

Išsėtinė sklerozė ir amžėjimas

Julija Isačenko*

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Renata Balnytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais dešimtmečiais išsėtinės sklerozės (IS) gydymo galimybės ir prieinamumas labai pagerėjo, dėl to vis daugiau sergančiųjų sulaukia vyresnio amžiaus neturėdami sunkios negalios. Dauguma ligos eigą modifikuojančių (LEM) vaistų yra sukurti slopinti aktyvų uždegimą, mažinti paūmėjimų riziką, tačiau amžėjant (*amžėjimas – tapsmas senesniame, turinčiame daugiau amžiaus*) ligos patogenetiniai mechanizmai keičiasi, pradeda vyrauti nuo paūmėjimų nepriklausomas negalios progresavimas. Ilga imuninę sistemą veikiančių vaistų vartojimo trukmė, su amžiumi didėjantis komorbidiškumas gali didinti nepageidaujamų poveikių riziką. Šiame straipsnyje apžvelgsime su amžėjimu siejamus išsėtinės sklerozės patogenezės pokyčius ir gydymo sunkumus.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, ligos eigą modifikuojantis gydymas, amžėjimas.

Ageing and multiple sclerosis

Summary. Advances in the treatment of multiple sclerosis in recent decades have allowed an increasing number of people to reach advanced age without significant disability. Most disease-modifying drugs are designed to suppress active inflammation and reduce the risk of relapses; however, as patients age, the pathogenetic mechanisms of the disease change, and progression independent of relapse activity (PIRA) begins to prevail. The prolonged duration of drug-induced immunosuppression, combined with age-related comorbidities, may lead to adverse effects. In this article, we review age-related changes in multiple sclerosis pathogenesis and the associated treatment challenges.

Keywords: multiple sclerosis, disease-modifying therapies, aging.

Įvadas

Išsėtinė sklerozė yra autoimuninė centrinės nervų sistemos liga, kuri įprastai nustatoma 20–40 metų amžiuje ir yra viena dažniausių jaunų suaugusiųjų negalios priežasčių. Senstant bendrajai populiacijai ir gerėjant LEM gydymo prieinamumui, vidutinis IS sergančių pacientų amžius didėja. 2008–2010 m. surinktais duomenimis grįšta JAV populiacinė studija parodė, jog daugiau kaip trečdalis (34 proc.) sergančiųjų IS yra 55 m. ir vyresni [1]. Daugumos LEM vaistų efek-

* **Adresas:** Julija Isačenko, Eivenių g. 2, LT- 50161 Kaunas. Tel. +370 377 87 341, el. paštas julija.Isacenko@lsmu.lt

Received: 14/08/2024. **Accepted:** 30/09/2024

Copyright © Julija Isačenko, Renata Balnytė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

tyvumą ir saugumą įrodančių klinikinių studijų dalyvių amžius neviršija 55 m. Nustatyta, jog vidutiniškai 45 ± 10 m. pacientams ligos eiga keičiasi į antrinę progresuojančią (AP) [2], kurios gydymo galimybės yra ribotos (kol kas patvirtintas tik vienas vaistas – siponimodas). JAV tyrėjų atlikta metaanalizė, kurioje buvo išanalizuoti 38 klinikinių studijų duomenys, parodė, kad amžius yra svarbus LEM vaisto efektyvumą lemiantis veiksnys, ir daugumai pacientų, kuriems yra 53 ir daugiau metų, skiriamo gydymo naudos nenustatoma [3]. Nepaisant to, realioje klinikinėje praktikoje ligos eigą koreguoti neskubama ir pacientai tęsia LEM gydymą metų metus. Ilgalaikis vaistų vartojimas gali didinti nepageidaujamų poveikių, tokių kaip hipogamaglobulinemija vartojant anti-CD20 monokloninius antikūnus, užsitęsusi limfopenija, sukelta sfingozino-1-fosfato receptorių moduliatorių ar fumaratų, ir kt. riziką. Kita vertus, žinoma, jog atsistatymas po patirto klinikinio IS paūmėjimo vyresniame amžiuje yra blogesnis nei jaunesnių pacientų, o klinikinių tyrimų ar rekomendacijų, kada galima saugiai nutraukti ligos LEM gydymą, trūksta.

IS patogenezė ir amžėjimas

Skiriamos IS formos: recidyvuojančioji-remituojančioji (RR), kuri pasireiškia paūmėjimais ir po jų einančiomis remisijomis; pirminė progresuojanti (PP) – negalia progresuoja palaipsniui, be aiškių paūmėjimų ar remisijų; antrinė progresuojanti (AP) – progresuojanti ligos eiga pasireiškia anksčiau RR forma sirgusiam pacientui [4].

RR IS fazėje vyrauja uždegiminiai, demielinizaciniai ir remielinizaciniai procesai. Senkant centrinės nervų sistemos kompensaciniam rezervui, pasireiškus progresuojančiai ligos eigai, uždegimas ir remielinizacija tampa mažiau ryškūs, atsiranda aksonų pažaida, astrocitų gliozė [5]. Amžėjančių pacientų smegenų skysčio tyrimuose nustatomos mažėjančios uždegiminių biožymenų, tokių kaip matrikso metalo proteinazių, B limfocitus pritraukiančių chemokinių, osteopontinų, neurofilamentų – lengvųjų grandinių, koncentracijos [6]. Patologinis progresuojančios IS žymuo yra dominuojančios neaktyvios bei rusenančios (angl. *smoldering*), kitaip tariant, lėtai besiplečiančios, plokštelės, kurios dažniausiai nustatomos penktajame gyvenimo dešimtmetyje [7]. Visos ligos metu vykstančią neurodegeneraciją rodo smegenų atrofija, kuri aptinkama dar iki nustatant IS diagnozę (esant kliniškai izoliuotam sindromui), tačiau esant progresuojančiai eigai tampa itin ryški [8].

Manoma, kad viena iš minėtų patogenetinius pokyčius lemiančių priežasčių yra ankstyvas IS sergančiųjų imunosenėjimas (angl. *Immunosenescence*). Šis terminas apibrėžiamas kaip su amžiumi susijęs adaptacinio ir įgimto imuninio atsako susilpnėjimas, kai yra pakitęs aktyvavimas [9]. Nustatyti IS sergančiųjų imunosenėjimą rodantys biožymenys: ankstyva užkrūčio liaukos involiucija [10], sumažėjęs CD4/CD8 ląstelių santykis [11], invariantinių natūraliųjų žudikų T limfocitų (angl. *invariant natural killer T cells*) sumažėjimas [12]. Minėti imuninės sistemos pokyčiai gali būti sukelti sumažėjusio kaulų čiulpų proliferacinio pajėgumo [13] ir greitesnio telomerų trumpėjimo [14].

Be to, nustatyta, kad amžėjant mikroglijos ląstelių paviršiuje pradedamos ekspresuoti uždegimą skatinančios molekulės (MHC II, CD11b, CD68, CD86) ir padaugėja prouždegiminius citokinus (TNF α , IL-1 β , IL-6) koduojančios mRNR [15]. Tai skatina užsitęsusią uždegiminę reakciją į antigenų stimuliaciją ir slopina gijimo procesus.

LEM gydymo efektyvumas

Iki šiol atliktuose klinikiniuose tyrimuose vyresnių pacientų LEM gydymo įtaka negalios progresavimui nustatyta vartojant siponimodą (pacientų, vyresnių kaip 50 m.), kladribiną (vyresnių

kaip 40 m.), okrelizumabą (vyresnių kaip 40 m.), ofatumumabą (vyresnių kaip 40 m.) [16–19]. Detalesnė informacija pateikta pirmoje lentelėje.

1 lentelė. Trečios fazės LEM gydymo klinikinių tyrimų pagal amžių suskirstytų pogrupių analizė
Parenkota pagal G. Macaron ir kt. [20]

Vaistas	Klinikinė studija	Amžius ir klinikinis efektyvumas	Įtaka negalios progresavimui
Teriflunomidas	TEMPO [21]	Reikšmingas KPD sumažėjimas jaunesniems ir vyresniems kaip 38 m. pacientams, palyginti su placebo	Negalios progresavimo rizika mažesnė tik jaunesnių kaip 38 m. pacientų, palyginti su placebo grupe
Dimetil-fumaratas [DMF]	DEFINE [22] CONFIRM [23]	Reikšmingas KPD sumažėjimas jaunesniems ir vyresniems kaip 40 m. pacientams, palyginti su placebo. 40 m. ir vyresnių pacientų grupėje reikšmingo KPD sumažėjimo, palyginti su GA vartojusiais pacientais, nenustatyta	Negalios progresavimo rizika mažesnė tik jaunesnių kaip 40 m. pacientų, palyginti su placebo grupe. Negalios progresavimo rizikos sumažėjimo nenustatyta abiejose amžiaus grupėse (iki ir daugiau kaip 40 m.), palyginti su GA
Fingolimodas	FREEDOMS [24]	Nenustatyta reikšmingo KPD sumažėjimo 40 m. ir vyresniems pacientams, palyginti su placebo	Negalios progresavimo rizikos sumažėjimo, palyginti su placebo, nenustatyta
Siponimodas	EXPAND [16]	–	Reikšmingai sumažino negalios progresavimo riziką jaunesnių ir vyresnių kaip 50 m. tiriamųjų grupėse, palyginti su placebo
Kladribinas	CLARITY [17]	Reikšmingai padidino pacientų dalį, kuriai nenustatyta ligos aktyvumo požymių (tik jaunesnių, tiek vyresnių kaip 40 m. grupėse), palyginti su placebo	Reikšmingai sumažino negalios progresavimo riziką abiejose amžiaus grupėse
Okrelizumabas	OPERA I and II [18] OROTARIO [25]	Nustatytas reikšmingai didesnis NEDA pasiekusių tiriamųjų dažnis abiejuose pogrupiuose (tiek jaunesnių, tiek vyresnių kaip 40 m.), palyginti su IFN-b1a. Reikšmingai sumažėjęs KPD iki 45 m. ir vyresnių kaip 45 m. pacientų grupėse, palyginti su placebo	Reikšmingai sumažėjusi negalios progresavimo rizika iki ir daugiau kaip 40 m. amžiaus grupėse, palyginti su IFN-b1a. Reikšmingai sumažėjusi negalios progresavimo rizika jaunesnių ir vyresnių kaip 45 m. amžiaus grupėse, palyginti su placebo (jaunesnėje grupėje pageidaujamas efektas didesnis)
Ofatumumabas	ASCLEPIOS [19]	Reikšmingas KPD sumažėjimas tiriamųjų iki 40 m. ir daugiau kaip 40 m. grupėse, palyginti su teriflunomidu	Reikšmingas negalios progresavimo rizikos sumažėjimas iki 40 m. ir daugiau kaip 40 m. amžiaus grupėse, palyginti su teriflunomidu
Natalizumabas	AFFIRM, SENTINEL [26]	Reikšmingas KPD sumažėjimas iki 40 m. ir daugiau kaip 40 m. grupėse, palyginti su placebo (AFFIRM) ir kartu su iINF-b1a, palyginti su INF-b1a (SENTINEL)	Negalios progresavimo rizikos sumažėjimas nustatytas tik jaunesnių nei 40 m. amžiaus grupėje, palyginti su placebo (AFFIRM) ir kartu su INF-b1a, palyginti su INF-b1a (SENTINEL)

KPD – kasmetinių paūmėjimų dažnis.

NEDA – jokių ligos aktyvumo požymių (angl. *No evidence of disease activity*).

Weideman ir kt. atliktoje klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizėje (iš viso apėmė 28 082 tiriamuosius) nustatyta, kad didėjant amžiui reikšmingai mažėja LEM gydymo veiksmingumas, o pateiktas regresijos modelis rodo, jog vidutiniam IS sergančiam pacientui, kuriam yra 53 metai ir daugiau, LEM gydymas teigiamo poveikio neturi [3]. 2022 m. publikuota JAV atlikta retrospektyvioji kohortinė studija (1246 tiriamieji), kurioje buvo lygintas gydymo efektyvumas tarp tų, kuriems buvo skirtas didelio efektyvumo gydymas (natalizumabu, rituksimabu), ir vartojusiu peroralinius vaistus (fingolimodą, DMF). Nustatyta, jog vyresniems kaip 54,2 m. tiriamiesiems gydymo efektyvumas tarp grupių nebesiskyrė [27].

2019 m. publikuota retrospektyvioji realaus gyvenimo studija parodė, jog per dvejus metus nuo LEM gydymo nutraukimo (didžioji pacientų dalis iki tol buvo gydyta GA ar IFN- β) 60 m. ir vyresnio amžiaus (vidurkis 65 m.) IS sergančiųjų grupėje ($n = 128$) buvo nustatytas tik 1 IS paūmėjimas [28].

Ar saugu nutraukti LEM gydymą stabiliems vyresnio amžiaus pacientams? Į šį klausimą bandyta atsakyti atsitiktinių imčių DISCOMS studijoje. Dalyviai buvo 55 m. ir vyresni (amžiaus vidurkis – 63 m.) IS sergantys pacientai, kuriems pastaruosius penkerius metus nebuvo paūmėjimų (vidutinis laikotarpis nuo paskutinio paūmėjimo – 14 m.), pastaruosius trejus metus galvos smegenų MRT nebuvo nustatyta naujų demielinizuojančių židinių, gydyti LEM gydymu (apie 75 proc. gydymui buvo skiriami mažo efektyvumo injekuojami vaistai, teriflunomidas) bent penkerius metus. Iš 259 tiriamųjų 128 tęsė gydymą, 131 nutraukė, vidutinė stebėjimo trukmė – 22,4 mėnesio. Rezultatai parodė, jog pirmojoje grupėje IS pasireiškė rečiau (0,78 proc. vs 2,29 proc., $p = 0,005$), nauji židiniai T2 sekoje nustatyti atitinkamai 3,9 proc. vs 10,7 proc. ($p = 0,42$), EDSS (angl. *Expanded Disability Status Scale*) padidėjo 11 proc. vs 12 proc. ($p = 0,77$). Apibendrinami studijos autoriai nurodo, jog įrodyti, kad LEM nutraukimas yra lygiavertis (angl. *non inferior*) gydymo tęsimo taktikai, nepavyko [29].

Bsteh ir kiti iš 221 IS (RR eiga) sergančiojo ir LEM gydymą (GA ar IFN- β) nutraukusiųjų kohortos išskyrė 45 m. ir vyresnius tiriamuosius. Išanalizavę duomenis nustatė, kad dalyviai, kurie ketverius metus iki gydymo nutraukimo nepatyrė paūmėjimų ir jiems MRT nebuvo aktyvių židinių, turėjo labai mažą riziką patirti paūmėjimą nebevartodami vaistų [30]. Ta pati tyrėjų komanda sukūrė skaičiuoklę, skirtą paūmėjimų rizikai per artimiausius penkerius metus nutraukus LEM gydymą įvertinti – VIAADISC (angl. *Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI, and duration in stable course*), pateikta antroje lentelėje [31].

2 lentelė. VIAADISC skaičiuoklė

	Vertė	Balai
Amžius (metais)	< 45	2
	45–55	1
	≥ 55	0
MRT duomenys nutraukimo metu	≥ 3 nauji / padidėję židiniai T2 ARBA 1 Gd+ židinis	2
	< 3 nauji / padidėję židiniai T2 IR nėra Gd+ židinių	0
Stabilios ligos trukmė	< 4 metai	2
	4–8 metai	1
	≥ 8 metai	0

Gd+ – gadolinį kaupiantis.

Apskaičiuota ligos paūmėjimo rizika pagal surinktus balus: 0–1 b. – 10 proc., 2–3 – 40 proc., 4–5 – 90 proc.

Kita daugiacentrė retrospektyvioji studija parodė, jog 32,9 proc. iki tol buvusių stabilių pacientų, nutraukus LEM gydymą, nustatytas negalios padidėjimas, ir kad nei vyresnis amžius, nei stabilios ligos trukmė nėra patikimi veiksniai, kurie padėtų nuspėti galimą negalios progresavimą nutraukus LEM gydymą (didžioji pacientų dalis iki tol buvo gydomi IFN- β (57,4 proc.) ir GA (18,5 proc.)) [32].

Neigiami nutraukimo atžvilgiu ir Prancūzijoje atlikto tyrimo rezultatai. Iš viso buvo įtraukti 232 pacientai (amžiaus mediana – 52,8 m.), iš jų 183 buvo gydyti pirmos eilės vaistais (GA, IFN- β , DMF, teriflunomidu), 49 antros eilės vaistais (fingolimodu, natalizumabu arba rituksimabu). Paūmėjimai nutraukus LEM gydymą (sekimo trukmės mediana pirmos eilės gydymo grupėje – 6,4 metai, didelio efektyvumo vaistų grupėje – 4,2 metai) pasireiškė 6 proc. gydytų pirmos eilės vaistais, 9 proc. fingolimodu ir 43 proc. natalizumabu (didžioji dalis atvejų nustatyta per pirmus 3 mėnesius po gydymo nutraukimo). Apibendrinami autoriai pabrėžia, kad, nepaisant paciento amžiaus, nutraukus gydymą natalizumabu turėtų būti pasirenkamas alternatyvus gydymas [33].

Neseniai publikuota retrospektyvioji didelės imties realaus gyvenimo duomenų studija parodė, kad vyresni kaip 50 m. pacientai, kurie nutraukė LEM gydymą, daugiau dienų praleisdavo ligoninėje (9,4 vs 7,8) ir dažniau kreipdavosi į skubios pagalbos skyrių (1,4 vs 1) nei tie, kurie tęsė gydymą, laikas iki pirmojo paūmėjimo tarp grupių nesiskyrė [34].

Turimi duomenys prieštaringi, ar saugu nutraukti LEM gydymą 55–60 ir vyresnio amžiaus IS sergantiems pacientams tvirto atsakymo nėra. Panašu, kad net ir nesant akivaizdžių aktyvaus uždegiminio proceso požymių (gadolinio kontrastą kaupiančių židinių galvos smegenų MRT tyrime, aiškių klinikinių paūmėjimų) amžėjant vyksta uždegiminiai procesai, kurie lemia nuo paūmėjimų nepriklausomos negalios progresavimą (angl. *PIRA – progression independent of relapse activity*) ir visiškai atmesti, kad LEM gydymo nutraukimas gali pabloginti dalies IS sergančių pacientų būklę, negalime.

LEM gydymo saugumas

Biologinio senėjimo nulemti kokybiniai ir kiekybiniai imuninės sistemos pokyčiai yra susiję su sumažėjusiu atsparumu infekcijoms, didesne onkologinių ligų rizika. Skiriant LEM gydymą vyresnio amžiaus pacientams, reikėtų iš naujo įvertinti naudos ir galimos rizikos santykį.

Iki šiol atlikti tyrimai parodė, jog vartojant natalizumabą vyresnis amžius gydymo pradžioje galėtų būti PML atsiradimo (iki 24 infuzijos) rizikos veiksnys [35], o gydomiems DMF lemti dažnesnį limfopenijos pasireiškimą [36].

Neseniai publikuota didelės apimties retrospektyvioji kohortinė studija analizavo LEM gydymo ryšį su infekcijomis. Nustatyta, kad rituksibamo ir natalizumabo vartojimas yra susijęs su didesne sunkių infekcijų, dėl kurių hospitalizuojama, rizika, palyginti su IFN- β ar GA. Su padidėjusia sunkių infekcijų rizika taip pat siejamas vyresnis paciento amžius. Straipsnio autoriai skatina įvertinti galimas rizikas prieš skiriant didelio efektyvumo LEM gydymą pacientams, kuriems ligos eiga neremituojanti ir didelė negalia (kai juda naudodami vaikštynę ar vežimėlį), vakcinuotis nuo *Varicella zoster* viruso, vengti nebūtino kortikosteroidų skyrimo, profilaktinių priemonių, kurios mažintų šlapimo takų infekcijų riziką, naudojimo, ir atkreipti dėmesį į gretutinių lėtinių ligų prevenciją [37].

Abibendrinimas

Tyrimai rodo, jog amžėjant keičiasi mūsų imuninės sistemos savybės, kartu keičiasi autoimuninių ligų, tokių kaip išsėtinė sklerozė, patogenetiniai mechanizmai. Dauguma šiuolaikinių LEM

vaistų savo efektyvumą įrodė klinikinėse studijose, kuriose dalyvavo 55 m. ir jaunesni pacientai. Iki šiol atliktų tyrimų, kuriuose buvo nagrinėtas vyresnių IS sergančių pacientų gydymas, rezultatai prieštaringi: dalis rodo, kad LEM gydymas vyresniems kaip 53 m. pacientams nebeturi naudos, tačiau atliktoje atsitiktinių imčių DISCOMS klinikinėje studijoje įrodyti, kad LEM gydymo nutraukimas 55 m. ir vyresniems tiriamiesiems yra lygiavertis gydymo tęsimui, nepavyko (3,29). Galbūt deeskalacijos taktika (retinti LEM gydymo skyrimą, mažinti dozę ar keisti į saugesnį, mažiau efektyvų gydymą) padėtų sumažinti ilgalaikio imunosupresinio gydymo keliamas rizikas ir leistų sumažinti IS sukeltos negalios progresavimo riziką, kuri gali iškilti visiškai nutraukus gydymą, taip pat turėtų teigiamą farmakoekonominį poveikį [38]. Kol kas aiškių įrodymais pagrįstų gairių, kaip turėtų būti gydomi vyresnio amžiaus IS sergantieji, kada LEM gydymas turėtų būti nutraukiamas, nėra, taigi sprendimai turėtų būti priimami atsižvelgiant į iki šiol skirtą gydymą, ligos aktyvumą, paciento negalios sunkumą, su gydymu susijusias rizikas.

Literatūra

1. Hittle M, Culpepper WJ, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, Kaye WE, et al. Population-based estimates for the prevalence of multiple sclerosis in the United States by race, ethnicity, age, sex, and geographic region. *JAMA Neurol* 2023; 80(7): 693–701.
2. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. 2012.
3. Gutenberg J. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis. *Treatments Selection of Trials* 2017; 8(November): 1–12.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014 Jul; 83(3): 278–86.
5. Frischer JM, Bramow S, Dal-bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis brains. 2009.
6. Khademi M, Dring AM, Gilthorpe JD, Wuolikainen A, Al Nimer F, Harris RA, et al. Intense inflammation and nerve damage in early multiple sclerosis subsides at older age: A reflection by cerebrospinal fluid biomarkers. *PLoS One* 2013; 8(5): 1–12.
7. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. 2015.
8. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, Gobbi C, Zecca C. Association of gray matter atrophy patterns with clinical phenotype and progression in multiple sclerosis 2021; 1561–73.
9. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system review-article. *Nat Immunol* 2018; 19(1).
10. Duszczyszyn DA, Williams JL, Mason H, Lapierre Y, Antel J, Haegert DG. Thymic involution and proliferative T-cell responses in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2010; 221(1–2): 73–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.02.005>
11. Tohoku J. Chronological changes of CD4 + and CD8 + T cell subsets in the experimental autoimmune encephalomyelitis, a mouse model of multiple sclerosis 2007; 329–39.
12. Article O. Allergy and immunology regulatory T, natural killer T and $\gamma\delta$ T cells in multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis: A comparison: 1–6.
13. Redondo J, Sarkar P, Kemp K, Virgo PF, Pawade J, Norton A, et al. Reduced cellularity of bone marrow in multiple sclerosis with decreased MSC expansion potential and premature ageing in vitro 2018; 919–31.
14. Habib R, Ocklenburg S, Ho S, Haghikia A, Thomas J, Arning L. Association between shorter leukocyte telomeres and multiple sclerosis 2020; 341(December 2019).
15. Norden DM, Godbout JP. Review: Microglia of the aged brain: Primed to be 2013; 19–34.
16. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1263–73.

17. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. 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 analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011; 10(4): 329–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70023-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70023-0)
18. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2019; 266(5): 1182–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09248-6>
19. Cross AH, Seze J De, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. 2024.
20. Macaron G, Larochelle C, Arbour N, Galmard M, Girard JM, Prat A, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol* 2023; 14(July): 1–17.
21. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSo) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18(11): 1625–32.
22. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–107.
23. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021; 89(4): 780–9.
24. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012; 11(5): 420–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70056-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70056-X)
25. Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, et al. *New England Journal* 2024; 209–20.
26. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3): 405–15.
27. Vollmer BL, Wolf AB, Sillau S, Corboy JR, Alvarez E. Evolution of disease modifying therapy benefits and risks: An argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2022; 12(January): 1–8.
28. Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. 2019; 699–708.
29. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): A multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. 2023; 22(July).
30. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler* 2017 Aug; 23(9): 1241–8.
31. Bsteh G, Hegen H, Riedl K, Altmann P, Auer M, Berek K, et al. Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: The VIAADISC score. 2021; (December 2020): 1609–16.
32. Jakimovski D, Kavak KS, Vaughn CB, Goodman AD, Coyle PK, Krupp L, et al. Discontinuation of disease modifying therapies is associated with disability progression regardless of prior stable disease and age. 2022; 57(October 2021).
33. Chappuis M, Rousseau C, Bajoux E, Wiertlewski S, Laplaud D. Discontinuation of second-versus first-line disease-modifying treatment in middle-aged patients with multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2023; 270(1): 413–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11341-2>
34. Butler O, Weinstock-Guttman B, Jakimovski D, Eckert S, Suzart-Woischnik K, Heeg S, et al. Journal of medicine, surgery, and public health real-world effectiveness of disease-modifying therapies in older adults with multiple sclerosis. *J Med Surgery, Public Health* [Internet]. 2024; 3(December 2023): 100094. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100094>

35. Prosperini L, Rossi N De, Scarpazza C, Moiola L, Cosottini M, Gerevini S, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: Findings from an Italian independent registry. 2016; 1–16.
36. Robb J, Hyland M, Samkoff L. Dimethyl fumarate-associated lymphopenia in clinical practice: Implications for disease modifying therapy selection (P6.192). *Neurology* [Internet]. 2016 Apr 5; 86(16_supplement): P6.192. Available from: https://doi.org/10.1212/WNL.86.16_supplement.P6.192
37. Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG, Piehl F. Multiple sclerosis, disease-modifying therapies, and infections. 2023; 0: 1–12.
38. Selmaj K, Hartung HP, Mycko MP, Selmaj I, Cross AH. MS treatment de-escalation: Review and commentary. *J Neurol* [Internet]. 2024; (0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12584-x>