

Pierwszy rzut stwardnienia rozsianego czy ADEM u osoby dorosłej? Opis przypadku z komentarzem

Karolina Kania¹ , Alicja Kalinowska-Łyszczarz^{1, 2} 

¹I Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*) jest chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występującą najczęściej w populacji dziecięcej, chociaż zdarza się również wśród osób dorosłych. Patofizjologicznie ADEM to ostra, jednofazowa demielinizacja OUN o podłożu autoimmunologicznym, najczęściej poprzedzona infekcją, rzadziej szczepieniem. Choroba należy do kręgu diagnostyki różnicowej stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*), lecz zdarza się, że pierwszy rzut SM, zwłaszcza poprzedzony infekcją lub szczepieniem, z bólem głowy lub zaburzeniami świadomości, a także z licznymi, rozległymi zmianami demielinizacyjnymi, może przysparzać trudności w rozróżnieniu między ADEM a SM. Odróżnienie tych dwóch jednostek chorobowych jest szczególnie ważne ze względu na inne leczenie oraz odmienne rokowanie. Zaprezentowany przypadek pacjentki, u której początkowy przebieg choroby mógł nasuwać właśnie rozpoznanie ADEM, jednak dalsza obserwacja kliniczna i wystąpienie nowych objawów neurologicznych zadecydowały o weryfikacji rozpoznania, obrazuje trudności diagnostyczne w tego typu sytuacjach. Ponadto przedstawiono przebieg terapii modyfikującej chorobę (DMT, *disease modifying therapy*) u opisanej pacjentki ilustrujący znaczenie intensyfikacji leczenia wobec nieskuteczności DMT oraz zasady terapii rekonstytucyjnej układu immunologicznego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (4), 180–184

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, SM, *sclerosis multiplex*, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*, kładrybina, terapie rekonstytucyjne układu immunologicznego

OPIS PRZYPADKU

Pacjentkę w wieku 38 lat po raz pierwszy przyjęto na oddział neurologiczny w listopadzie 2016 roku z powodu nagłych, trwających od 2 dni, zawrotów głowy z uporczywymi wymiotami i diplopią. Objawom tym towarzyszyły wzmożona senność oraz ogólne osłabienie. Objawy były poprzedzone przedłużającą się infekcją górnych dróg oddechowych oraz stwierdzoną przez lekarza pierwszego kontaktu anginą, które wystąpiły 2 tygodnie wcześniej i które leczono stosowaną doustnie amoksycyliną. Ponadto 4 tygodnie wcześniej pacjentka przebywała w podróży w Afryce. W badaniu neurologicznym spośród odchyłeń od stanu prawidłowego stwierdzono: wzmożoną senność, oczopląs poziomy, wygórowane odruchy ścięgniaste w kończynach

dolnych, znaczną ataksję chodu uniemożliwiającą samodzielne poruszanie się. W trybie pilnym wykonano badanie metoda tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy, w którym opisano liczne hipodensyjne zmiany w obrębie obu półkul mózgu. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, obejmujących badanie morfologii oraz oznaczenia elektrolitów, parametrów nerkowych, enzymów wątrobowych, glukozy, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), troponiny T, hormonu tarczycy (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), były w granicach norm. Kolejnego dnia wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy,

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Lek. Karolina Kania, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań, tel. 61 869 11 35, e-mail: kania.karolina@spsk2.pl

Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0031

w którym opisano liczne, rozległe ogniska hiperintensywne w sekwencjach T2 oraz FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), największe o wymiarach 26 × 16 mm i 20 × 27 mm, zlokalizowane nadnamiotowo i podnamiotowo, po podaniu środka kontrastowego największe zmiany ulegały wzmocnieniu (*patrz*: ryc. 1A, B). Kolejno wykonano nakłucie lędźwiowe: płyn bezbarwny, klarowny, cytoza 6/ μ l (norma [N]: 0–5/ μ l), białko 411 mg/l (N: 200–400 mg/l), indeks IgG 0.74 (N: 0,30–0,70), prążki oligoklonalne obecne tylko w płynie mózgowo-rdzeniowym (typ II wg standardów fundacji Charcota). Badania serologiczne w kierunku kiły i wirusa nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) były negatywne, przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 nieobecne. Z uwagi na niedawny pobyt pacjentki w krajach tropikalnych i częste podróże zagraniczne konsultowana była również przez specjalistę chorób tropikalnych, który zalecił badanie w kierunku gorączki Denga oraz gorączki Zachodniego Nilu, które to badania pozwoliły na wykluczenie w/w infekcji.

Obraz kliniczny oraz badania dodatkowe mogły sugerować pierwszy rzut stwardnienia rozsianego, jednak z uwagi na szereg objawów atypowych (*ang. red flags*), jak cechy encefalopatii (*senność*), wywiad poprzedzającej infekcji górnych dróg oddechowych, niedawny powrót z podróży oraz rozległe, wzmacniające się po kontraście ogniska w badaniu MRI mózgowia — w diagnostyce różnicowej uwzględniono również ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*). Włączono metyloprednizolon w dawce 1g/dobę dożylnie przez 5 kolejnych dni, z szybką i całkowitą poprawą, a pacjentka została wypisana na doustnej steroidoterapii.

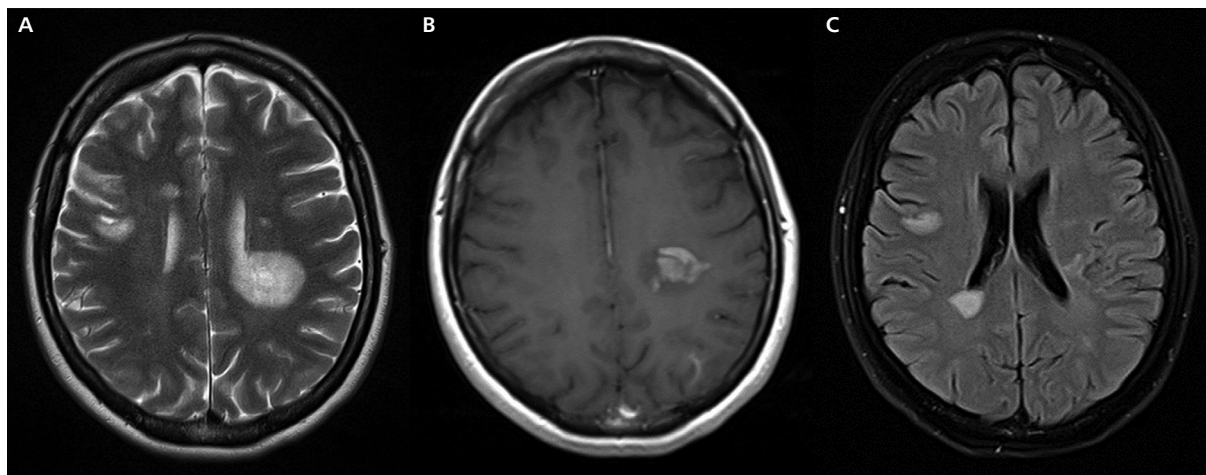
Trzy tygodnie później chora zgłosiła się ponownie do oddziału, gdy przy próbie zmniejszenia doustnej dawki metyloprednizolonu z 32 mg/dobę na 16 mg/dobę pojawiły się te same objawy, co przy poprzedniej hospitalizacji. W badaniu neurologicznym stwierdzono oczopląs poziomy przy spojrzeniu w lewo, objaw Sterlinga po stronie lewej, ataksję tułowia i chodu.

W kontrolnym badaniu MRI mózgowia opisano ewolucję zmian: zmniejszenie rozmiarów większości poprzednio opisywanych ognisk demielinizacyjnych, dalsze wzmacnianie się części zmian po podaniu kontrastu, powiększenie jednego z ognisk, wzmocnienie się po podaniu kontrastu jednej ze zmian poprzednio nieaktywnych (ryc. 1C). Ze względu na krótki odstęp czasu od poprzedniego epizodu oraz nawrót objawów w trakcie zmniejszania dawki steroidów uznano rzut za kaskadowy, czyli będący kontynuacją poprzednich objawów, i ponownie włączono metyloprednizolon dożylnie, uzyskując poprawę. Kontynuowano steroidoterapię doustną, z zaleceniem dużo wolniejszego zmniejszania dawki. Przy wypisaniu w badaniu neurologicznym spośród odchyłeń nadal stwierdzano nieprawidłowy chód tandemowy.

W kontrolnych badaniach MRI mózgowia, wykonanych 3 i 6 miesięcy później, opisywano liczne zmiany demielinizacyjne, niewzmacniające się po podaniu kontrastu, a ich rozmiary się zmniejszyły.

W sierpniu 2017 roku (9 mies. po pierwszym epizodzie klinicznym) pacjentka została przyjęta do oddziału neurologii z zawrotami głowy oraz parestezjami kończyn dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono: oczopląs, wygórowane odruchy ścięgna w kończynach dolnych oraz nieprawidłowe: próbę Romberga i chód tandemowy, co dało wynik 2 punktów w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; FS 0112000). Po dożylnym podaniu 1 g metyloprednizolonu przez 5 kolejnych dni uzyskano poprawę. W związku z kolejnym rzutem choroby rozpoznano stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) i we wrześniu 2017 rozpoczęto leczenie fumanem dimetylu w tabletkach.

Podczas terapii u pacjentki wystąpiły kolejne rzuty choroby: 1) w listopadzie 2018 roku — zaburzenia równowagi, z oczopląsem poziomym, dysmetrią prawej kończyny górnej, ataktycznym chodem; 2) w maju 2019 roku — zespół mózdkowy; 3) w czerwcu 2020 roku — pozagałkowe zapalenie nerwu II lewego. Obraz radiologiczny pozostawał stabilny (częściowa nieskuteczność leczenia) aż do sierpnia 2020 roku, kiedy ujawniły się cztery nowe zmiany w obrazowaniu sekwencji



Rycina 1. Obraz rezonansu magnetycznego mózgowia pacjentki: A. Sekwencja T2-zależna; B. Sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastowego; C. Sekwencja FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*)

T2-zależnej. Pacjentka spełniła kryteria Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) intensyfikacji terapii i podjęto decyzję o zmianie leczenia na kladrybinę w tabletkach. Nie stwierdzono przeciwwskazań do włączenia leku; wykluczono aktywne zakażenia wirusem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), HBS, HIV, gruźlicę. Uzyskane w badaniach dodatnie wyniki oznaczeń przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy i półpaśca potwierdziły przebyte zakażenie (w przeciwnym razie pacjentka wymagałaby zaszczepienia). W dniu podania leku wyniki morfologii krwi, enzymów wątrobowych, parametrów nerkowych i moczu pozostawały w granicach normy. Pierwszą dawkę kladrybiny pacjentka otrzymała w sierpniu 2020 roku (1. kurs w pierwszym tygodniu pierwszego miesiąca i 2. w pierwszym tygodniu drugiego miesiąca), z dobrą tolerancją leku.

W kontrolnym badaniu MRI głowy po roku leczenia (lipiec 2021) nie wykazano nowych ani aktywnych zmian, nie wystąpił także rzut. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono istotnych odchyśleń (1 pkt w EDSS). Pacjentka zgłaszała jedynie występujące okresowo parcia naglące, które nie wpływały na jej codzienne funkcjonowanie, poza tym nie odczuwała objawów choroby. W sierpniu 2021 roku pacjentka rozpoczęła drugi cykl leczenia.

Warto podkreślić, że oprócz wysokiej skuteczności leczenia dla pacjentki istotny był również bar-

dzo wygodny schemat dawkowania leku (tabletki stosuje się tylko przez 10–12 dni w roku, a dawkę ustala zależnie od masy ciała), co pozwoliło jej kontynuować dotychczasowy aktywny tryb życia, z częstymi i dłuższymi wyjazdami zagranicznymi.

KOMENTARZ

Historia opisanej wyżej pacjentki pokazuje, że w rzadkich przypadkach pierwszy rzut SM, zwłaszcza poprzedzony infekcją lub szczepieniem, z bólem głowy lub zaburzeniami świadomości, a także z licznymi, rozległymi zmianami demielinizacyjnymi, może przysparzać trudności w rozróżnieniu między SM a ADEM, także w populacji dorosłych pacjentów. Choroba należy do kręgu diagnostyki różnicowej SM, lecz występuje dużo rzadziej niż SM, z zachorowalnością 0,3–0,6/100 tys. przypadków rocznie w porównaniu z liczbą 108–140/100 tys. przypadków SM [1]. Należy pamiętać, że ADEM stwierdza się głównie w populacji dzieci i młodzieży [2], zdecydowanie rzadziej u dorosłych osób, a pojedyncze opisy dotyczą występowania choroby nawet w populacji po 60. roku życia [3].

Nadal nie zdefiniowano kryteriów rozpoznania ADEM w populacji osób dorosłych [2]. Za rozpoznaniem ADEM mogą przemawiać obustronne, duże, słabo odgraniczone ogniska, często z zajęciem kory i jąder podstawy w badaniu MRI głowy.

Z kolei dla SM bardziej typowe są ogniska okołokomorowe, dobrze odgraniczone, ustawione długą osią stycznie do ciała modelowatego, zajmujące ciało modelowate oraz tak zwane czarne dziury w obrazach T1-zależnych, czyli ogniska świadczące o nieodwracalnej utracie aksonów [1].

Brakuje parametru służącego jednoznaczniemu różnicowaniu tych dwóch jednostek chorobowych [2]. Takim biomarkerem mogłyby być przeciwciała przeciwko białku mieliny oligodendrocytów (anty-MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*), których obecność przemawia za ADEM, jednak występują one tylko u 40–44% pacjentów [4], a poza tym stwierdza się je także w niedawno wyodrębnionej ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego (NMO, *neuromyelitis optica*) chorobie z przeciwciałami anty-MOG [5]. Prążki oligoklonalne stwierdzane u większości pacjentów z SM (89%), a stosunkowo rzadko u chorych na ADEM (10%) [6], również jednoznacznie nie wskazują na rozpoznanie, podobnie jak obecność zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym.

Próbując określić typowy dla każdej z jednostek wzorzec radiologiczny, Zhang i wsp. [7] porównali 60 dorosłych pacjentów z SM, 21 z ADEM oraz 23 z NMO. Stwierdzili, że odsetek pacjentów z zajęciem wzgórza, gałki bladej oraz jądra ogoniastego był porównywalny, a średnica zmian we wzgórzu była większa u pacjentów z ADEM niż NMO, ale porównywalna ze stwierdzaną w grupie SM. Wydaje się, że lokalizacja zmian we wzgórzu może pomóc w diagnostyce różnicowej, ale raczej dotyczy to populacji dziecięcej, w której zmiany te opisuje się częściej w przebiegu ADEM niż SM [8]. Radiologicznymi czynnikami ryzyka rozwoju klinicznie pewnego SM w przyszłości miałyby natomiast być „czarne dziury” w obrazach T1-zależnych, przynajmniej dwie zmiany okołokomorowe oraz brak rozlanych, obustronnych zmian w wyjściowym badaniu MRI [4].

W jednej z prac porównano przebieg ADEM w populacjach dziecięcej i dorosłej. O ile obraz radiologiczny był porównywalny w obu grupach, z nieznacznie częstszym występowaniem zmian okołokomorowych u dorosłych, o tyle przebieg kliniczny był zdecydowanie cięższy u pacjentów

dorosłych, z większą śmiertelnością i z wyższym odsetkiem chorych z resztkowym objawami neurologicznymi [9].

Najlepszą metodą diagnostyczną umożliwiającą pewne odróżnienie obu jednostek chorobowych jest biopsja mózgu z badaniem neuropatologicznym, w której typowym objawem ADEM jest demielinizacja okołozłyna (ang. *perivenous demyelination pattern*), natomiast w SM demielinizacja jest bardziej rozlana (ang. *confluent demyelination pattern*). Kolejny wzorzec histopatologiczny obserwowany w ADEM to aktywacja mikrogleju w korze mózgu, ale bez korowych zmian demielinizacyjnych. Należy zaznaczyć, że w jednej z prac zespołu z *Mayo Clinic* (Rochester, Stany Zjednoczone) u pojedynczych pacjentów wykazano współistnienie zmian histopatologicznych typowych dla obu jednostek [10].

Ze względu na potencjalne ryzyko związane z zabiegiem biopsja mózgu jest metodą zarezerwowaną głównie dla pacjentów ze zmianami podejrzanymi o charakter nowotworowy. Klinicznie najważniejsza pozostają obserwacja pacjenta w czasie — pod kątem nowych objawów neurologicznych oraz zaplanowanie kontrolnych badań neuroobrazowych — pod kątem progresji radiologicznej.

Drugim zagadnieniem, które warto poruszyć w kontekście opisanego przypadku, jest konieczność intensyfikacji terapii SM wobec nieskuteczności aktualnie stosowanego DMT. Po pierwszym i drugim roku leczenia u opisanego pacjenta potwierdzono częściową nieskuteczność terapii fumaranem dimetylu (średnio 1 rzut/rok), ale nie spełniała kryteriów NFZ intensyfikacji do terapii o wyższej skuteczności z powodu braku towarzyszącej progresji radiologicznej. W momencie, gdy to kryterium spełniła, od razu zdecydowano o konieczności eskalacji leczenia.

Obecne możliwości radiologicznego monitorowania SM mają ograniczoną czułość w zakresie wykrywania aktywności choroby. Dlatego strategia eskalacji może być niewystarczająca, aby zapobiec długofalowemu postępowi niesprawności [11], a wczesne zastosowanie wysoce skutecznych terapii wiąże się z niższym ryzykiem konwersji do postaci wtórnie postępującej [12].

Wybór konkretnej terapii z grupy wysoce skutecznych jest podyktowany indywidualnym profilem klinicznym pacjenta (choroby współistniejące, takie jak choroby układu krążenia, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica, plany rodzicielskie, rodzaj wykonywanej pracy, częstość podróży itd.).

Kladrybina w tabletkach jest lekiem, który wykazuje dużą skuteczność w rzutowo-remisyjnej postaci SM oraz w aktywnej wtórnie postępującej postaci SM, znacznie ograniczając ryzyko rzutu oraz narastanie niepełnosprawności szacowanej na podstawie punktacji uzyskanej w EDSS [13]. Skuteczność leku jest wysoka zarówno u pacjentów dotąd nieleczonych, jak i u osób poddanych już wcześniej innymi DMT [14]. Należy do terapii rekonstrykcyjnych układu immunologicznego (IRT, *immune reconstitution therapies*), podobnie jak alemtuzumab, do pewnego stopnia, bo wymaga regularnego podawania w odstępach sześciomiesięcznych — okrelizumab czy też stosowane w SM w warunkach eksperymentalnych autologiczne przeszczepienie szpiku [15]. Ideą leczenia z zastosowaniem IRT jest indukcja trwałej zmiany w układzie immunologicznym pacjenta po krótkich, podawanych z przerwami cyklach, bez konieczności stałej immunosupresji. W Polsce kladrybina w tabletkach jest dostępna w terapii SM po niepowodzeniu terapii lekami tak zwanej pierwszej linii lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM [16].

KONFLIKT INTERESÓW

Karolina Kania otrzymała honoraria za wykłady od firm: Biogen, Bayer, Novartis, Roche, Merck. Żadne z powyższych nie stanowią o konflikcie interesów w przypadku niniejszego artykułu; Alicja Kalinowska-Lyszczarz otrzymała honoraria za wykłady oraz konsultacje eksperckie od firm: Biogen, Bayer, Novartis, Roche, Merck, Teva, Sanofi-Genzyme. Żadne z powyższych nie stanowią o konflikcie interesów w przypadku niniejszego artykułu.

PIŚMIENNICTWO

1. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016; 87(9 Suppl 2): S38–S45, doi: [10.1212/WNL.0000000000002825](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825), indexed in Pubmed: [27572859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27572859/).
2. Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*. 2011; 54(6): 234–240, doi: [10.3345/kjp.2011.54.6.234](https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.6.234), indexed in Pubmed: [21949517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949517/).
3. Mahdi N, Abdelmalik PA, Curtis M, et al. A case of acute disseminated encephalomyelitis in a middle-aged adult. *Case Rep Neurol Med*. 2015; 2015: 601706, doi: [10.1155/2015/601706](https://doi.org/10.1155/2015/601706), indexed in Pubmed: [26180647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180647/).
4. Koelman DLH, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol*. 2015; 262(9): 2013–2024, doi: [10.1007/s00415-015-7694-7](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7694-7), indexed in Pubmed: [25761377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761377/).
5. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Mol Sci*. 2020; 22(1), doi: [10.3390/ijms22010100](https://doi.org/10.3390/ijms22010100), indexed in Pubmed: [33374173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374173/).
6. Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, et al. Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *J Neuroimmunol*. 2008; 200(1-2): 125–128, doi: [10.1016/j.jneuroim.2008.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.06.004), indexed in Pubmed: [18606457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18606457/).
7. Zhang L, Wu A, Zhang B, et al. Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2014; 20(4): 418–423, doi: [10.1177/1352458513499420](https://doi.org/10.1177/1352458513499420), indexed in Pubmed: [23886831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886831/).
8. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003; 88(2): 122–124, doi: [10.1136/adc.88.2.122](https://doi.org/10.1136/adc.88.2.122), indexed in Pubmed: [12538312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538312/).
9. Ketelslegers IA, Visser IER, Neuteboom RF, et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler*. 2011; 17(4): 441–448, doi: [10.1177/1352458510390068](https://doi.org/10.1177/1352458510390068), indexed in Pubmed: [21148017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21148017/).
10. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133(Pt 2): 333–348, doi: [10.1093/brain/awp321](https://doi.org/10.1093/brain/awp321), indexed in Pubmed: [20129932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129932/).
11. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76(5): 536–541, doi: [10.1001/jamaneurol.2018.4905](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4905), indexed in Pubmed: [30776055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776055/).
12. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. MSBase Study Group. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019; 321(2): 175–187, doi: [10.1001/jama.2018.20588](https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588), indexed in Pubmed: [30644981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644981/).
13. Patti F, Visconti A, Capacchione A, et al. CLARINET-MS Study Group. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13: 1756286420922685, doi: [10.1177/1756286420922685](https://doi.org/10.1177/1756286420922685), indexed in Pubmed: [32587633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587633/).
14. Vermersch P, Galazka A, Dangond F, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin*. 2021; 37(3): 459–464, doi: [10.1080/03007995.2020.1865888](https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1865888), indexed in Pubmed: [33331183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331183/).
15. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16(1): 56–62, doi: [10.1038/s41582-019-0268-z](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0268-z), indexed in Pubmed: [31649335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649335/).
16. Ministerstwo Zdrowia. Programy lekowe. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe> (November 24, 2021).