

LATE ONSET MULTIPLE SCLEROSIS

MULTIPLA SKLEROZA KASNOG POČETKA

Maja Budimkić^{1,2}, Olivera Tamaš^{1,2}, Nikola Veselinović^{1,2}, Šarlota Mesaroš^{1,2}, Jelena Drulović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: budim17@gmail.com

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) that usually occurs between the ages of 20 and 40. Less often, the diagnosis of MS can be made in children and adolescents, before the age of 18, as well as in people aged 50 and over. If the symptoms of MS appear in people aged 50 and over, this form of the disease is called late onset MS (LOMS). Compared to the classic onset of MS, people with LOMS are characterized by a more frequent occurrence of a progressive course of the disease, a delay in establishing a diagnosis in relation to the time since the appearance of initial neurological disorders, as well as a higher prevalence of motor disability. The older the person, the greater the risk of comorbidity, which negatively affects the course of the disease and potentially limits therapeutic options. There are limited data on the effectiveness and safety of therapy that modifies the natural course of the disease, for people with MS in this age group.

It is particularly interesting how the aging process affects the pathophysiology of MS, the clinical course and the treatment approach of people with LOMS.

Keywords:

multiple sclerosis (MS),
late onset,
disease modifying
therapies (DMT)

Sažetak

Ključne reči:

multipla skleroza (MS),
kasni početak,
terapija koja menja
prirodni tok bolesti
osoba sa MS

Multipla skleroza (MS) je inflamatorno demijelinizaciono i neurodegenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), koje se uobičajeno javlja u uzrastu od 20 do 40 godina. Ređe se dijagnoza MS može postaviti u dečijem i adolescentskom uzrastu, pre navršene 18. godine, kao i kod osoba starosti preko 50 godina. Ukoliko se simptomi MS jave kod osoba sa 50 i više godina, ova forma bolesti se označava kao MS kasnog početka (engl. *late onset MS* - LOMS). U poređenju sa klasičnim početkom MS, osobe sa LOMS karakteriše češća pojava progresivnog toka bolesti, kašnjenje u postavljanju dijagnoze u odnosu na vreme od pojave inicijalnih neuroloških smetnji, kao i veća prevalencija motorne onesposobljenosti. Što su osobe starije, rizik za postojanje komorbiditeta je veći, što negativno utiče na tok bolesti i potencijalno ograničava terapijske mogućnosti. Limitirani su podaci o efektivnosti i bezbednosti terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti u ovoj starosnoj grupi.

Posebno je zanimljivo kako proces starenja utiče na patofiziologiju MS, klinički tok i pristup lečenju osoba sa LOMS.

Uvod

Multipla skleroza (MS) je hronična, imunski posredovana, demijelinizaciona i neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) koju karakteriše proces inflamacije i aksonalne degeneracije (1). U svetu od MS boluje 2,9 miliona osoba (2). Generalno gledano, smatra se bolešću mladih odraslih osoba, koja se uobičajeno javlja u uzrastu od 20 do 40 godina, međutim, broj starijih osoba sa ovim oboljenjem je u porastu. Multipla skleroza predstavlja glavni uzrok netraumatske onesposobljenosti od neuroloških bolesti kod mladih odraslih osoba (3).

Dijagnoza MS se ređe može postaviti u dečijem i adolescentskom uzrastu, pre navršene 18 godine, kao i kod osoba starosti 50 i više godina (3-6). Ukoliko se simptomi MS jave kod osoba sa 50 godina i starijih, ova forma bolesti se označava kao MS kasnog početka (engl. *late onset MS* - LOMS), dok je nastanak simptoma MS posle 60. godine života označen kao MS veoma kasnog početka (engl. *Very Late Onset* - VLOMS) (5). Prevalencija LOMS se kreće od 0,6 do 12% (4-6).

U poređenju sa MS klasičnog vremena početka, osobe sa LOMS karakterišu češća pojava progresivnog toka bolesti, odloženo vreme od pojave inicijalnih smetnji do postavljanja dijagnoze, kao i veća prevalencija motorne onesposobljenosti (6). Sa starošću osobe rastu rizici komorbiditeta, što ima negativan uticaj na tok bolesti i ograničava terapijske mogućnosti.

Studije sa fokusom na efektivnost terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti osoba sa MS (engl. *disease modifying therapies* - DMT) kod osoba sa LOMS nedostaju. Dostupni podaci se baziraju na podgrupnoj analizi studija treće faze sa DMT (4, 7, 8).

Lečenje LOMS je jedinstven terapijski izazov. Aktuelne DMT deluju redukujući proces neuroinflamacije, ali nisu u dovoljnoj meri efektivne u redukciji akumulacije onesposobljenosti povezane sa procesom neurodegeneracije, koja zapravo preovladava kod starijih osoba sa MS.

Poznije godine života imaju veliki uticaj na klinički tok bolesti, patološke i imunološke procese, kao i na izbor terapije.

Cilj ovog rada je da se objasni na koji način proces starenja utiče na početak i klinički tok bolesti osoba sa LOMS, sa posebnim osvrtom na terapijske mogućnosti.

S obzirom na nedostatak informacija o povezanosti između godina starosti, MS i DMT, goruće je pitanje o bezbednosti pojedinih DMT kod osoba sa LOMS.

Epidemiologija multiple skleroze kasnog početka

Multipla skleroza se više ne može smatrati samo bolešću mladih odraslih osoba. U više studija je utvrđen porast prevalencije kod starijih osoba (9). Tako je, na primer, u Kanadi, osamdesetih godina prošlog veka vršna prevalencija iznosila 54 godine, a nakon 2000. godine je bila 59 godina (10).

U SAD je, u 2010. godini, najviša uzrasno specifična prevalencija uočena u grupi osoba starosti od 55 do 64 godine, a po redu druga najviša prevalencija bila je u grupi od 65 do 74 godine (11).

Slični rezultati su zabeleženi u skandinavskim zemljama, sa najvišom prevalencijom u starosnoj grupi od 55 do 59 godina za žene i 60 do 64 godine za muškarce (12, 13). Porast prevalencije kod starijih osoba sa MS se može objasniti činjenicom da se njihov životni vek progresivno povećava u poslednje dve decenije, iako je i dalje kraći za 6 do 10 godina u odnosu na opštu populaciju (3). Faktori koji doprinose pomenutom produžavanju životnog veka osoba sa MS su ranije započinjanje DMT, ranije uvođenje visokoefektivne DMT, unapređenje simptomatskog lečenja i uspostavljanje modela multidisciplinarnog pristupa lečenju MS (3, 4). Za porast incidencije LOMS su zaslužni i postojanje svesti o MS u ovoj populaciji i poboljšanje dijagnostičkih procedura, samim tim sve veća dostupnost i povećana upotreba pregleda magnetnom rezonancom (MR), koji doprinose povećanoj prevalenciji LOMS.

Porast MS u populaciji starijih osoba je opterećenje kako za pojedinca, tako i za društvenu zajednicu u celini. Ovaj porast prevalencije je naročito važan uzimajući u obzir da se najviši nivo godina života izgubljenih usled

preranog smrtnog ishoda i onesposobljenosti odigrava upravo u šestoj deceniji života (4).

Multipla skleroza kasnog početka se češće javlja kod žena, ali je odnos pojave bolesti između žena i muškaraca manje izražen u odnosu na pojavu kod mladih odraslih pacijenata (3).

Patofiziologija

Patofiziologiju MS karakteriše izmena multidirekcione interakcije između imunskih ćelija na periferiji i rezidentnih ćelija CNS-a (14). Pored genetske podložnosti, identifikovano je bar nekoliko faktora sredine koji su povezani sa povećanim rizikom za nastanak MS, poput infekcije Epštajn-Barovim (*Epstein-Barr*) virusom, pušenja, gojaznosti i deficita D-vitamina tokom adolescencije.

Tokom trajanja MS se smenjuju dva procesa, a to su inflamacija i neurodegeneracija (1). Inicijalna faza, kojom dominiraju talasi neuroinflamacije, najverovatnije je pokrenuta imunskim mehanizmima sa periferije, sa relapsima i znacima aktivnosti na MR endokranijuma i kičmene moždine, kao i patološkim fokusima demijelinizacije i različitog stepena aksonalnog gubitka. Ove promene se mogu videti i kod osoba sa radiološki izolovanim sindromom (RIS). Međutim, sa napredovanjem bolesti i tokom starenja smanjuju se učestalost relapsa i neuroradiološke aktivnosti bolesti, što doprinosi tranziciji ka sekundarno progresivnoj formi bolesti (3). Progresivnu fazu bolesti karakteriše kompartmentalizacija procesa inflamacije unutar CNS-a, koja se sastoji iz kombinacije različitih neurodegenerativnih mehanizama, sa osnovnim predstavnicima u vidu tinjajućih (engl. *smoldering*) plakova u kojima postoji aktivacija mikroglije, sa sporim rastom veličine već postojećih lezija (4). U cerebrosposinalnoj tečnosti (CST) osoba sa primarno progresivnom MS (PPMS) tokom procesa starenja beleži se smanjenje broja B- i T-ćelija, plazma ćelija, ćelija prirodnih ubica, koje nije tako izraženo kod osoba sa relapsno remitentnom (RR) MS (14). Ovakav nalaz ukazuje na redukciju penetracije imunskih ćelija sa periferije u CNS kod osoba sa PPMS.

Veća prevalencija PPMS kod LOMS delom se može objasniti dužim latentnim periodom, tokom kojeg inflamatorna RR faza ostaje klinički nema do momenta dok ne dođe do progresivnog toka bolesti s obzirom na sve veći broj dokaza da MS predstavlja kontinuum inflamatorne i neurodegenerativne faze bolesti koje se od početka prepliću (15).

Starenje i multipla skleroza: uticaj procesa imunosenscencije na tok bolesti osoba sa multiplom sklerozom

Kako dolazi do starenja opšte populacije, koncept imunosenscencije privlači sve veću pažnju i označava postepeno opadanje funkcije imunskog sistema tokom godina (16). Posledice imunosenscencije se ogledaju u redukovanju stečenog imunskog odgovora na vakcinacije, povećanoj podložnosti za razvoj infekcija i sklonosti

ka razvoju autoimunskih bolesti i maligniteta kod starijih osoba. Navedeni proces je najverovatnije odgovoran za prelazak iz inflamatorne u pretežno neurodegenerativnu prirodu procesa kod osoba sa MS, koja se takođe sve više potencira starenjem (15,16).

Tokom prirodnog procesa starenja ćelije urođenog i stečenog imunskog odgovora prolaze kroz različite promene – smanjenje broja naivnih T-ćelija, smanjenje raznolikosti receptora na T- i B-ćelijama i nakupljanja memorijskih T-ćelija (15). Ovo opadanje funkcionalnosti imunskog sistema, zajedno sa biološkim procesima udruženim sa starenjem, poput skraćivanja telomera, DNK mutacija, mitohondrijske disfunkcije, iscrpljenosti stem ćelija i samog ćelijskog starenja, dovodi do procesa hronične inflamacije niskog stepena, poznate kao inflamacija uzrokovana starenjem (engl. *inflammaging*) (15,16). Ovaj proces, udružen sa slomom kompenzatornih mehanizama, poput neuroplastičnosti i remijelinizacije, negativno utiče na tok bolesti osoba sa MS i pospešuje neurodegenerativni proces u MS, a udružen sa imunosenscencijom povećava podložnost starijih osoba ka infekcijama.

Mikroglija i makrofagi, kao ćelije urođenog imunskog odgovora, važne za funkcionisanje i reparaciju unutar CNS-a, podležu procesu senscencije na poseban način, koji ima negativan uticaj na procese reparacije unutar CNS-a (16). Događa se proces mikroglijalnog “prajminga” koji označava da mikroglija ima prenatlažen proinflatorni odgovor, dok makrofagi imaju smanjenu funkciju fagocitoze i hemotakse.

Mozak koji stari i imunski odgovor sa izmenjenom T- i B-ćelijskom aktivnošću, kao i narušenom regrutacijom i diferencijacijom oligodendrocitnih progenitora, takođe mogu dovesti do neadekvatne remijelinizacije i nemogućnosti za ispoljavanje karakterističnih manifestacija RR faze bolesti (15,16).

U pogledu terapijskih opcija proces imunosenscencije bi mogao negativno da utiče na efektivnost DMT (17).

Kliničke i neuroradiološke karakteristike multiple skleroze kasnog početka

Klinička slika multiple skleroze kasnog početka

Vreme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze LOMS i naročito VLOMS, skoro je duplo duže u odnosu na populaciju osoba sa MS ranijeg početka (18,19). Kliničkom slikom LOMS dominiraju postojanje motorne disfunkcije i cerebelarnog sindroma. Inicijalna klinička manifestacija bolesti je najčešće monosimptomatska, i to u vidu pojave motornog deficita, dok je kod manje od 20% osoba sa LOMS prva manifestacija u vidu smetnji sa vidom (19). Kako bolest napreduje nastaje progresija smetnji u vidu otežanog hoda, senzitivnih ispada i sfinkterijalnih smetnji.

Primarno progresivni tok je češći i javlja se kod oko 60% osoba sa LOMS. U slučaju RR forme bolesti kod osoba sa LOMS, period nakon prvog ataka je kraći

do narednog ataka, kao i tranzicija u progresivnu formu bolesti (20,21). Pojedini autori ističu da osobe kod kojih je dijagnoza postavljena nakon 50. godine nisu na vreme tražile medicinsku pomoć, a ispoljavale su simptome demijelinizacionog oboljenja i pre 50. godine života. Rohani (*Roohani*) i saradnici su sprovedi istraživanje u kojem je urađena reklasifikacija forme MS osoba sa LOMS, koje su inicijalno razmatrane kao pacijenti sa PP formom bolesti (22). Nakon detaljnijeg uzimanja anamneze, značajan broj osoba je reklasifikovan u sekundarno progresivnu formu MS (SPMS).

U pojedinim studijama se ističe lošiji ishod osoba sa LOMS, dok drugi autori ne navode ovakvu razliku (6, 18, 23). U vreme postavljanja dijagnoze osobe sa LOMS imaju veći stepen onesposobljenosti u odnosu na mlađu populaciju sa MS (6). Takođe je brža progresija bolesti i dostizanje stepena invaliditeta koji zahteva pomoć prilikom kretanja u vidu jednostranog oslonca štapom (6, 19).

U studiji Tremleta (*Tremlett*) i saradnika (24), osobe sa LOMS su dostizale 6,0 na proširenoj skali funkcionalne onesposobljenosti (EDSS) u proseku za 16,9 godina, dok je kod MS ranijeg početka ovo vreme bilo znatno duže i iznosilo je 27,7 godina. Osobe sa LOMS bi, međutim, dostizale EDSS 6,0 u značajno starijoj životnoj dobi (71,2 godine naspram 58,4 godine kod mlađih osoba sa MS). Sam proces starenja može uticati na veći stepen progresije bolesti kod osoba sa LOMS.

Osim oštećenja motorne funkcije, osobe sa LOMS imaju izraženo kognitivno oštećenje usled velikog opterećenja kortikalnim lezijama, prisustva folikulima sličnih struktura u leptomeningeama, kao i difuzne atrofije mozga (25).

Simptomi MS koji su prisutni u mlađoj životnoj dobi poput spasticiteta, umora, sfinkterijalnih smetnji, seksualne disfunkcije, vrtoglavice, problema sa ravnotežom, kognitivnog oštećenja i emocionalne disregulacije, perzistiraju i često se pogoršavaju u starijoj životnoj dobi (6, 19). Kod starijih osoba ovi simptomi često ostaju neprepoznati ili zanemareni usled prisustva komorbiditeta. Smetnje poput otežanog hoda i sfinkterijalnih smetnji se tokom života pogoršavaju, dok simptomi depresije ili anksioznosti mogu ostati nepromenjeni.

Simptomi MS i samog procesa starenja se često preklapaju, komplikujući proces postavljanja dijagnoze MS u starijoj životnoj dobi (problemi prilikom mikcije mogu biti posledica i hipertrofije prostate kod starijih osoba muškog pola, ali i tipični simptom kod osobe obolele od MS) (23, 25).

Postepen gubitak pokretljivosti i nezavisnosti u aktivnostima svakodnevnog života neizbežno utiče na kvalitet života uslovljen zdravljem pacijenata i njihovih članova porodice (25, 26). Onesposobljenost, umor, bol, spazmi, ukočenost i kognitivno oštećenje označeni su kao faktori rizika za lošiji kvalitet života uslovljen zdravljem, dok samopouzdanje, samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života, snalažljivost i socijalna podrška imaju protektivni efekat.

Nalaz magnetne resonance kod multiple skleroze kasnog početka

Prebojavanje kontrastom na MR pregledima glave i kičmene moždine manje je prisutno u starijoj populaciji s obzirom na to da su procesi aktivne inflamacije i narušenost hematoencefalne barijere manje prisutni (28). Povećana je mogućnost pojave tinjajućih plakova, tj. hroničnih aktivnih lezija. Prisustvo makrofaga bogatih feritinom po obodu tinjajućih plakova pospešuje proces oksidativnog stresa koji dovodi do brže progresije bolesti i težeg stepena onesposobljenosti (18, 25, 27).

Češće se opisuju lezije u kičmenoj moždini, nekada sa transverzalnim mijelitisom, kao tipičnom kliničkom manifestacijom (18). Promene u kičmenoj moždini se javljaju kod čak do 80% osoba sa LOMS i prediktori su progresije bolesti (25). Za razliku od spinalnih lezija, infratentorijalne promene su češće kod osoba sa MS ranijeg početka.

U pogledu parakliničkih nalaza, relativno je niža prevalencija osoba sa LOMS koje imaju pozitivne oligoklonalne trake imunoglobulina G (IgG) u cerebrospinalnoj tečnosti u odnosu na MS ranijeg početka, gde su pozitivne oligoklonalne trake IgG prisutne kod oko 90% osoba sa MS (18).

Diferencijalna dijagnoza

Slične manifestacije LOMS i drugih starenjem uzrokovanih bolesti i stanja mogu dovesti do kašnjenja u dijagnozi i postavljanja pogrešne dijagnoze. U diferencijalnoj dijagnozi LOMS potrebno je razmatrati brojna oboljenja (18). Najčešće inicijalno pogrešno postavljane dijagnoze kod osoba sa LOMS su: trigeminalna neuralgija, cervikalna mijelopatija i cerebrovaskularne bolesti.

Vaskularne lezije

Oboljenja vaskularne etiologije su svakako najčešća diferencijalna dijagnoza u odnosu na LOMS kad je reč o starijim osobama, kod kojih je patologija bolesti malih krvnih sudova mozga sa lakunarnim ishemijskim lezijama i ishemijskom periventrikularnom leukoencefalopatijom česta, posebno kada postoji pozitivna lična anamneza za vaskularna i kardiološka oboljenja (18, 28). Kod osoba sa LOMS specifičnost nalaza na MR pregledu glave opada usled udružene pojave sa mikroangiopatskim lezijama (28). Kod osoba starijih od 50 godina promene bele mase su prisutne kod oko 50% asimptomatskih individua (18, 28). Te promene često mogu imitirati promene koje se uočavaju kod osoba sa MS. Jedan od jedinstvenih izazova među starijim osoba sa MS je diferencijacija neurovizeulizacionih obrazaca sa istovremenim prisustvom vaskularnih i demijelinizacionih promena, s obzirom na to da obe mogu postojati i imati sličnu neuroradiološku manifestaciju.

Hiperintenzne (HIZ) promene bele mase vaskularne etiologije su na T2 i FLAIR (engl. "fluid-attenuated inversion recovery") sekvencama tipično raspoređene

simetrično u periventrikularnim regionima oko lateralnih komora ili u dubokoj beloј masi frontalnih i parijetalnih lobusa, potom u bazalnim ganglijama, koroni radijati i *centrumu semiovale* (28).

Lakunarni infarkti su T2 HIZ promene malog prečnika (3 - 20 mm), prouzrokovane okluzijom malih dubokih penetrantnih grana arterija mozga i najčešće se mogu videti u bazalnim ganglijama, talamusu, dubokoj supkortikalnoj beloј masi i ponsu i, kao takvi, često ostaju klinički nemi (29).

U **tabeli 1** su prikazane razlike u promenama koje se MR pregledom viđaju kod osoba sa MS i osoba sa bolešću malih krvnih sudova mozga (18, 28, 29).

Primarni i sekundarni vaskulitisi centralnog nervnog sistema

Kada se uoči neuobičajen MR obrazac promena, u obzir treba uzeti primarni angiitis CNS-a (primarni CNS vaskulitis). On predstavlja retko inflamatorno oboljenje krvnih sudova mozga i kičmene moždine (30). Druga grupa oboljenja koja mogu imitirati LOMS su sekundarni CNS vaskulitisi. Oni obuhvataju široku grupu koju čine brojna infektivna, reumatološka i autoimunska oboljenja (30, 31). Klinička ispoljavanja vaskulitisa su šarenolika, od pojave fokalnog neurološkog ispada do difuzne encefalopatije ili multifokalnog zahvatanja kičmene moždine (31). Magnetna rezonanca endokranijuma pokazuje prisustvo multiplih infarkta, tipično bilateralnih, sa zahvatanjem različitih vaskularnih teritorija varijabilne veličine. Hiperintenzne T2/FLAIR lezije mogu zahvatiti i korteks i belu masu (u slučaju zahvaćenosti bele mase lokalizovane su supkortikalno) (29, 30). Pojava hemoragije, uključujući i subarahnoidalnu hemoragiju je uobičajena (31). Digitalna suptrakciona angiografija (DSA) i kompjuterska tomografska angiografija (CTA) tipično prikazuju fokalna

ili multifokalna segmentna suženja ili nalaz koji podseća na nisku brojance na malim i krvnim sudovima srednje veličine. Prebojavanje kontrastom je često, uobičajeno je intenzivno i simultano zahvata više različitih lezija, pa ukazuje na aktivnu fazu bolesti (30). Definitivna dijagnoza se oslanja na leptomeninegalno-kortikalnu biopsiju mozga (31). Za razlikovanje lezija u sklopu MS od druge etiologije može pomoći znak centralne vene koji je, kako je nedavno naznačeno, visokospecifičan za MS (29).

Mijelopatije

Cervikalna spondilotična mijelopatija kod starijih osoba, jedan je od najprevalentnijih uzroka lezije kičmene moždine (32). Ona dovodi do progresivnog pogoršanja ispada motorne i senzitivne funkcije. Diferencijalna dijagnoza između inflamatorne, kompresivne i mijelopatije vaskularne etiologije usled spondilotičnih promena kičme može se razmotriti kod osoba sa progresivnom, često asimetričnom, spastičnom paraparezom, koja je praćena parestezijama i sfinkterijalnim smetnjama. U **tabeli 2** su prikazane razlike između mijelopatije povezane sa MS i kompresivne mijelopatije u pogledu nalaza na MR pregledu i laboratorijskih parametara (29, 32, 33).

U diferencijalnoj dijagnozi inflamatornih mijelopatija neophodno je razmotriti nekoliko entiteta, uključujući bolesti asocirane sa specifičnim antitelima koja primarno napadaju antigene CNS (antiakvaporin-4, AQP4 i anti-MOG, mijelin oligodendrocitni glikoprotein, antitela), paraneoplastične mijelopatije, mijelopatije udružene sa sistemskim autoimunskim poremećajima koje imaju sekundarno zahvatanje CNS-a (sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, sarkoidoza) (29, 33). Imunske mijelopatije se mogu javiti i nakon sistemske terapije “*checkpoint*” inhibitorima i inhibitorima faktora nekroze tumora alfa (TNF-alfa) (18, 33). U starijoj populaciji se takođe mogu razmotriti metaboličke i toksične mijelopatije,

Tabela 1. MR karakteristike LOMS i bolesti malih krvnih sudova mozga.

	LOMS	Hiperintenzne promene bele mase vaskularne etiologije	Lakunarne ishemijske lezije
Godine starosti na početku kliničke manifestacije	> 50	> 55	> 55
Oblik	Ovalne	Punktfiformne, fokalne i/ili konfluentne	Okrugle ili ovalne
Velicina	> 3 mm	3 - 12 mm	3 - 15 mm
Predilekciona mesta	Periventrikularna, kortikalna, jukstakortikalna i infratentorijalna	Simetrično u periventrikularnim regionima oko lateralnih ventrikula ili u dubokoj beloј masi frontalnih i parijetalnih lobusa, bazalnim ganglijama, koroni radijati, <i>centrumu semiovale</i>	Bazalne ganglije, talamus, supkortikalna bela masa, pons
Klinička manifestacija	Često simptomatska	Asimptomatska	Asimptomatska ili simptomatska
Nalaz na MR			
T2/FLAIR	Hiperintenzni signal	Hiperintenzni signal	Hiperintenzni signal
Postkontrastno prebojavanje	Varijabilno	Odsutno	Varijabilno

Tabela 2. Razlike između LOMS i cervikalne spondilotične mijelopatije.

	LOMS	Cervikalna spondilotična mijelopatija
Početak bolesti, godine	> 50	> 50
Nivo lezije	Gornji segmenti cervikalne kičme	Donji segmenti cervikalne kičme
Veličina lezije	Veća	Manja
Ivice lezije	Jasno definisane	Mrljaste
Atrofija kičmene moždine	Ne	Da
Edem	Retko	Često
Postkontrastno prebojavanje	Samo u akutnoj fazi	U obliku “palačinke”, često perzistentno prebojavanje promene
Nalaz u cerebrospinalnoj tečnosti		
Oligoklonalne trake u likvoru	Česte (manje nego kod mladih odraslih osoba)	Odsutne
Hiperproteinorahija	Blaga	Umerena
Pleocitoza	Blaga	Retko

LOMS - engl. *late onset multiple sclerosis*.

koje mogu nastati na terenu nutritivnog deficita (deficit kobalamina, folata, bakra kod subakutnih mijelopatija, deficit vitamina E kod hroničnih mijelopatija), odnosno korišćenja potencijalno toksičnih supstanci (organofosfata, nitrat-oksida, cinka) (18).

Infektivne mijelopatije nastaju kao direktna posledica infekcije ili parainfektivnim autoimunski posredovanim mehanizmima (18,33).

Optički neuritis

Diferencijalna dijagnoza optičkog neuritisa u starijoj populaciji usmerena je ka ishemijskoj optičkoj neuropatiji, toksičnim i nutritivnim optičkim neuropatijama, kao i neuropatijama infektivne i autoimunske etiologije: neuromijelitis optika spektar bolesti (NMOSD) i anti-MOG asocirane bolesti, ređe i bolesti udružene sa autoimunšću izazvanom gljivnim fibrilarnim kiselim proteinom (engl. *glial fibrillary acidic protein* - GFAP) i proteinom 5 posrednikom odgovora na kolapsin (engl. *collapsin response-mediator protein 5* - CRMP5) (34,35).

Sarkoidoza

Neurosarkoidoza može obuhvatiti različite manifestacije, uključujući zahvatanje optičkog nerva, kičmene moždine, hipotalamusa, kao i manifestaciju u vidu mono- i polikranijalnih neuropatija (36). Parenhimska forma bolesti nastaje kao posledica širenja procesa sa meningealnom ili je vaskularne etiologije. Karakterističan nalaz MR pregleda glave obuhvata promene koje se prebojavaju kontrastom kontinuirano u dužem vremenskom periodu. Često se mogu videti i leptomeningealna kontrastna prebojavanja, parenhimske mase koje se prebojavaju kontrastom ili prebojavanje kontrastom nervnih korenova, hijazme (36).

Komorbidity i njihov tretman

Klinička slika osoba sa LOMS je komplikovana i prisustvom komorbiditeta, što dodatno pogoršava prognozu bolesti (25).

U starijoj populaciji prisustvo komorbiditeta je sve češće, što značajno pogoršava tok bolesti, obogaćuje simptome kod osoba sa MS i komplikuje sprovođenje terapijskih strategija (25,37,38).

Pojava infekcija, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, dijabetesa melitusa i psihijatrijskih poremećaja prevalentnija je kod osoba sa MS u odnosu na opštu populaciju (6,9,20,37,38). Među autoimunskim bolestima najprevalentnije su bolesti štitaste žlezde i psorijaza, dok su među malignitetima najčešći karcinom dojke i digestivnog trakta.

Komorbidity igraju značajnu ulogu u pojavi novih simptoma kod LOMS, a na lekarima je da ustanove da li su nove tegobe posledica progresije MS ili komorbiditeta. S druge strane, faktori rizika koji se mogu modifikovati, poput pušenja i gojaznosti, utiču na povećanu sklonost ka razvoju MS i pogoršanju stepena onesposobljenosti kada se bolest već javi (9,20,39).

Kao posledica komorbiditeta kod osoba sa MS, česta je pojava istovremenog korišćenja većeg broja lekova (40). Povećana je primena antidepresiva, antihipertenzivne terapije, sedativnih hipnotika, antiepileptika, antiagregacione terapije i lekova za ulkusnu i gastroezofagusnu refluksnu bolest (39,40). Šansa za postojanje istovremenog korišćenja većeg broja lekova je tri puta veća kod osoba ≥ 65 u odnosu na pacijente mlađe od 50 godina (40).

Među negativnim ishodima istovremenog korišćenja većeg broja lekova ističu se osećaj umora, subjektivni kognitivni poremećaj, smanjen kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *Health related Quality of life* - HRQoL) (37,40).

Tokom procesa starenja, benefit i rizik od različite terapije se značajno menjaju. Metabolizam lekova, njihova ekskrecija i senzitivnost receptora se menjaju kako osoba stari, čime se menja efektivnost terapije i potencijalni profil njenih neželjenih efekata (41). Menopauza je takođe značajan činilac (42). Ona izaziva velike hormonske i imunološke promene, modifikujući tok i ishod bolesti osoba sa MS, uz smanjenje stope relapsa, dok kod osoba u postmenopauzi hormonske fluktuacije i imunosenescencija

utiču na proces neuroinflamacije i neurodegeneracije, pogoršavajući onesposobljenost uzrokovanu MS-om.

Komorbidity i njihov tretman, istovremenim korišćenjem većeg broja lekova, povećavaju kompleksnost lečenja osoba sa MS i predstavljaju veliki izazov, kako za kliničare, tako i za pacijente. S druge strane, pojedine terapijske opcije bi mogle da povećaju rizik od komorbiditeta ili bi njihovo prisustvo moglo biti relativna kontraindikacija za primenu pojedinih terapijskih strategija.

Lečenje osoba sa multiplom sklerozom kasnog početka

Lečenje MS kod osoba starijih od 50 godina predstavlja jedinstven izazov usled kompleksne interakcije komorbiditeta i njihovog tretmana istovremenim korišćenjem većeg broja lekova, kao i procesa imunosenescencije (18,43,44).

Do danas je dokazana efikasnost i bezbednost velikog broja lekova za lečenje MS (4). Međutim, najveći broj kliničkih studija nije uključivao pacijente starije od 50, odnosno 55 godina starosti, te u ovoj populaciji nisu sistematski ispitivane bezbednost i efikasnost DMT (18). Metaanaliza kliničkih studija osoba sa RRMS je ukazala na slabljenje efekta DMT tokom starenja, sa istovremenim porastom rizika za razvoj neželjenih efekata terapije (7).

Terapijski izazov posebno predstavljaju progresivne forme bolesti, koje su češće kod osoba sa LOMS (4,18). Većina lekova koja je odobrena za lečenje RRMS nije uspela da pokaže efikasnost u lečenju pacijenata sa progresivnom MS, posebno u grupi starijih od 50, odnosno 55 godina starosti (4,7,8). Mali broj lekova je odobren za progresivne forme bolesti, uz naglašavanje da se prilikom njihovog uvođenja zahteva postojanje inflamatorne aktivnosti bolesti.

Uključivanje starije populacije u randomizovane kontrolisane studije (engl. *Randomized control study* - RCT) nije uobičajeno (7,8). U stožernim studijama o efikasnosti DMT Evropska agencija za lekove (EMA) dozvoljavala je uključivanje pacijenata mlađih od 55 godina u slučaju ispitivanja efikasnosti lekova u lečenju relapsnih formi MS, dok su u studije kod osoba sa SPMS uključivane osobe mlađe od 60 godina. U *post-hoc* analizama RCT za većinu lekova je dokazano da smanjuju kliničku i neuroradiološku aktivnost i kod osoba starijih od 40 godina, dok je za primenu kladribina, ofatumumaba i okrelizumaba pokazano i da smanjuju rizik od napredovanja progresije onesposobljenosti (4,7,8).

U EXPAND studiji, koja je uključila osobe sa SPMS starosti između 18 i 60 godina, lek siponimod, modulator (sfingozin-1 fosfat) S1P receptora, dovodio je do redukcije rizika za progresiju onesposobljenosti u odnosu na placebo (45).

U EVOLVE-MS-1 studiji pacijenti sa RRMS, starosti 18 - 65 godina, imali su sniženje godišnje stope relapsa (engl. *Annual relapse rate* - ARR) ukoliko su lečeni diroksimel fumaratom u poređenju sa drugim prethodnim

lečenjem, bez novih signala u pogledu bezbednosti terapije (46).

U toku su studije CONSONANCE (47) i LIBERTO (48), koje ispituju efikasnost i bezbednost primene okrelizumaba kod osoba sa MS starosti od 18 do 65 godina.

Analiza podataka iz svakodnevnog života ističe da je stalna primena DMT povezana sa smanjenjem mogućnosti za pogoršanje onesposobljenosti, kao i da je efektivnost DMT manja kod osoba sa LOMS, ali da ona i dalje postoji (4,18,49,50).

U opservacionoj studiji, baziranoj na podacima iz italijanskog MS registra, kod osoba sa PPMS starijim od 65 godina uvođenje okrelizumaba bilo je povezano sa većom verovatnoćom za pojavu potvrđene progresije onesposobljenosti za ≥ 1 skor EDSS nakon 12 meseci, odnosno za ≥ 2 skora EDSS nakon 12 i 24 meseca u poređenju sa mlađima (49). Koksova regresiona analiza je u ovom istraživanju pokazala da osobe starije od 65 godina (HR 2,51; 25% CI 1,07 - 3,65; $p = 0,01$) imaju veći rizik od potvrđene progresije onesposobljenosti posle 24 meseca. S druge strane, u retrospektivnoj studiji koja je uključila pacijente sa progresivnom formom MS kod kojih je okrelizumab uključen nakon 55 godina starosti, 60% osoba je bilo stabilnog neurološkog nalaza ili se čak poboljšalo tokom dve godine lečenja okrelizumabom (50).

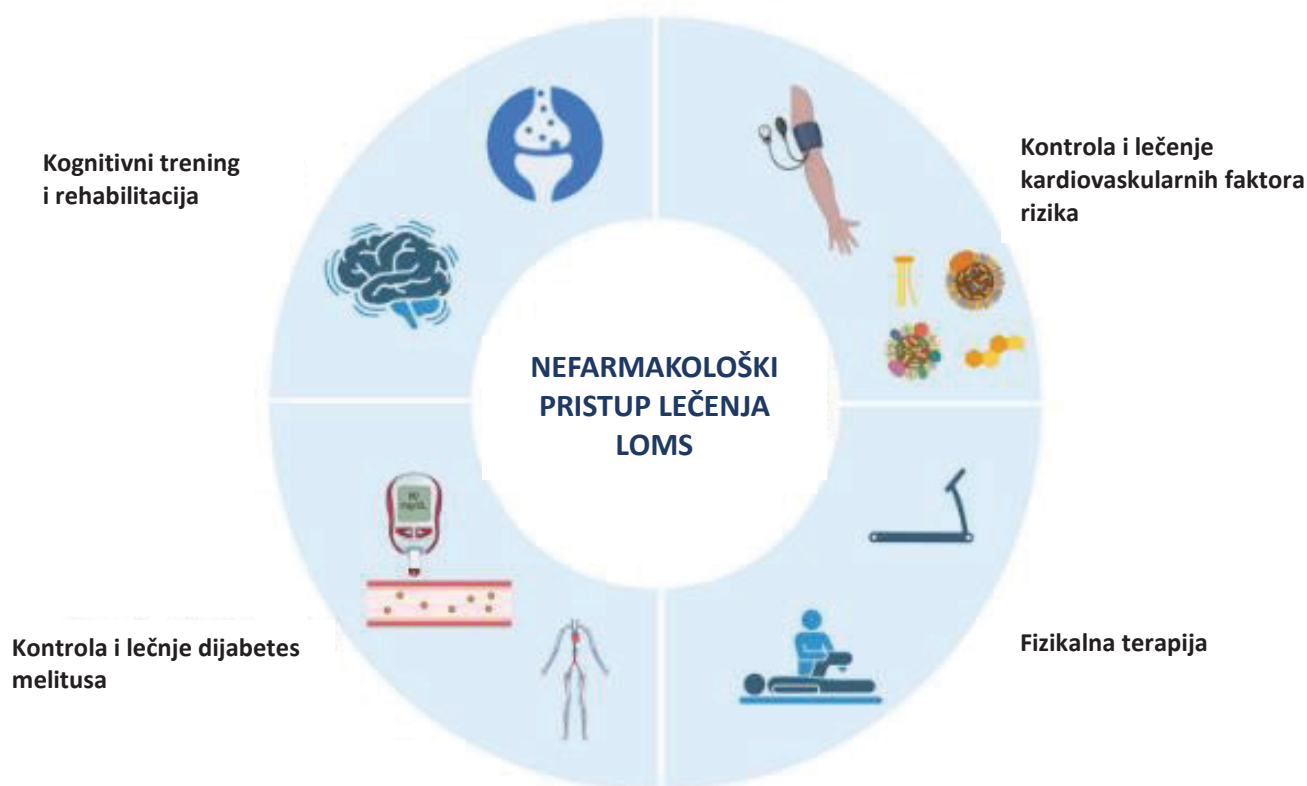
Efektivnost kladribina tokom medijane praćenja od 12,4 meseca slična je u grupi osoba starijih od 50 godina, odnosno mlađih od 50 godina (51).

Bezbednost terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti u multiploj sklerozi kasnog početka

Imunosenescencija, kao proces biološkog starenja imunskog sistema, povećava rizik za razvoj infekcije, limfopenije i maligniteta, što može uticati na bezbednosni profil i stepen težine neželjenih efekata DMT u populaciji sa LOMS (4,6,9). Naime, promene imunskog sistema u sklopu starenja mogu da, zajedno sa efektima DMT na imunski odgovor, imaju negativan sinergistički efekat (4).

Starija života dob je nezavisan faktor rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), što se objašnjava povećanom prevalencijom Džon-Kaningemovog (*John-Cunningham*) virusa (JCV) sa starenjem i rezultira činjenicom da osobe starije od 50 godina imaju duplo veći rizik za pojavu PML od mlađih individua (52). Progresivna multifokalna leukoencefalopatija se najčešće povezuje sa primenom natalizumaba, ali je opisana i prilikom korišćenja fingolimoda, posebno ako je prethodno korišćena terapija natalizumabom, kao i kod osoba lečenih dimetil-fumaratom i okrelizumabom (4).

Pojava infekcije i reaktivacija latentnih virusnih infekcija su česte u starijoj populaciji, kako u opštoj, tako i u populaciji osoba sa MS (4,6,9). Starije osobe su podložnije razvoju kriptokoknog meningitisa tokom terapije fingolimodom, kao i bakterijskim infekcijama koje zahtevaju hospitalizaciju tokom primene leka okrelizumaba (6,9). U starijoj životnoj dobi posebno je visok rizik za pojavu herpes zoster infekcija tokom primene S1P modulatora,



Slika 1. Nefarmakološki pristup lečenju osoba sa LOMS.

kladribina i alemtuzumaba (4). Rizik za pojavu maligniteta je u porastu kod osoba iznad 45 godina lečenih depletorima B-ćelija (53).

Do danas ne postoje jasne preporuke za potrebnu dužinu lečenja primenom DMT, kao ni dokazi za deeskalaciju i prekid terapije, iako se sada susrećemo sa osobama koji primaju DMT i više decenija (54, 55). Faza 4 randomizovane kontrolisane studije DISCOMS ispitala je bezbednost isključenja DMT kod osoba ≥ 55 godina koje su bile bez relapsa tokom najmanje prethodnih pet godina, bez neuroradiološke aktivnosti najmanje poslednje tri godine i nije pokazala bezbednost prekida terapije (54). Prema podacima studija iz svakodnevnog života, čak trećina pacijenata je ušla u progresiju onesposobljenosti nakon obustavljanja lečenja (55).

Pacijente sa LOMS zasad treba lečiti prema sličnim algoritmima kao osobe sa MS mlađe životne dobi. Bez obzira na godine starosti, kada je prisutna inflamatorna aktivnost, osobe sa LOMS imaju benefit od lečenja DMT, uz neophodnost personalizovanog pristupa pri odabiru terapije.

Simptomatska terapija i nefarmakološki pristup lečenju, koji uključuje fizikalnu terapiju, kognitivnu rehabilitaciju, psihoterapiju i holistički pristup lečenju izuzetno su važni (**slika 1**) (4, 18). Važnost MS jedinica za negu i njihovo planiranje osnova su za postavljanje pacijenta u centar i personalizovano lečenje (4). Potrebno je razmatranje budućeg uključivanja populacije starijih u kliničke studije kako bi se poboljšalo lečenje sve većeg broja osoba sa LOMS.

Zaključak

S obzirom na to da se beleži pomak u demografskim karakteristikama osoba sa MS u vidu sve većeg broja pacijenata sa LOMS, neophodna je svest o komorbiditetima i terapijskim implikacijama vezanim za stariju populacionu grupu, uključujući sve njihove specifičnosti. Potencijalno lošiji ishod osoba sa LOMS u odnosu na osobe sa MS ranijeg početka je najverovatnija posledica češće pojave progresivne forme bolesti i postojanja komorbiditeta.

Uznepredovale godine starosti imaju značajan uticaj prilikom odabira DMT, što iziskuje definisanje jasnih terapijskih strategija u lečenju LOMS. Postoji izražena razlika u godinama pojedinaca sa MS koji su uključeni u RCT i osoba sa MS u uslovima svakodnevnog života. Starija životna dob je povezana sa smanjenjem odgovara na DMT koji imaju, pre svega, antiinflamatorno dejstvo, dok mogućnost za nastanak neželjenih efekata terapije, posebno infekcija, raste kumulativno sa fiziološkim procesom starenja. Akumulacija komorbiditeta dodatno komplikuje formiranje sveobuhvatnih terapijskih smernica i potrebne su opsežnije studije koje će detaljno, sveobuhvatno istražiti efikasnost terapije koja menja tok bolesti kod pacijenata sa LOMS.

Literatura

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391(10130):1622-36.
2. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).

3. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2022; 93:1137–9.
4. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, Vermersch P, Hartung HP, Leocani L, Berger T, Van Wijmeersch B, Oreja-Guevara C. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024; 15:1379538.
5. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*. 2020; 143(9):2637–52.
6. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, Sadeghi Bahmani D. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1326.
7. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577.
8. Zhang Y, Gonzalez Caldito N, Shirani A, Salter A, Cutter G, Culpepper W. 2nd, et al. Aging efficacy disease-modifying therapies multiple sclerosis: meta-analysis Clin trials. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13:1756286420969016.
9. Zinganell A, Göbel G, Berek K, Hofer B, Asenbaum-Nan S, Barang M, et al. Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *J Neurol*. 2024; 271(2):674–87.
10. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*. 2010; 74(6):465–71.
11. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019; 92(10):e1029–40.
12. Grytten N, Aarseth JH, Lunde HM, Myhr KM. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(1):100–5.
13. Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(8):621–5.
14. Eschborn M, Pawlitzki M, Wirth T, Nelke C, Pfeuffer S, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Evaluation of Age-Dependent Immune Signatures in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8(6):e1094.
15. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al. Multiple sclerosis progression: Time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023; 22(1):78–88.
16. Rawji KS, Mishra MK, Michaels NJ, Rivest S, Stys PK, Yong VW. Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the aging central nervous system. *BRAIN*. 2016; 139(Pt 3):653–61.
17. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017; 8:577–612.
18. Nociti V, Romozzi M, Mirabella M. Challenges in Diagnosis and Therapeutic Strategies in Late-Onset Multiple Sclerosis. *J Pers Med*. 2024; 14(4):400.
19. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, Behbehani R, Al-Hashel J. Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis? *PLoS ONE*. 2016; 11(11):e0165846.
20. Moura J, Duarte S, Oliveira V, Pereira D, Costa D, Samões R, et al. Characterization of a late-onset multiple sclerosis Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 70:104506.
21. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022; 145(9):3147–61.
22. Roohani P, Emiru T, Carpenter A, Luzzio C, Freeman J, Scarberry S, et al. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3(4):444–9.
23. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 50:102816.
24. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67(6):954–9.
25. Buscarinu MC, Reniè R, Morena E, Romano C, Bellucci G, Marrone A, et al. Late-Onset MS: Disease Course and Safety-Efficacy of DMTs. *Front Neurol*. 2022; 13:829331.
26. Wills OC, Probst YC. Understanding lifestyle self-management regimens that improve the life quality of people living with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2022; 20(1):153.
27. Andersen MA, Buron MD, Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. *J Neurol*. 2021; 268(9):3352–60.
28. Wang B, Li X, Li H, Xiao L, Zhou Z, Chen K, et al. Clinical, Radiological and Pathological Characteristics between Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis: A Review. *Front Neurol*. 2022; 13:841521.
29. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20(8):653–70.
30. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020; 20(2):109–14.
31. Jewells VL, Latchaw RE. CNS Vasculitis—An Overview of This Multiple Sclerosis Mimic: Clinical and MRI Implications. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2020; 41(3):296–308.
32. McCormick JR, Sama AJ, Schiller NC, Butler AJ, Donnally CJ, 3rd. Cervical Spondylotic Myelopathy: A Guide to Diagnosis and Management *J Am Board Fam Med*. 2020; 33(2):303–13.
33. Cacciaguerra L, Sechi E, Rocca MA, Filippi M, Pittock SJ, Flanagan EP. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: A review. *Front Neurol*. 2022; 13:993645.
34. Kraker JA, Chen, JJ. An update on optic neuritis. *J Neurol*. 2023; 270(10):5113–26.
35. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: Advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023; 22(1):89–100.
36. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8(6):e1084.
37. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016; 86(15):1417–24.
38. Maric G, Pekmezovic T, Tamas O, Veselinovic N, Jovanovic A, Lalic K, et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2022; 145(1):24–9.
39. Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 50:102815.
40. Chertcoff A, Ng HS, Zhu F, Zhao Y, Tremlett H. Polypharmacy and multiple sclerosis: A population-based study. *Multiple Sclerosis J*. 2023; 29(1):107–18.
41. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontology*. 2003; 38(8):843–53.
42. Ladeira F, Salavisa M, Caetano A, Barbosa R, Sá F, Correia Ana S. The influence of menopause in multiple sclerosis course: A longitudinal cohort study. *Eur Neurol*. 2019; 80(3–4):223–7.
43. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, BarnettMH, Reddel S, Hartung HP, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32(3):305–12.
44. Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler*. 2021; 27(9):1391–402.
45. 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.

46. Wray S, Then Bergh F, Wundes A, Arnold DL, Drulovic J, Jasinska E, et al. Efficacy and safety outcomes with diroximel fumarate after switching from prior therapies or continuing on DRF: results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Adv Ther.* 2022; 39(4):1810–31.
47. Roche H-L. A study to evaluate ocrelizumab treatment in participants with progressive multiple sclerosis (CONSONANCE); NCT03523858. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523858>.
48. Roche H-L. This is an extension study of the roche P-trials to investigate safety and effectiveness of ocrelizumab in participants with multiple sclerosis (MS); NCT03599245. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03599245>.
49. Chisari CG, Bianco A, Brescia Morra V, Calabrese M, Capone F, Cavalla P, et al. Effectiveness of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis: a multicenter, retrospective, real-world study (OPPORTUNITY). *Neurotherapeutics.* 2023; 20(6):1696–706.
50. Epstein S, Fong KT, De Jager PL, Levine L, Riley C, Wesley S, et al. Evaluation of ocrelizumab in older progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 55:103171.
51. Disanto G, Moccia M, Sacco R, Spiezia AL, Carotenuto A, Brescia Morra V, et al. Monitoring of safety and effectiveness of cladribine in multiple sclerosis patients over 50 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 58:103490.
52. Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2017; 23(5):742–9.
53. Zecca C, Gobbi C. Long-term treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies is untenable because of risk: YES. *Multiple Sclerosis J.* 2022; 28(8):1173–5.
54. 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. *Lancet Neurol.* 2023; 22(7):568–77.
55. 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. *Multiple Sclerosis Related Disord.* 2022; 57:103406.