, 2013)



## ΧΡΗΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ

### • Υποτροπιάζουσες Μορφές

Ο αλγόριθμος χρήσης των DMTs στις Υποτροπιάζουσες μορφές της ΠΣ αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα:



### • Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (RIS)

Το Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν ανήκει στο φάσμα των κλινικών μορφών της ΠΣ, όμως η ΕΛΛΑΝΑ θεώρησε πως πρέπει να αναφερθεί και να συμπεριληφθεί στις συγκεκριμένες οδηγίες. Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης του συγκεκριμένου συνδρόμου (Okuda D.T, 2009), η σύσταση είναι η συστηματική παρακολούθηση και όχι η χορήγηση DMTs, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν το όφελος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του συγκεκριμένου συνδρόμου. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς όπως ηλικία, αρσενικό φύλο, παρουσία βλαβών στην αυχενική ή θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Okuda D.T, 2014). Ο απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί σύντομα στην αρχή –μετά από 3 ή 6 μήνες- και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες (Rovira A, 2015).

### • Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (CIS)

Στόχος της θεραπείας στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο αποτελεί η καθυστέρηση εκδήλωσης επιβεβαιωμένης ΠΣ. Οι θεράποντες νευρολόγοι θα πρέπει να συζητούν και να

ενημερώνουν τους ασθενείς για τα οφέλη και τους κινδύνους της χρήσης DMT στο CIS και να συστήνουν θεραπεία αν το κλινικό συμβάν θέτει ισχυρά την υποψία ΠΣ και επιπλέον: α) αυξημένη πιθανότητα επαναλαμβανόμενων επεισοδίων στην MRI, πχ εμφάνιση ασυμπτωματικών απομυελινωτικών βλαβών (Miller DH, 2008) , ή β) εντόπιση ολιγοκλωνικών δεσμών στο ENY (Tintore M, 2008)

Στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία για το CIS, η ιντερφερόνες (Comi G 2001, Jacobs L 2000, Kappos L 2006) και το Glatiramer acetate (Comi G, 2009) αποτελούν τους παράγοντες εκλογής.

Επιπλέον , υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας του Teriflunomide στο CIS και η χρήση της μπορεί να υποστηριχθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (Miller AE, 2014).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και το βέλτιστο διάστημα επανελέγχου με απεικόνιση είναι αρχικά στους 3- 6 μήνες. Αν δεν προκύπτουν αλλαγές στη MRI, ο επόμενος έλεγχος μπορεί να προγραμματιστεί μετά από 6-12 μήνες (Rovira A, 2015).

### • Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στη θεραπευτική της Υποτροπιάζουσας -Διαλείπουσας ΠΣ (RRMS). Υπάρχει πια πληθώρα εναλλακτικών που διαφοροποιούνται στο μηχανισμό δράσης τους, στη μέθοδο χορήγησής του και στο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Εικόνα 3). Ο διαχωρισμός τους σε αγωγές πρώτης ή δεύτερης γραμμής δεν είναι δόκιμος καθώς δεν αντικατοπτρίζει την προσωποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου και θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι διαθέσιμες θεραπείες στην RRMS είτε πρόκειται για ανοσορρυθμιστικούς είτε για ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τις ακόλουθες αρχές, λαμβάνοντας υπόψη όμως και τις εγκεκριμένες ενδείξεις από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων:

1. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τις συννοσηρότητες
2. Την ενεργότητα / σοβαρότητα της νόσου
3. Το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων
4. Την ευκολία πρόσβασης στο φάρμακο

### Εικόνα 3. Εγκεκριμένες θεραπείες για την RRMS στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Θεραπείες	Ηλεκτρονική διεύθυνση Ευρωπαϊκής Έγκρισης του EMA
Interferon beta-1a IM	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h033.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h033.htm</a>
Teriflunomide	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm</a>
Peg-INF beta-1a	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h934.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h934.htm</a>
Glatiramer Acetate	<a href="http://erx.gr/p/z/?type=spc&amp;bcode=2802525702012">http://erx.gr/p/z/?type=spc&amp;bcode=2802525702012</a>
Interferon beta-1b	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h454.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h454.htm</a> <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h003.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h003.htm</a>

Interferon beta-1a SC	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h063.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h063.htm</a>
Dimethyl fumarate	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h837.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h837.htm</a>
Teriflunomide	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm</a>
Fingolimod	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h677.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h677.htm</a>
Natalizumab	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h346.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h346.htm</a>
Alemtuzumab	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h869.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h869.htm</a>
Cladribine	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1212.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1212.htm</a>
Ocrelizumab	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1231.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1231.htm</a>

*Σημείωση: Το Daclizumab αν και έλαβε έγκριση από τον EMA δεν περιλαμβάνεται στις συστάσεις λόγω της απόσυρσής του από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.*

#### **Εκτίμηση ασθενούς και συστάσεις για έναρξη θεραπείας**

Κατά την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με RRMS πρέπει να εκτιμώνται και να αξιολογούνται προγνωστικοί παράγοντες που υποδεικνύουν αυξημένη δραστηριότητα νόσου ή αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Ο αυξημένος ρυθμός υποτροπών ( $\geq 2$  υποτροπές σε ένα έτος) ειδικά όταν συνοδεύονται από αυξημένο φορτίο νόσου στη μαγνητική απεικόνιση, μπορεί να υποδείξει ένα πληθυσμό με δυσμενή πρόγνωση σε σχέση με την εξέλιξη των υποτροπών και τη συσσώρευση αναπηρίας στην πορεία της νόσου (Giovannoni 2017, Scalfari 2010, Scalfari 2016)

Πέρα από το ρυθμό υποτροπών κατά τη διάγνωση, οι ακόλουθοι παράγοντες θεωρείται πως σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση (Freedman 2013):

- i. Βαρύτητα επεισοδίων
  - a.  $>1$  μέτρια ή σοβαρή υποτροπή (ειδικά σε προσβολή κινητικών νευρώνων/παρεγκεφαλίδας/στελέχους)
  - b. Νοσηλεία/ χορήγηση κορτικοειδών
  - c. Σημαντική επιβάρυνση των καθημερινών δραστηριοτήτων
  - d. Συμμετοχή  $> 1$  λειτουργικού συστήματος
- ii. Μερική αποκατάσταση μετά την υποτροπή
- iii. Ευρήματα στην απεικόνιση με MRI
  - a.  $>2$  GD+ ή νέες T2 εστίες ή  $>2$  υπόπυκνες T1 εστίες
  - b.  $>2$  μυελικές εστίες
  - c. Εγκεφαλική ατροφία (όποτε είναι δυνατή η μέτρηση)
  - d. Ηλικία  $>40$  έτη
  - e. Άρσενικό φύλο

Στους ασθενείς με **επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες ή με νόσο υψηλής ενεργότητας**, συνιστάται η έναρξη αγωγής με Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab έναντι των παραγόντων με χαμηλότερη

αποτελεσματικότητα.(Belachew 2011, Giovannoni 2016, Cree 2014, Hauser 2016, Kalincik 2017).

Οι ασθενείς **χωρίς τους παραπάνω προγνωστικούς παράγοντες και/ ή χωρίς υψηλή ενεργότητα νόσου**, συνιστάται να λαμβάνουν θεραπεία με Interferons, Glatiramer Acetate, Teriflunomide ή Dimethyl Fumarate (Ziemssen 2016).

Κατά την επιλογή μεταξύ παραγόντων με παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας/κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά και οι προτιμήσεις του ασθενούς, αλλά ταυτόχρονα και η μέθοδος χορήγησης και το πλάνο παρακολούθησης κάθε παράγοντα, με σκοπό την επίτευξη της μέγιστης δυνατής συμμετοχής/ συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Η κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτιμά την αποτελεσματικότητα, αλλά επίσης την ασφάλεια και την ανοχή του ασθενούς στο συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Συνεπώς θα πρέπει να συλλέγονται κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα, να εκτιμάται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή ,να καταγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να συζητούνται θέματα δυσανεξίας/ανοχής που μπορεί να σχετίζονται με το φάρμακο ή τη μέθοδο χορήγησής του.

Ένας ασθενής σε σταθερή κατάσταση συστήνεται να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες. Τα μεσοδιαστήματα επανάληψης της MRI καθορίζονται από την κλινική πορεία της νόσου:

- a. Οι ασθενείς με χαμηλή/μέτρια δραστηριότητα νόσου μπορούν να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε έτος (Wattjes 2015, Traboulsee 2016).
- b. Οι ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα νόσου ή με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και εξέλιξης της αναπηρίας θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την MRI κάθε 6μηνο τουλάχιστο τα πρώτα χρόνια μετά από την έναρξη ή αλλαγή θεραπείας (Traboulsee 2016)
- c. Οι ασθενείς με υποκλινική δραστηριότητα νόσου (απεικονιστικά ευρήματα ενεργότητας χωρίς κλινική επιδείνωση) θα πρέπει να επαναλαμβάνουν τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI ανά 3-6 μήνες.

### ***Εκτίμηση ασθενούς υπό θεραπεία και συστάσεις τροποποίησης θεραπευτικού σχήματος***

Οι ασθενείς με σταθερή νόσο υπό θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά κάθε εξάμηνο και ο απεικονιστικός έλεγχος να επαναλαμβάνεται στα μεσοδιαστήματα που περιγράφονται στην προηγούμενη παράγραφο.

Ο ορισμός της αποτυχίας της θεραπείας αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κεφάλαιο της παρακολούθησης του ασθενούς, που απασχολεί τη διεθνή κοινότητα και δεν υπάρχει ενιαία προσέγγιση από τη θεραπευτική κοινότητα.

Η Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας θεωρεί πως η υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με DMT μπορεί να οριστεί ως:

- Κλινικά σημαντική επιδείνωση του EDSS ( 1 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν <5.5 ή 0.5 βαθμός αν το baseline EDSS ήταν >5.5)

ή

- Σταθερός ή αυξημένος ρυθμός υποτροπών ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία **και/ή**  $\geq 3$  νέες ή διογκωμένες εστίες στην T2 ακολουθία ή  $\geq 1$  Gd+ εστία στην MRI (Rudick 2004, Prosperini 2014, Rio 2017).

Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που να υποστηρίζουν την αξία της MRI στην πρόγνωση της υποβέλτιστης ανταπόκρισης σε σχήματα ιντερφερόνης και, με νεότερη βιβλιογραφία, και σε άλλους παράγοντες (Prosperini 2009, Prosperini 2014, Boster 2015, Repovic 2015, Sormani 2013, Sormani 2016). Σε γενικές γραμμές όμως θα πρέπει να σημειωθεί πως η υποκλινική δραστηριότητα, όπως αναδεικνύεται στη μαγνητική τομογραφία δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο αποτυχίας θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση απομονωμένης ακτινολογικής δραστηριότητας, ο θεράπων νευρολόγος θα πρέπει να αξιολογήσει τα χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη την ποσότητα και την τοπογραφία των βλαβών να φτάσει στη βέλτιστη θεραπευτική απόφαση (Galassi 2016).

- Το επίπεδο του EDSS ως κριτήριο θεραπευτικής απόφασης

Απώτερος στόχος της θεραπείας στην RRMS αποτελεί η πρόληψη ή η καθυστέρηση της αναπηρίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και το λόγο οφέλους/ρίσκου κάθε παράγοντα, η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του επιπέδου αναπηρίας σε όσο το δυνατό χαμηλότερο επίπεδο κατά EDSS. Ένα σημαντικό σημείο στην κλίμακα EDSS που μπορεί να καθορίσει την πορεία της νόσου είναι το EDSS=3, για το οποίο υπάρχει επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση:

- a. Στην πορεία της νόσου ο ρυθμός προόδου της αναπηρίας μέχρι το επίπεδο EDSS 3 είναι αυτός που διαφοροποιεί την πρόγνωση και αυτός ο οποίος επηρεάζεται κυρίως από τη θεραπευτική παρέμβαση (Leray 2010, Wiendl 2015).
- b. Η επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και άλλα σημαντικά συμπτώματα της νόσου, όπως η κόπωση, εμφανίζονται ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS (Kobelt 2017). Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών συνοδεύεται από μια παράλληλη επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των φροντιστών τους, μεγεθύνοντας το κοινωνικό φορτίο της νόσου (Patti 2007)
- c. Πρόσφατα στοιχεία από την Ελλάδα έχουν αποδείξει ότι η υπέρβαση του EDSS 3 επιβαρύνει δυσανάλογα τα κόστη της νόσου για τον ασθενή και το σύστημα υγείας με κυριότερη παράμετρο την αύξηση του μη φαρμακευτικού κόστους- νοσηλείες, επισκέψεις σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας, προμήθεια ιατρικών βοηθημάτων κλπ, μεγάλο μέρος των οποίων καλύπτεται από ίδιες πληρωμές των ασθενών (Yfantopoulos 2015)

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, κάθε σταθερή και επιβεβαιωμένη αύξηση του επιπέδου αναπηρίας ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα EDSS **δεν είναι αποδεκτή** και η πρόοδος του EDSS  $\geq 3$  **πρέπει να προλαμβάνεται**. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παραμονή του ασθενούς σε θεραπευτικά σχήματα χαμηλής/μέτριας αποτελεσματικότητας μπορεί να επιφέρει μη αντιστρεπτές επιπτώσεις στη μακροχρόνια πρόγνωση της νόσου (Vasconcelos 2016).

- Συστάσεις για την τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής στην RRMS

- a. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide) **και EDDS < 3**, η επόμενη θεραπευτική επιλογή μπορεί να περιλαμβάνει την εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab) ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού για τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της νόσου. Υπάρχει πληθώρα επιστημονικών δεδομένων που υποστηρίζουν την έγκαιρη αλλαγή θεραπείας σε πιο αποτελεσματικούς παράγοντες ακόμη και σε χαμηλό επίπεδο αναπηρίας (Coles 2011, Arius 2014, Butzkueven 2014, Merkel 2016, Karpos 2017). Στις ειδικές περιπτώσεις που η αποτυχία της θεραπείας οφείλεται σε λόγους τοξικότητας/συμμόρφωσης, συνιστάται η αλλαγή σε άλλη θεραπεία βάσης με διαφορετικό προφίλ ασφάλειας ή/και οδό χορήγησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση του ασθενούς (κάθε 3-6 μήνες)
- b. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα υπό αγωγή με θεραπεία βάσης (interferons, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, teriflunomide) **και EDDS ≥ 3**, η σύσταση της ΕΛΛΑΝΑ είναι η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με παράγοντες υψηλότερης αποτελεσματικότητας (Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine ή Ocrelizumab)
- c. Σε ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση σε παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας, η αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει άλλο παράγοντα υψηλής αποτελεσματικότητας.
- d. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το χειρισμό ασθενών υπό αγωγή που εμφανίζουν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα πλήρη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση. Χρειάζεται λοιπόν μακροχρόνια εμπειρία και συλλογή στοιχείων καθημερινής κλινικής πρακτικής για να απαντηθεί το ερώτημα της από-εντατικοποίησης του θεραπευτικού σχήματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.

### • Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η μετάβαση της νόσου σε προοδευτικό στάδιο δεν μπορεί να προβλεφθεί και εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή. Τα επιδημιολογικά στοιχεία αποδεικνύουν ωστόσο πως η χρήση των DMTs στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ έχει επιφέρει χρονική καθυστέρηση στη μετάπτωση της νόσου σε SPMS (Bruce 2016). Η επιδείνωση της αναπηρίας ανεξάρτητα από τις υποτροπές και η επίδραση των υφιστάμενων θεραπειών σε αυτή, αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο αυτής της μορφής της νόσου (Karpos 2017a, Karpos 2017b).

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα αφορούν κυρίως τη χρήση ιντερφερόνης, όπου η χρήση της έχει επιδείξει μείωση στις υποτροπές και στα απεικονιστικά στοιχεία φλεγμονής, όχι όμως και στη συσσώρευση αναπηρίας (SPECTRIMS study group 2001, Cohen 2010, Panitch 2004)

Η μιτοξαντρόνη μπορεί να έχει ρόλο στη θεραπευτική της SPMS, μόνο όμως μετά την ενδελεχή εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους και ρίσκου για κάθε ασθενή (Hartung 2002).

Μέχρι την ανάπτυξη θεραπευτικών σχημάτων με αποδεδειγμένο όφελος στην SPMS, η σύσταση της ΕΛΛΑΝΑ είναι η συνέχιση της θεραπείας σε κάθε ασθενή που μεταπίπτει σε αυτή τη μορφή της νόσου **και εμφανίζει κλινική ή υποκλινική δραστηριότητα**, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου μιας τέτοιας απόφασης.

## • Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η PPMS αποτελεί την πιο καταστροφική μορφή της νόσου, με τη μεγαλύτερη ακάλυπτη θεραπευτική ανάγκη. Τα διαγνωστικά κριτήρια Mc Donald για αυτή την ομάδα ασθενών είναι:

1. Επιδείνωση της αναπηρίας το τελευταίο έτος χωρίς την παρουσία υποτροπών

### και 2 από τα ακόλουθα

2. Μία ή περισσότερες υπέρπυκνες T2 εστίες, χαρακτηριστικές της ΠΣ σε συγκεκριμένες περιοχές του ΚΝΣ (περικοιλιακές, φλοιώδεις ή παραφλοιώδεις, σκηνιδιακές)
3. Δύο ή περισσότερες T2 υπέρπυκνες εστίες στο νωτιαίο μυελό
4. Παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY

Η μόνη θεραπεία που έχει λάβει μέχρι στιγμής ένδειξη για την Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι το Ocrelizumab, το οποίο ενδείκνυται για ασθενείς με στοιχεία ενεργότητας στον απεικονιστικό έλεγχο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arius M. et al. Fingolimod Therapy in Early Multiple Sclerosis: An Efficacy Analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS Studies by Time Since First Symptom. *CNS Neurosci Ther.* 2014 May;20(5):446–451.
2. Belachew S, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Feb;18(2):240-5.
3. Boster A., et al. Disease activity in the first year predicts longer-term clinical outcomes in the pooled population of the phase III FREEDOMS and FREEDOMS II studies. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.239.
4. Butzkueven H. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–1197.
5. Cohen JA. et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):679-87.
6. Coles AJ. et al. Alemtuzumab versus interferon  $\beta$ -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):338-48.
7. Comi G, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
8. Comi G, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.
9. Cree B. et al. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P3.185.
10. Cree, BAC et al. “Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era.” *Annals of neurology* 80.4 (2016): 499–510. PMC. Web. 2 May 2018.
11. Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies: Use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract* December 2011 vol. 1 no. 1 66-68.



12. Freedman MS, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: 307-323.
13. Galassi S. et al. A lesion topography-based approach to refine the value of new active lesions in predicting response to interferon beta in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016) ;99–106
14. Giovannoni G, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* (2016 );vol. 87 no. 19 1985-1992.
15. Giovannoni G, et al. Defining High Disease Activity (HDA) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Receiving Placebo in the CLARITY Study. *Neurology* April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.351.
16. Giovannoni G. et al. Efficacy of Cladribine Tablets 3.5 mg/kg in High Disease Activity (HDA) Subgroups of Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) in the CLARITY Study. *Neurology* April 18, 2017 vol. 88 no. 16 Supplement P6.360
17. Hartung HP. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
18. Hauser S. et al. *Neurology* April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement S49.003
19. Jacobs L, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
20. Kalincik T. et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug 1
21. Kappos L, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–49.
22. Kappos L., et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* (2013) 260:1388–1395.
23. Kappos L. et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2017 May 1.
24. Kappos L, et al. Reduction in Progression to Disability Milestones by Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. An Exploratory Analysis of Pooled OPERA I and OPERA II Studies. 3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN);24–27 June 2017; PR2079.
25. Kappos L, et al. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster presentation (P654);JointECTRIMS/ACTRIMS meeting; 25–28 October 2017; Paris, France.
26. Kobelt G, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017 Jul;23(8):1123-1136
27. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–1913.
28. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15; 83(3):278-86.
29. Merkel B, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:658–665.
30. Miller DH, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008 Nov; 14(9):1157-74.
31. Miller AE, 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: 977–86.
32. Okuda DT, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009 Mar 3;72(9):800-5.

33. Okuda DT, et al. (2014) Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event PLoS One. 2014 Mar 5; 9(3).
34. Panitch H. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1788-95.
35. Patti F, et al. Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicenter Italian study. *Mult Scler* 2007; 13: 412–19.
36. Prosperini L, et al. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neur* (2009) Nov;16(11):1202-9.
37. Prosperini L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, Vol. 20(5) 566–76.
38. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. *Neurology* Jun 2001, 56 (11) 1496-1504.
39. Repovic P, et al. Disease activity during the first year predicts clinical long-term outcomes: impact of fingolimod in the TRANSFORMS phase III trial and its extension. *Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.205.
40. Rovira A, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process . *Nat. Rev. Neurol* ;11, 471–482 (2015).
41. Scalfari A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010: 133; 1914–1929.
42. Scalfari A, et al. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov;22(13):1750-1758.
43. Sormani MP, et al. Persistent MRI Lesion Activity and Brain Volume Loss as Predictors of Long Term Disability Progression Under Treatment in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. 2016 *European Journal of Neurology*, 23 (Suppl. 2), 111–344 , P11203.
44. Sormani MP, et al. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 669–76.
45. Tintoré M, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079–83.
46. Thompson AJ, et.al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2):162-173
47. Traboulsee A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 March ; 37(3): 394–401.
48. Vasconcelos C. et al. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8 (2016) 27–34.
49. Wattjes M P, 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*. 11, 597–606 (2015).
50. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 2015;75:947–977.
51. Yfantopoulos J, et al. Health and Economic Impact of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in Greece: The Storms Study. *Pharmacoeconomics* 2015.
52. Ziemssen T. et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* (2016) 263:1053–1065.