

Sekundárne progresívna sclerosis multiplex – pohľad na diagnostiku a možnosti liečby

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Diagnostika a liečba sekundárne progresívnej sclerosis multiplex (SPSM) je stále problematická. Súčasné možnosti imunomodulačnej liečby sekundárne progresívnej sclerosis multiplex sú obmedzené. Výsledky klinických štúdií ukazujú nádejné poznatky, prinášajúce možnosti efektívnej liečby aj pre pacientov s SPSM. Práca podáva prehľad súčasných názorov a poznatkov na danú tému.

Kľúčové slová: sekundárne progresívna sclerosis multiplex, diagnostika, liečba.

Secondary progressive multiple sclerosis – elevation on diagnostics and treatment options

Diagnostics and treatment of secondary progressive multiple sclerosis has been problematic. Current options of immunomodulatory treatment of secondary progressive sclerosis multiplex are limited. Results or clinical studies show promising knowledges, bringing possibilities for more effective treatment even for patients in secondary progressive multiple sclerosis. The work offers current opinions and knowledges of the topic.

Key words: secondary progressive multiple sclerosis, diagnostics, treatment.

Súčasný pohľad na formy sclerosis multiplex

Dlhodobé sledovania pacientov a rozvíjajúce sa paraklinické metódy, najmä široké použitie magnetickej rezonancie, priniesli v posledných dvoch desaťročiach zmenu v názoroch na formy sclerosis multiplex (SM). Pôvodné rozčlenenie na relaps-remitujúcu, sekundárne progresívnu, relaps-progredujúcu a primárne progredujúcu (Lublin et Reingold, 1996) sa ukázalo ako formálne, zaťažené subjektívnym pohľadom vyšetrujúceho a nezodpovedajúce vždy výsledkom rádiologických či ďalších paraklinických testov (Lublin et al., 2014). Preto boli v roku 2014 navrhnuté zmeny na predefinovanie jednotlivých kategórií. Do popredia sa dostali dve dôležité kritériá, a to hodnotenie aktivity a hodnotenie progresie ochorenia, teda miery zneschopenia. Kým aktivitu vyjadruje počet relapsov, ale aj počet nových a najmä aktívnych lézií v obraze magnetickej rezonancie (MR), progresiu je mož-

né sledovať prostredníctvom testovania škály zneschopenia – Expanded Disability Status Scale (EDSS), ale aj hodnotením pribúdajúcej atrofie mozgu alebo testovaním kognitívnych funkcií (Lublin et al., 2014).

Diagnostika sekundárne progresívnej sclerosis multiplex

Úvod do problému

Napriek mnohým novým informáciám, ktoré dnes vieme o pacientoch získať, definícia sekundárne progresívnej SM (SPSM) je stále problematická. Z klinického uhla pohľadu je možné ju najpresnejšie stanoviť retrospektívne, podľa času, odkedy sa postupne rozvíjalo zneschopenie (Lublin et al., 2014). Konverzia relapsujúceho priebehu SM do SPSM je síce charakterizovaná postupným nárastom neurologického deficitu, ale mnohí pacienti napriek tomu majú i relapsy alebo nové a aktívne ložiská na MR. Neistotu

v určení začiatku SPSM spôsobuje i fakt, že najprv musí dôjsť k viditeľnému zvýrazneniu zneschopenia, aby bolo možné konštatovať progresiu (Lorscheider et al., 2016). Ďalšie klinické, rádiologické, imunologické alebo patologické kritériá nie sú zatiaľ pre diagnózu SPSM jednoznačne stanovené. Viacerí autori sa však snažili vyhodnotiť medicínske údaje a určiť základné charakteristiky SPSM. Išlo o validizáciu príznakov SPSM na základe hodnotenia prirodzeného priebehu ochorenia u neliečených pacientov so SM (Tremlet et al., 2006; Koch et al., 2010). Iní autori na stanovenie začiatku sekundárnej progresie (Scalfari et al., 2014) alebo zjednotenie definície SPSM využili informácie z databáz, konkrétne MSBase (Lorscheider et al., 2016).

Rizikové faktory rýchlejšieho vzniku sekundárnej progresie

Analýza informácií viac ako 2 000 pacientov s prirodzeným priebehom SM ukázala 58 %



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD., ema.kantorova@gmail.com
Neurologická klinika JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 451–454

Článok prijat redakci: 24. 9. 2019

Článok prijat k publikaci: 21. 10. 2019

prípadoch SPSM, pričom interval do začiatku SPSM bol 18,9 rokov. Mladším pacientom trvala konverzia do SPSM dlhšie, ale oproti tým, ktorí začali mať príznaky SM neskôr, dosiahli mladší pacienti SPSM v skoršom veku. Muži sa dostali do SPSM fázy skôr ako ženy, ale v čase dosiahnutia EDSS 8.0 sa tieto dve skupiny vekovo zjednotili. Rizikové faktory skoršieho začiatku SPSM boli dlhší priebeh ochorenia a vyšší vek v období začiatku ochorenia (Tremlet et al., 2008). Pri ďalšom sledovaní pacientov s prirodzeným priebehom, v ktorom už bolo zahrnutých 5 778 jedincov, bol priemerný čas do vzniku SPSM 21 rokov. Pacienti mali v tom čase priemerne 54 rokov. Vyšší vek začiatku ochorenia a výskyt motorických príznakov (mozgový kmeň, mozočkové a spinálne príznaky) predisponovali na rýchlejšiu zmenu na SPSM formu (Koch et al., 2010). Sledovanie začiatku SPSM u liečených pacientov viedlo k podobným záverom ako v predchádzajúcich štúdiách. Autori potvrdili zmenu na SPSM formu u 66 % pacientov (z celkového počtu 806), s väčším percentuálnym zastúpením mužov v tejto skupine. Ženy zostávali dlhšie v relapsujúcej fáze a boli mladšie v čase začiatku ochorenia. Ukázalo sa, že počet relapsov ≥ 3 v prvých dvoch rokoch trvania SM je ďalším dôležitým prediktorom rýchlej zmeny na SPSM, nezávisle od pohlavia. Celkový počet relapsov počas ochorenia, a konkrétne počet relapsov po 3 rokoch trvania ochorenia, už nemal takú výpovednú hodnotu (Scalfari et al., 2014). Predpokladá sa, že intenzita zápalového procesu v úvode ochorenia určuje rýchlosť neurodegenerácie nervového tkaniva, a teda i progresie neurologického deficitu v nasledujúcich rokoch. Dlhý interval medzi obdobím aktivity, charakterizovaným častými relapsami v prvých dvoch rokoch, a obdobím sekundárnej progresie, ktoré sledujeme o 15–20 rokov, neskôr vzbudzujú podozrenie, že sa na rýchlosti vzniku SPSM podieľajú ešte ďalšie, zatiaľ nepresne definované procesy (Scalfari et al., 2014).

Význam magnetickej rezonancie pri hodnotení sekundárnej progresie ochorenia

Napriek tomu, že MR dokáže hodnotiť zápalové zmeny už v prvých fázach a vie zachytiť subklinické zmeny mozgového tkaniva, počty T2 lézií a postkontrastná aktivita sa neukázali dostatočne citlivé na hodnotenie konverzie do SPSM (Scalfari et al., 2014). Ďalšie štúdie však

dokázali, že pre hodnotenie progresie SM má väčší význam meranie objemu mozgu ako celku, a konkrétne objem podkôrových sivých hmôt, než samotných zápalových lézií (Bergsland et al., 2017).

Návrhy definície sekundárne progresívnej sclerosis multiplex

Prospektívne sledovanie pacientov prostredníctvom MSBase definovalo pacientov s SPSM ako tých, u ktorých došlo k zvýšeniu EDSS o 1 bod pri EDSS $\geq 5,5$, alebo zvýšenie 0,5 bodu pri EDSS ≥ 6 , ak neprekonali žiadny relaps. Minimálne počiatkové EDSS skóre bolo $\geq 4,0$ a pyramídové subskóre 2, pričom minimálne obdobie progresie bolo ≥ 3 mesiace. Hodnovernosť tejto definície, testovanej tromi nezávislými neurológmi, bola 87 %. Senzitivita uvedenej definície sa ukázala vyššia než retrospektívna analýza, ale špecifita bola zase nižšia. Obdobie, počas ktorého bola diagnóza SPSM neurčitá napriek prvotným podozreniam, bolo pomerne dlhé, trvalo v priemere až dva roky. Oproti retrospektívnej analýze urýchlila stanovenie SPSM o 3 roky (Lorscheider et al., 2016).

Priemerné obdobie konverzie z relapsujúcej na SPSM bola rôzna. Niektoré štúdie udávali 15 rokov, iné 19 rokov. Posledné sledovania ukazujú začiatok SPSM až po ≥ 20 rokoch (Lorscheider et al., 2016; Scalfari et al., 2014; Tremlet et al., 2006). Na týchto posunoch sa s veľkou mierou podieľa aj skorá diagnostika a včasná a účinnejšia liečba pacientov so SM (Tremlett et al., 2010).

Liečba sekundárne progresívnej sclerosis multiplex

Pohľad z minulosti do súčasnosti

Liečba SPSM je v porovnaní s liečbou relapsujúcich foriem SM obmedzená. V minulosti realizované štúdie, sledujúce efektivitu imunomodulačných prostriedkov, ukázali nejednoznačné výsledky. Európska štúdia, ktorá testovala interferón beta 1b (IFN β 1b) u pacientov s SPSM, ukázala benefity tejto liečby najmä pri zmiernení progresie zneschopnenia meraného EDSS (European Study Group, 1998). Ďalšie štúdie ale tento výsledok nepotvrdili (Panitch et al., 2004). Pri hľadaní rozdielov vo výsledkoch štúdie, ktorá testovala ten istý liek, sa zistilo, že v Európe zaraďovali pacientov mladších, s kratším obdobím trvania SM a s vyšším počtom relapsov ako v Severnej

Amerike. V tejto aktívnejšej skupine sa veľmi pravdepodobne uplatnil dobrý protizápalový potenciál IFN β 1b. Pacienti, ktorí nemali relapsy, ale trvalé zhoršovanie EDSS pred zaradením do štúdie, z liečby IFN β 1b neprofitovali (Panitch et al., 2004; Tomassini et al., 2006). Tento príklad zjavne poukazuje, že definícia SPSM nebola v minulosti dosť presná, čo podporuje súčasné snahy o jej validizáciu.

Ďalšia štúdia IMPACT testovala u pacientov s SPSM interferón beta 1a (IFN β 1a) v dávke 60 μ g 1-krát týždenne (Rudick et al., 2002). V tejto štúdii sa prvýkrát použil test Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), ktorý dokáže senzitivnejšie sledovať klinické zmeny než EDSS (Rudick et al., 2002). V štúdii sa ukázal efekt liečby pri hodnotení MSFC, v ktorom sú zahrnuté aj testy kognície. Ukázal sa pozitívny vplyv liečby na zníženie relapsov (33 %) a na zníženie počtu nových T2 hyperintenzných lézií na MR mozgu (46 %) (Cohen et al., 2002). Liek však nakoniec nebol schválený pre nesignifikančný vplyv na EDSS, v ktorom sa testuje najmä schopnosť chôdze. Podobné negatívne hodnotenie postihlo aj metotrexát, ktorý nebol schválený pre jeho nedostatočný efekt zabrániť progresii motorických funkcií, napriek tomu, že testy ukázali jeho dobrý účinok na udržanie kognitívnych schopností a funkciu horných končatín, najmä obratnosť rúk (Goodkin et al., 1995).

Medzi ďalšie imunomodulačné lieky s priaznivým efektom na zabrzdenie aktivity SM patrí mitoxantrón. Tento liek sa najprv testoval v malej pilotnej štúdii, v ktorej bol celkový počet pacientov s SPSM jedenásť. Podávanie mitoxantrónu spoločne s metylprednizolónom v aktívnej skupine ($n = 4$) viedlo k intenzívnej redukcii počtu nových a aktívnych lézií a k zmierneniu zneschopnenia. V kontrolnej skupine ($n = 6$) pacienti progredovali. Nedostatkom štúdie bol nielen malý počet probandov, ale aj nezaslepenosť vyšetrujúcich (Edan et al., 1997). Mitoxantrón in Multiple Sclerosis (MIMS) bola ďalšia štúdia, ktorá ale testovala mitoxantrón v dávke 12 mg/m² povrchu tela multicentricky, randomizovane, v porovnaní s placebom a dvojito zaslepeno (Hartung et al., 2002). Efekt liečby mitoxantrónom bol i tu zjavný. Pacienti s SPSM ($n = 163$) liečení mitoxantrónom vykazovali signifikantné zmiernenie progresie EDSS a zníženie počtu relapsov. Efekt liečby bol výraznejší u tých, u ktorých boli zachované prejavy aktivity ochorenia, a celko-

vo pretrvával približne dva roky. V treťom roku väčšina pacientov s SPSM bez inej imunomodulačnej liečby deteriorovala (Debouverie et al., 2006). Nežiaduce účinky liečby mitoxantrónom sa testovali po 36 mesiacoch od ukončenia liečebnej kúry. V období výsledkov štúdie boli prechodné a život neohrozujúce. Neskôr sa však dokumentovali prípady liekom navodenej myeloidnej leukémie s fatálnym koncom. Celková incidencia tejto komplikácie bola v roku 2004 0,12 %. Riziko kardiotoxicity sa tiež hodnotilo ako nízke. Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory sa zaznamenalo v 3,4 % (Scott et Figgitt, 2004).

Ďalším z testovaných liekov boli natalizumab (štúdia ASCEND), pri ktorom sa ukazuje jeho čiastočný efekt na udržanie pohyblivosti horných končatín (Kapoor et al., 2018), a intravenózne imunoglobulíny, pri ktorých sa nepreukázal žiadny účinok na ovplyvnenie progresie SPSM (Hommes et al., 2004).

Nové možnosti liečby sekundárne progresívnej formy sclerosis multiplex

Nová doba prináša nové liečebné prostriedky. Jeden z liekov, ktoré sa ukazujú efektívne pri liečbe SPSM v klinickom skúšaní, je siponimod (BAF312; Novartis Pharma AG) (Kappos et al., 2018). Ide o látku, ktorá je selektívny modulátor sfingozín 1-fosfátového receptora (S1P). V periférnej krvi je modulácia S1P spojená s inhibíciou vyplavovania lymfocytov z lymfatických uzlín a tým so zníženou infiltráciou mozgu lymfocytmi. Siponimod je schopný prenikať cez hematoencefalickú bariéru. Predklinické štúdie ukázali jeho schopnosť znižovať mieru zápalu a podporovať regeneráciu v centrálnom nervovom systéme (CNS) cestou modulácie S1P na astrocytoch a oligodendro-

cytoch. V štúdii EXPAND, v dvojito zaslepenej randomizovanej štúdii fázy III, ktorá prebiehala v 31 krajinách, bolo zaradených 1 651 pacientov. Kritériom na zaradenie bol vek v rozmedzí 18–60 rokov. SPSM forma definovaná miernym až stredným stupňom bola zneschopnenia (EDSS 3,0–6,5), prítomnosťou predchádzajúcej relapsujúcej fázy, postupnou progresiou zneschopnenia v posledných 2 rokoch a neprítomnosťou relapsov v posledných 3 mesiacoch pred zaradením. Pacienti boli náhodne zaradení do aktívneho a placebového ramena v pomere 2 : 1. V aktívnom ramene pacienti užívali 2 mg siponimodu denne počas 3 rokov alebo po obdobie, v ktorom sa potvrdila progresia zneschopnenia. Primárnym cieľom bolo sledovanie času do 3-mesiace trvajúcej potvrdenej progresie zneschopnenia. Ďalšie ciele zahŕňali čas do 6-mesačnej potvrdenej progresie zneschopnenia, počet relapsov, čas do nového relapsu a MR parametre (prítomnosť nových T2 hyperintenzných lézií, prítomnosť postkontrastne enhancujúcich T1 lézií a zmeny objemu mozgu).

Siponimod dostávalo 1 105 pacientov a 546 pacientov užívalo placebo. Priemerná dĺžka podávania siponimodu bola 18 mesiacov. Výsledky ukázali zmiernenie rizika potvrdenej progresie po troch mesiacoch o 21 % v aktívnom ramene v porovnaní s placebom. Tento efekt trval až do ukončenia štúdie. Efekt liečby sa zaznamenal aj v MR parametroch. Došlo k zníženiu objemu T2 hyperintenzných lézií v siponimodovom ramene po jednom, ale aj po dvoch rokoch od začatia štúdie (57 % verzus 37 % placebo). Podobne došlo k redukcii aktívnych lézií (89 % verzus 67 % placebo). Pacienti na siponimode mali pomalší úbytok mozgového tkaniva po 12 a 24 mesiacoch ako v placebovej skupine.

Mierne nežiaduce účinky ako bolesť hlavy, nazofaryngitída, infekcie močových ciest a pády boli rovnaké v oboch ramenách. Pacienti na siponimode mali častejšie zachytenú hypertenziu (10 %), nezávažnú bradykardiu (6–8 %) a epileptické záchvaty (8 %) než v placebovom ramene. Monitorovanie nežiadúcich účinkov spojených s užívaním siponimodu pokračovalo nasledujúce tri roky. Závažné nežiaduce účinky sa medzi skupinami nelíšili. Dlhodobé sledovanie potvrdilo jednoznačný efekt siponimodu na zmiernenie progresie zneschopnenia u pacientov s SPSM pri pomerne dobrom bezpečnostnom profile (Kappos et al., 2018).

Mnoho pacientov so SPSM nemá správne informácie o svojej diagnóze. Lekári sami často neinicujú diskusiu s pacientmi o type ich SM, či už z dôvodu, aby nezhoršili psychický stav pacienta, alebo aj pre obavy zo zastavenia liečby (Solari et al., 2019). Nedávno publikovaná štúdia ukazuje, že medzi základné očakávania a potreby pacientov s SPSM patria pravidelná fyzioterapia, ale aj možnosť aktívne zasahovať do rozhodovania o svojej liečbe (Solari et al., 2019).

Záver

Pacienti so sekundárne progresívnou formou ochorenia sú ľudia so stredným až ťažkým neurologickým deficitom, ktorí potrebujú trvalú medicínsku, fyzioterapeutickú, sociálnu a psychologickú pomoc. Súčasné možnosti imunomodulačnej liečby SPSM sú obmedzené. Výsledky klinických štúdií ukazujú nádejné výsledky, prinášajúce možnosti efektívnej liečby aj pre pacientov s SPSM.

Táto práca bola podporená grantom

VEGA 1/0301/19.

LITERATÚRA

1. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, Uher T, Vaneckova M, Tyblova M, Seidl Z, Krasensky J, Havrdova E, Zivadinov R. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin.* 2017; 17:444–451.
2. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA, Tsao EC, Whitaker JN; IMPACT Investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679–687.
3. Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler.* 2006; 12: 1–6.
4. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabou-

- raud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 112–118.
5. European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
6. Goodkin DE, Rudick RA, Vander Brug Medendorp S, Daugherty MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1995; 37: 30–40.
7. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guiseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS) Mitoxantrone

- in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
8. Hommes OR, Sørensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O, Pozzilli C, O'Connor P. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1149–1156.
9. 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 EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cavadivid 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): 405–415.

10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, 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 3; 391(10127): 1263–1273.
11. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(9): 1039–1043.
12. 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: 907–911.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen 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, Kieseier 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(3): 278–863.
14. Lorscheider 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, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Snee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139(Pt 9): 2395–2405.
15. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.
16. Rudick RA, Cutter GR, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* 2002; 8: 359–365.
17. 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.
18. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18(6): 379–396.
19. Solari A, Giovannetti AM, Giordano A, Tortorella C, Torri Clerici V, Brichetto G, Granella F, Lugaresi A, Patti F, Salvetti

M, Pesci I, Pucci E, Centonze D, Danni MC, Bonavita S, Ferraro D, Gallo A, Gajofatto A, Nociti V, Grimaldi L, Grobberio M, Lanzillo R, Di Giovanni R, Gregori S, Manni A, Pietrolongo E, Bertagnoli S, Ronzoni M, Compagnucci L, Fantozzi R, Allegri B, Arena S, Buscarinu MC, Sabbatini L, Quartuccio ME, Tsantes E, Confalonieri P, Tacchino A, Schiffmann I, Rahn AC, Kleiter I, Messmer Uccelli M, Barabasch A, Heesen C, The ManTraProject. Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Patient Awareness and Needs. Results from an Online Survey in Italy and Germany. *Front Neurol*. 2019; 10: 916.

20. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, Antonelli G, Bastianello S, Pozzilli C. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006; 253: 287–293.
21. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172–177.
22. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(3): 314–324.
23. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 2004–2015.

M, Pesci I, Pucci E, Centonze D, Danni MC, Bonavita S, Ferraro D, Gallo A, Gajofatto A, Nociti V, Grimaldi L, Grobberio M, Lanzillo R, Di Giovanni R, Gregori S, Manni A, Pietrolongo E, Bertagnoli S, Ronzoni M, Compagnucci L, Fantozzi R, Allegri B, Arena S, Buscarinu MC, Sabbatini L, Quartuccio ME, Tsantes E, Confalonieri P, Tacchino A, Schiffmann I, Rahn AC, Kleiter I, Messmer Uccelli M, Barabasch A, Heesen C, The ManTraProject. Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Patient Awareness and Needs. Results from an Online Survey in Italy and Germany. *Front Neurol*. 2019; 10: 916.

20. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, Antonelli G, Bastianello S, Pozzilli C. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006; 253: 287–293.
21. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172–177.
22. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(3): 314–324.
23. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 2004–2015.