

Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy v praxi, vývoj konceptu NEDA

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN Praha

S příchodem vysoce efektivní léčby roztroušené sklerózy je v současnosti možno uvažovat i o dlouhodobé remisi. Koncept NEDA (no evidence of disease activity) vznikl po vyhodnocení klinické studie s natalizumabem. Od té doby je používán k hodnocení efektu studií s novými léky a umožňuje jejich porovnávání. Zahrnuje hodnocení počtu relapsů, progresu a nálezu na MR. Bylo by jistě možné přidat ještě mnoho dalších položek, bohužel i v této jednoduché formě je u většiny pacientů dlouhodobě velmi obtížně dosažitelný.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, koncept NEDA, MR, lehké řetězce neurofilament.

Evaluating the efficacy of treatment for multiple sclerosis in the practice; development of the NEDA concept

With the advent of highly effective treatment for multiple sclerosis, it is currently possible to consider even long-term remission. The NEDA (no evidence of disease activity) concept was introduced following the evaluation of a clinical trial with natalizumab. Since then, it has been used to evaluate the effect in studies with novel drugs, allowing their comparison. It involves the assessment of relapse rates, progression, and MRI findings. It would certainly be possible to add many more items; however, even in this simple form, it is very difficult to achieve in the long term in the majority of patients.

Key words: multiple sclerosis, NEDA concept, MRI, neurofilament light chains.

Úplná remise nemoci je významným cílem léčby autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, psoriáza a Crohnova nemoc. Díky pokrokům v biologické léčbě antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru alfa u revmatoidní artritidy až 50 % pacientů dosáhne absence aktivity nemoci.

U roztroušené sklerózy (RS) se od léků, dnes označovaných jako prvoliniové, nečekalo, že povedou k dlouhodobé stabilizaci. Klinické studie prokázaly snížení počtu relapsů o 30 %, ale nedokázaly potvrdit zastavení progresu invalidity. Studie zahrnovaly pacienty s různou délkou trvání nemoci a mírou postižení (EDSS 0–5,5), což statisticky komplikovalo prokazování zpomalení disability. Pouze u interferonu beta-1a byla doložena stabilizace nemoci u pacientů s nízkým EDSS (0–3,5), ale kvůli předčasnému ukončení studie nebyla

data plně využita. Pozdější studie s pacienty po první atace ukázaly, že léčba prvoliniovými léky může oddálit další ataku, ale nevede k plnému zastavení aktivity nemoci.

Důležitou roli od počátku klinických studií s biologickou léčbou RS hrálo sledování magnetické rezonance (MR), které doložilo snížení počtu nových a gadolinium vychytávajících lézí. U některých studií, jako u glatiramer acetátu, však MR biomarkery nebyly zpočátku zahrnuty. Tento „klinicko-radiologický paradox“ – nesoulad mezi klinickými a radiologickými výsledky – vedl ke zpochybnění významu MR. Hlavní příčinou paradoxu byla technická omezení v době studií, kdy byly analyzovány snímky z různých přístrojů a pracovišť. Nebylo možné hodnotit nárůst atrofie mozku nebo míšní léze, které hrají významnou roli v progresi RS. Ačkoli se pokro-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):192-196

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.007>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2025

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.

eva.havrdova@lf1.cuni.cz

čilo v měření atrofie a změn v parenchymu, standardizované protokoly, například pro mišňi vyšetření, dosud neexistují. Na klinicko-radiologickém paradoxu se podílí různé faktory, včetně mozkové rezervy a proporcí zánětlivých a degenerativních změn.

Léčba natalizumabem, založená na poznatcích o hematoencefalické bariéře, přinesla zásadní zlom. Již v roce 1992 byla prokázána schopnost blokovat průnik zánětlivých lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru pomocí protilátek proti adhezivním molekulám alfa-4 beta-1 integrinům. Tato monoklonální protilátka, později známá jako natalizumab, dosáhla v klinické studii AFFIRM významných výsledků (Polman et al., 2006). Snižila počet relapsů o 68 % ve srovnání s 30 % u interferonu beta a potlačila vznik nových lézí na MR o více než 80 %. U lézí vychytávajících gadolinium byla účinnost přes 90 %. Poprvé bylo možné detekovat dokonce zlepšení neurologického stavu – u pacientů s EDSS $\geq 2,0$ bylo dosaženo 69% pravděpodobnosti zlepšení oproti placebo (HR = 1,69; 95% CI 1,16–2,45; $p = 0,006$) (Phillips et al., 2011).

Tyto výsledky naznačily možnost u části pacientů na určitou dobu zastavit aktivitu nemoci. V roce 2009 byla proto provedena post-hoc analýza dat studie AFFIRM za účelem zhodnocení, zda natalizumab může zvýšit podíl pacientů bez známek aktivity nemoci (Havrdova et al., 2009). Tento koncept představoval první pokus o kvantifikaci remise u RS, analogický léčbě jiných zánětlivých onemocnění. Výsledky analýzy potvrdily, že natalizumab má potenciál dosažení remise u významného podílu pacientů, což znamenalo zásadní změnu v přístupu k léčbě RS.

Bylo nutno vytvořit kompozitní skóre, které by zahrnovalo parametry klinické i parametry radiologické aktivity a bylo použitelné v klinické praxi i v klinických studiích.

Toto kompozitní skóre jsme nazvali **ne-přítomností aktivity nemoci** (původní název „disease activity free“). Je počítáno jako průnik nepřítomnosti relapsů, progresu, nových a gadolinium vychytávajících lézí. Název NEDA (No Evidence of Disease Activity) je pozdější, byl vytvořen z praktických důvodů.

Roztroušená skleróza je heterogenní onemocnění s různou klinickou a radiologickou aktivitou. Naše analýza byla omezena na po-

pulaci sledovanou ve studii s natalizumabem, kdy bylo ještě možné používat placebo, protože prvoliniové léky nebyly považovány za dostatečně účinné. Kompozitní skóre zahrnuje klinické a radiologické parametry, ale mohly by být samozřejmě přidány i další parametry, jako kognitivní funkce, atrofie mozku či hypointenzní léze. Naše práce však byla průkopnická a vyžadovala další ověření. Důležitým krokem bylo zhodnotit, zda analýza koreluje se zlepšením disability během terapie. Studie AFFIRM poprvé ukázala, že natalizumab zvyšuje šanci na trvalé zlepšení disability během dvouleté léčby ve srovnání s placebem.

První publikace o nepřítomnosti aktivity RS čelila kritice. Kritici upozorňovali na nevyvážené skóre preferující MR parametry, které tehdy nebyly považovány za relevantní kvůli klinicko-radiologickému paradoxu. Dalším problémem byla praktická nepoužitelnost kvůli technickým limitům většiny MR pracovišť, která nedokázala přesně srovnávat snímky ani detekovat zvěšující se léze. Volumetrické programy, jako ty vyvinuté RNDr. Janem Krásenským ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, byly tehdy dostupné jen pro výzkum.

Pozdější kritika poukazovala na to, že koncept nepřítomnosti aktivity nemoci nezahrnuje zhoršení zraku nebo kognice. Objevila se doporučení přidat měření kognice, zraku, mozkové atrofie nebo rychlosti chůze. Test MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, test chůze, jemné motoriky horních končetin a zraku) zahrnoval některé z těchto parametrů, ale jeho skóre nebylo klinicky praktické, v běžné klinické praxi není u všech pacientů možné tyto testy z časových důvodů a personální náročnosti provádět. Mozková atrofie byla sice považována za smysluplný parametr, ale její longitudinální měření bylo statisticky prokazatelné jen na skupinách pacientů, ne u jednotlivců.

Další post hoc analýzy ukázaly, že při léčbě natalizumabem je nedosažení NEDA spojeno s vývojem mozkové atrofie a horšími funkčními výsledky MSFC. Přestože většina pacientů nesplňuje ani základní NEDA-3, další maximalistické skóre by bylo pro klinickou praxi zatím nepoužitelné.

Navzdory kritice konceptu NEDA (absence aktivity nemoci) začaly další lékové studie tento přístup využívat. Prvním lékem regis-

trovaným po natalizumabu byl fingolimod, modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů a první perorální lék pro RS. Fingolimod zadržuje aktivní lymfocyty v uzlinách, což snižuje jejich množství v krvi a omezuje přestup přes hematoencefalickou bariéru. Tím se redukuje tvorba nových ložisek a relapsů.

Tři základní studie fingolimodu zahrnovaly FREEDOMS, FREEDOMS II a TRANSFORMS. Ve studii TRANSFORMS, trvající 12 měsíců, byl roční počet relapsů nižší u fingolimodu (0,20) oproti interferonu beta-1a (0,33), přičemž rozdíl v progresi nebyl prokázán. Dvouletá studie FREEDOMS zahrnovala 1 272 pacientů s EDSS 0–5,5. Roční počet relapsů byl 0,18 u fingolimodu 0,5 mg, 0,16 u fingolimodu 1,25 mg a 0,40 u placebo. Pravděpodobnost progresu disability po 3 měsících byla 17,7 % (0,5 mg fingolimodu), 16,6 % (1,25 mg fingolimodu) a 24,1 % (placebo). MR vyšetření ukázalo významné snížení aktivity nemoci i zpomalení atrofie mozku, přičemž všechny výsledky byly statisticky signifikantní ($p < 0,001$). FREEDOMS II, provedená převážně v USA, potvrdila obdobné výsledky.

Nečekaným zjištěním bylo zpomalení atrofie mozku, pravděpodobně díky přímému působení fingolimodu na CNS. Sfingosin-1-fosfátové receptory se nacházejí na astrocytech a oligodendrocytech, což naznačuje možný ochranný vliv fingolimodu na mozkovou tkáň. Mechanismus této ochrany však zůstává nejasný. U pacientů s gadolinium enhancujícími lézemi na začátku studie došlo po dvou letech ke snížení mozkového objemu o 1,90 % (placebo), 1,33 % (0,5 mg fingolimodu) a 1,18 % (1,25 mg fingolimodu). U pacientů bez těchto lézí byl pokles nižší. Větší úbytek mozkové tkáně byl pozorován v prvním roce, což ukazuje, že atrofie je opožděným důsledkem zánětu. Fingolimod ukázal jasnou souvislost mezi zánětem a neurodegenerací u RS (Kappos et al., 2016).

Atrofie mozku se objevuje již v raných stadiích RS a souvisí s dlouhodobou progresí disability a poklesem kognitivních funkcí. Je výsledkem destruktivních procesů v lézích bílé i šedé hmoty a difuzního poškození normálně vypadající tkáně. Roční úbytek mozkového objemu u pacientů s RS (0,5–1,35 %) je výrazně rychlejší než u zdravých osob (0,1–0,3 %). Původní definice NEDA-3 zahrnovala především zánětlivou aktivitu, za-

tímco difúzní poškození a neurodegenerace se zdály opomenuty. Fingolimod ve studiích fáze 3 prokázal schopnost snížit ztrátu mozkového objemu přibližně o třetinu oproti placebo a interferonu beta (Kappos et al., 2016).

Studie s fingolimodem umožnila poprvé analýzu NEDA-4 a pomohla určit nejpravděpodobnější praktický práh pro míru atrofie, která se do něj bude započítávat. Realizace této analýzy vzdorovala mnoha námitkám, protože ve skutečnosti ukázala, jak obtížné je i s účinnou léčbou dosáhnout skutečné remise u RS. Analýza byla publikována v r. 2016 (Kappos, 2016), první poster s touto analýzou studií FREEDOMS se objevuje na kongresuECTRIMS v r. 2015, v české monografii o RS se však tento koncept objevuje už v r. 2013 (Havrdová et al., 2013).

Na druhou stranu je nutné říci, že měření atrofie u jednotlivce a predikce vývoje nemoci na základě tohoto parametru v reálné klinické praxi selhala, ačkoli statisticky je tento parametr úspěšný na skupinách pacientů. Ke kolísání mozkového volumu dochází u člověka v závislosti na diurnálním cyklu a hydrataci, léčbě komorbidit, vlivem hormonálního kolísání či kortikosteroidní léčby. Srovnatelnost mezi jednotlivými vyšetřeními je závislá na tloušťce řezů, použité technologii zpracování, a i když jsou snahy toto ošetřit matematickými metodami, nelze na tom založit věrohodnou predikci pro individuálního pacienta.

U všech dalších lékových studií je možno najít publikace o post hoc analýzách NEDA (Havrdová et al., Giovannoni et al., 2011; Havrdová et al., 2014). Ačkoli populace ve studiích nebyly zcela stejné, jde většinou o pacienty s definitivní relabující RS ve věku 18–55 let. Určitou orientaci o efektivitě daného léku nám proto tyto analýzy poskytují. Efekt jakéhokoli léku je však i v těchto studiích závislý na délce trvání klinické RS, věku a tíži postižení při vstupu do studie. Klinické studie mají ovšem svá omezení a jsou pouze jakýmsi vodítky pro naši klinickou práci. Vyloučení jsou pacienti s komorbiditami, pacienti předléčení některými léky, pacientky plánující těhotenství apod.

Koncept NEDA byl od svého vzniku v r. 2009 prověřen 15 lety klinické praxe. Přes počáteční nedůvěru v nemožnost v běžné klinické praxi použít k jeho detekci srovnávací MR vyšetření, se zlepšujícími se technickými parametry a standardizací MR vyšetření u RS se jeví jako akceptovatelný koncept hodnocení stability léčených pacientů s relabující RS (Giovannoni et al., 2017).

Obava, že je v konceptu NEDA nadhodnocen zánět v neprospěch hodnocení neurodegenerativních procesů, se neukázala s novými patologickými poznatky relevantní. Zánět je u RS začátkem a zdrojem veškerých neurodegenerativních procesů, takže se stírá dříve zdůrazňovaný rozdíl mezi zánětlivou a degenerativní fází nemoci. Od počátku nemoci jsou všechny děje přítomny, liší se jen mírou, věkem, kompartmentalizací zánětu. Vzhledem k detekci „silent progression“ (University of California, 2019) u pacientů s časnou RS a „progression independent of relapse activity“ (PIRA) (Kappos et al., 2020) a zároveň na MR doutnajícími lézemi s aktivací mikroglií na okraji lézí, se skutečně rozdíl mezi zánětlivou a neurodegenerativní složkou RS stírá. NEDA-3 koncept tak dostatečně postihuje obojí.

Změna našeho náhledu na patogenezi RS vedla ke vzniku konceptu tzv. „doutnající RS“ (Giovannoni et al., 2022), což vlastně odpovídá zkušenosti starých kliniků, kteří věděli, že „nemoc nikdy nespí“. Proto se naše snahy o ovlivnění choroby nyní přesouvají do začátečních stadií nemoci, pokud možno ještě před první klinický symptom, tedy k radiologicky izolovanému syndromu (RIS). Ten je nyní i součástí nových diagnostických kritérií. Jeho význam spočívá především v možnosti léčebného ovlivnění tohoto stadia. Klinické studie provedené s teriflunomidem a dimethyl fumarátem u pacientů s RIS ukázaly schopnost těchto léků oddálit vznik prvního klinického symptomu RS o 70 a 80 % (Lebrun-Frény et al., 2023; Okuda et al., 2022). Ještě před vývojem RIS se objevují symptomy tzv. prodromálního stadia (bolesti hlavy, anxieta, deprese, častější infekce, únava, vyšší spotřeba zdravotní péče). Diagnostika

RIS je proto významná a může vést k dalšímu zlepšení prognózy RS. K tomu je nutno docílit lepší informovanosti a spolupráce praktických neurologů i praktických lékařů.

Je nepochybné, že jen málo pacientů s léčbou dostupnou v současné době je schopno docílit konceptu NEDA-3 dlouhodobě (Rotstein et al., 2015; Uher et al., 2017). Proto snaha o přidávání dalších parametrů není v tuto chvíli tím, čeho je nejvíce potřeba. Důkazem je i to, že přidání atrofie mozku (NEDA-4) pro srovnání účinnosti léků nepřineslo očekávaný profit. Přidání kognitivních funkcí bylo velmi lákavé, ale ukázalo se, že nepřináší očekávanou přidanou hodnotu (nepochybně pro individuálně rozdílnou kognitivní a mozkovou rezervu pacientů). Detekce PIRA (objektivně např. podrobným vyšetřením chůze a jemné motoriky horních končetin) však jistě napomáhá zhodnocení progresu nemoci.

Dosažení konceptu NEDA-3 během prvních dvou let léčby může být dobrým orientačním prediktivním markerem dalšího vývoje choroby (a v každém případě nedosažení NEDA-3 by mělo vést v dané situaci ke změně léčby).

Jediným slibným biomarkerem, který může pomoci odhalit nedostatečnou stabilizaci nemoci i u pacientů dosahujících NEDA-3 a vést tak ke změně léčby včas, je hodnota lehkých řetězců neurofilament (Bittner et al., 2021). Tento poznatek však ještě potřebuje mnoho dat k potvrzení, aby se mohl stát součástí běžné klinické praxe u individuálního pacienta. Opět jde o marker aktivity zánětu i neurodegenerace. Výsledky naší studie (Uher et al., 2021) ukázaly, že u pacientů, kteří přes NEDA-3 mají vyšší hodnoty NFL, dochází k vývoji aktivity nemoci v dalším roce.

NEDA koncept se má šanci dále rozvíjet. Pokud bude validován v prospektivních studiích jako indikátor dlouhodobé remise na individuální úrovni, může se stát cílem klinické praxe. Dosažení statusu NEDA se tak může stát běžným, normálním stavem kontroly nemoci pro pacienty s RS (Giovannoni et al., 2017).

LITERATURA

1. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Nov 29;144(10):2954–2963. doi: 10.1093/brain/awab241. PMID: 34180982; PMCID: PMC8634125.

2. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al.; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup ana-

lysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70023-0. PMID: 21397565.

3. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jan

INZERCE

- 25;15:17562864211066751. doi: 10.1177/17562864211066751. PMID: 35096143; PMCID: PMC8793117.
4. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1179-1187. doi: 10.1177/1352458517703193. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28381105; PMCID: PMC5536258.
5. Havrdová E, a kol. Roztroušená skleróza, MF 2013, ISBN 978-80-204-3154-7.
6. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Mar 12;4(1):2055217318760642. doi: 10.1177/2055217318760642. PMID: 29568544; PMCID: PMC5858626.
7. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254-60. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201654.
8. Havrdova E, Giovannoni G, Stefoski D, et al. Disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab high-yield process in the SELECT study. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):464-70. doi: 10.1177/1352458513502113. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24022270.
9. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585439; PMCID: PMC5015759.
10. 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 Sep 1;77(9):1132-1140. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568. PMID: 32511687; PMCID: PMC7281382.
11. Lebrun-Fréney C, Siva A, Sormani MP, et al. TERIS Study Group. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Oct 1;80(10):1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815. PMID: 37603328; PMCID: PMC10442780.
12. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Fréney C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023 Mar;93(3):604-614. doi: 10.1002/ana.26555. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36401339.
13. 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 Aug;17(8):970-9. doi: 10.1177/1352458511399611. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21421809.
14. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910. doi: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.
15. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3537.
16. Uher T, Havrdova EK, Benkert P, et al. Measurement of neurofilaments improves stratification of future disease activity in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Nov;27(13):2001-2013. doi: 10.1177/13524585211047977. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612753.
17. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2017 Feb;23(2):242-252. doi: 10.1177/1352458516650525. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27230790.
18. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-666. doi: 10.1002/ana.25463. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30851128; PMCID: PMC6518998.