Sini Laaksonen
LL, neurologian erikoislääkäri, väitöskirjatutkija, Tyks Neurokeskus ja Turun valtakunnallinen PET-keskus

Marcus Sucksdorff
LL, neurologian erikoislääkäri, väitöskirjatutkija, Tyks Neurokeskus ja Turun valtakunnallinen PET-keskus

Laura Airas
professori, Tyks Neurokeskus; Turun Yliopisto, kliiniset neurotieteet ja Turun valtakunnallinen PET-keskus

MS-taudin varhainen ja tehokas hoito kannattaa

MS-tauti on yleisin nuoria aikuisia invalidisoiva keskushermoston sairaus, joka alkaa tyypillisesti aaltomaisena tautimuotona. Maailmanlaajuisesti ja myös Suomessa on arvioitu MS-taudin ilmaantuvuuden kasvavan tasaisesti. Erityisesti aaltomaisen MS-taudin hoitoon on viime vuosina tullut markkinoille useampia uusia lääkevalmisteita ja viimeaikaisissa laajoissa rekisteritutkimuksissa on osoitettu, että varhain aloitettu ja tehokas lääkehoito vaikuttaa suotuisasti sairauden pitkäaikaisennusteeseen viivästyttäen aaltomaisen taudin muuttumista eteneväksi MS-taudiksi. Myös etenevään MS-tautiin on kehitetty lääkehoitoja, joista osa potilaista hyötyy, mutta valitettavasti näiden lääkehoitojen teho on toistaiseksi varsin rajallinen. MS-taudin aiheuttaja on edelleen epäselvä, joten parantavaa lääkehoitoa sairauteen ei toistaiseksi ole.

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on keskushermoston autoimmuunisairaus, jolle on tunnusomaista autoreaktiivisten valkosolujen, erityisesti aktivoituneiden T- ja B-lymfosyyttien ja monosyyttien, hakeutuminen verenkierrosta keskushermostoon, ja keskushermoston tulehduspesäkkeiden muodostaminen. Tulehdusreaktio aiheuttaa hermosoluja ympäröivän myeliinivaipan tuhoutumista sekä itse hermosolujen viejähaarakkeiden, aksonien, vaurioitumista. Tautiprosessin seurauksena hermoimpulssien kulku hidastuu tai estyy kokonaan aiheuttaen erilaisia neurologisia oireita (1). Tavallisia MS-taudin ensioireita ovat esimerkiksi toispuolinen näköhermotulehdus, kaksoiskuvat, huimaus, puhehäiriö sekä raajojen tunto- ja heikkousoireet (2). Tyypillinen sairastumisikä on 20–40 vuotta ja naiset sairastuvat 2–3 kertaa useammin kuin miehet (3). Suomessa MS-taudin esiintyvyydeksi on arvioitu noin 200/100 000 ja alueelliset erot ovat merkittäviä (4,5). Useiden tutkimusten perusteella riski sairastua MS-tautiin on 2–5 % ensimmäisen asteen sukulaisen, ja 17–30 % identtisen kaksoissisaruksen sairastaessa MS-tautia (6–8). MS-taudin puhkeamisen riskiä lisää geneettisten riskitekijöiden ja sukupuolen lisäksi erilaiset ympäristöön ja elintapoihin liittyvät tekijät, kuten tupakointi, aiemmin sairastettu Epstein-Barr-virusinfektio, D-vitamiinin puutos ja nuoruuden ylipaino (9).

MS-taudin diagnostiikka ja taudinkulku

MS-taudin diagnoosi perustuu tyypilliseen neurologiseen oirejaksoon, aivojen magneettikuvaukseen ja selkäydinnes-

tenäytteeseen (10). Diagnoosi pyritään varmentamaan nopeasti ensioireiden jälkeen, jotta taudinkulkuun vaikuttava lääkehoito päästään aloittamaan mahdollisimman varhain. MS-tauti luokitellaan aaltomaiseen (relapsoiva remittoiva MS-tauti, RRMS), ensisijaisesti etenevään (primaarisprogressiivinen MS-tauti, PPMS) ja toissijaisesti etenevään (sekundaarisprogressiivinen MS-tauti, SPMS) MS-tautiin (11). Valtaosalla (85–90 %) potilaista MS-tauti alkaa aaltomaisena tautimuotona, jossa potilaalla esiintyy pahenemisvaiheita, joista toivutaan osin tai kokonaan. SPMS-taudissa hallitseva oireena on etenevä liikunta- ja toimintakyvyn heikentyminen, minkä lisäksi potilailla voi esiintyä rakon toimintahäiriöitä, uupumusoireita ja kognitiivista heikentymää. Pahenemisvaiheita voi myös edelleen esiintyä, mutta oireisto etenee pahenemisvaiheista riippumatta (12). Noin 10–15 %:lla potilaista MS-tauti alkaa tasaisesti etenevänä liikuntakyvyn heikentymisenä (tyypillisesti etenevä kävelyvaikeus), jolloin kyseessä on PPMS-tauti (10).

Taulukko 1. Aaltomaisen MS-taudin hoitoon käytössä olevat lääkevalmisteet ja niiden vaikutusmekanismit.

Aktiivinen aaltomainen MS-tauti	Erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti
Beetainterferonit • tarkka vaikutusmekanismi MS-taudissa epäselvä, perifeerisen immuunivasteen säätely vaikuttamalla Th1- ja Th2-lymfosyyttien tasapainoon	*Alemtutsumabi* • monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu kypsiin CD52-pinta-antigeeniä ilmentäviin soluihin tuhoten solut
Glatirameeriasetaatti • tarkka vaikutusmekanismi MS-taudissa epäselvä, perifeerisen immuunivasteen säätely vaikuttamalla Th1- ja Th2-lymfosyyttien tasapainoon	*Fingolimodi* • S1P1(sfingosiini-1-fosfaatti) -reseptorin modulaattori, joka estää aktivoituneiden lymfosyyttien vapautumisen imusolmukkeista
Dimetyylifumaraatti • tarkka vaikutusmekanismi epäselvä, vähentää oksidatiivista stressiä ja lisäksi anti-inlammatorisia ja neuroprotektiivisia vaikutuksia	*Kladribiini* • deoksiadenosiinianalogi, joka estää DNA-synteesiä nopeasti jakautuvissa lymfosyyteissä johtaen niiden apoptoosiin
Ofatumumabi • monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu kypsiin CD20-pinta-antigeeniä ilmentäviin soluihin tuhoten solut	*Mitoksantroni* • sitoutuu DNA:han vaurioittaen sitä, estää DNA:ta korjaavan RNA:n toimintaa sekä B- ja T-solujen sekä makrofagien lisääntymistä
Okrelitsumabi • monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu kypsiin CD20-pinta-antigeeniä ilmentäviin soluihin tuhoten solut	*Natalitsumabi* • vähentää lymfosyyttien ja monosyyttien kulkua veriaivoesteen läpi keskushermostoon sitoutumalla VLA-4-adheesiomolekyyliin lymfosyyttien pinnalla
Teriflunomidi • estää T- ja B-lymfosyyttien muodostumista ja toimintaa vähentämällä pyrimidiinin synteesiä	*Okrelitsumabi* • monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu kypsiin CD20-pinta-antigeeniä ilmentäviin soluihin tuhoten solut

Lääkehoidon valinta

MS-tautiin liittyvää tulehdusaktiviteettia pystytään hillitsemään tehokkaasti lääkehoidoilla. Lääkkeet vähentävät pahenemisvaiheita ja uusien magneettikuvauksessa todettavien muutosten ilmaantumista sekä todennäköisesti hidastavat MS-taudin etenemistä. Lääkevalmisteet vaikuttavat ensisijaisesti perifeeriseen hankinnaiseen immuunijärjestelmään pyrkien estämään eri mekanismeilla haitallisten autoreaktiivisten valkosolujen aktiivisen pääsyn perifeerisestä verenkierrosta keskushermostoon. Nykyään markkinoilla on yli 15 MS-taudin hoitoon suunnattua taudinkulkuun vaikuttavaa lääkevalmistetta, joiden teho on osoitettu aaltomaisen MS-taudin hoidossa (taulukko 1). Lääkehoito tulee suunnitella potilaskohtaisesti huomioiden MS-taudin aktiivisuus, lääkehoitojen teho- ja turvallisuusprofiili sekä potilaskohtaiset yksilölliset tekijät, potilaan toiveet lääkityksen suhteen ja hoidon kustannukset. Lääkehoidon valinnassa huomioitavia huonon ennusteen merkkejä, jotka puoltavat varhaisen tehokkaan lääkityksen aloitusta, on lueteltu taulukossa 2 (13).

Aaltomaisen MS-taudin hoito

MS-taudin lääketutkimuksissa perinteisiä päätetapahtumia ovat vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä (annual relapse rate, ARR), magneettikuvauksessa todettavien uusien tai varjoaineella tehostuvien MS-muutosten ilmaantuminen ja toimintakykyä mittaavan Expanded Disability Status Scale (EDSS) –pisteytyksen muutos. Beetainterferonit ja glatirameeriasetaatti ovat ensimmäiset MS-taudin hoitoon kehitetyt lääkkeet. Näiden pistosmuotoisten lääkevalmisteiden aloitus ja käyttö on huomattavasti vähentynyt viimeisten muutaman vuoden aikana tablettimuotoisten teriflunomidi- ja

Taulukko 2. Lääkehoidon valinnassa huomioitavia huonon ennusteen merkkejä.

Miessukupuoli
Korkea ikä
Tiheä pahenemisvaiheiden esiintyminen ja pahenemisvaiheiden ilmeneminen lääkehoidon aikana
Runsas MS-muutosten määrä tai useat varjoaineella tehostuvat muutokset sekä muutosten sijainti aivorungon, pikkuaivojen tai selkäytimen alueella magneettikuvauksessa diagnoosivaiheessa
Uusien magneettikuvamuutosten ilmaantuminen taudin varhaisvaiheessa
Selkäydinnestenäytteen koholla oleva IgG-indeksi ja oligoklonaaliset alajaokkeet
Korkea seerumin NfL pitoisuus
Varhainen toimintakyvyn heikentyminen (EDSS-pisteiden nousu)

EDSS = Expanded disability status scale, IgG = immunoglobuliini G, NfL = neurofilament light.

dimetyylifumaraatti-lääkitysten markkinoille tulon jälkeen, jotka ovat teholtaan vanhimpien pistoslääkkeiden luokkaa (13,14). Fingolimodi on myös tablettimuotoinen lääkevalmiste, joka on hieman tehokkaampi kuin edellä mainitut aktiivisen MS-taudin hoidot, mutta teho on heikompi kuin biologisilla lääkkeillä (15). Fingolimodin käyttö on rajattu erittäin aktiivisen MS-taudin hoitoon. Biologisia pidempään käytössä olleita lääkevalmisteita ovat natalitsumabi ja alemtutsumabi. Natalitsumabia pidetään edelleen yhtenä tehokkaimpana hoitomuotona erittäin aktiiviseen MS-tautiin (ARR 70 % vs. placebo), mutta sen käyttöä rajoittaa progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riski potilailla, jotka kantavat JC-virusta (16,17). Alemtutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka tunnistaa CD52-molekyylin B- ja T-lymfosyyttien pinnalla aiheuttaen näiden solujen tuhoutumisen. Alemtutsumabi on hyvin tehokas, mutta hoitoon liittyy autoimmuunitautien kehittymisen riski vielä vuosia hoidon jälkeen, minkä vuoksi sen käyttö on merkittävästi viime vuosina vähentynyt (18).

Uudempia tulokkaita aaltomaisen MS-taudin hoitorintamalla ovat kladribiini, okrelitsumabi ja ofatumumabi. Kladribiini on tablettimuotoinen valmiste, joka annostellaan kahtena 4–5 vuorokauden mittaisena hoitojaksona kuukauden välein kahtena peräkkäisenä vuotena. Kladribiinin on osoitettu vähentävän tehokkaasti pahenemisvaiheita ja uusien magneettikuvausmuutosten ilmaantumista sekä viivästyttävän MS-taudin etenemistä (19). Erittäin aktiivista MS-tautia sairastavien ryhmässä (≥2 pahenemisvaihetta vuodessa tutkimusta edeltävällä aikajaksolla) kladribiinia käyttävillä potilailla ARR pieneni 40–50 % verrattuna beetainterferoni-, glatirameeriasetaatti- tai dimetyylifumaraatti-lääkitystä saaneisiin potilaisiin (20). Okrelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka tunnistaa CD20-molekyylin B-lymfosyyttien pinnassa ja johtaa tätä molekyyliä ilmentävien B- ja T-solujen tuhoutumiseen (21). Suonensisäisesti 6 kuukauden välein annosteltava lääke vähentää tehokkaasti pahenemisvaiheita, uusien magneettikuvausmuutosten ilmaantumista ja hiljaista tautiprogressiota aaltomaista MS-tautia sairastavilla (21). Viime syksynä myyntiluvan Suomessa sai ofatumumabi, joka on B-lymfosyytteihin sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine kuten okrelitsumabi, mutta annostellaan kerran kuukaudessa ihonalaisena pistoksena (22). Rituksimabi on niin ikään monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutusmekanismi on vastaava kuin okrelitsumabilla ja ofatumumabilla. Lääkkeellä ei ole virallista käyttöaihetta MS-taudin hoitoon, mutta sen off label -käyttö on yleistynyt MS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa ja laajoissa rekisteritutkimuksissa rituksimabi on osoittautunut tehokkaaksi aaltomaisen MS-taudin hoidossa ja lisäksi myös etenevää tautimuotoa sairastavat saattavat hyötyä lääkityksestä (23,24). Poikkeustapauksissa voidaan käyttää myös mitoksantronia tai atsatiopriinia. Maailmalla autologista kantasolusiirtoa on käytetty hoitomuotona erittäin vaikeaan MS-tautiin. Suomessa hoito on suositeltu käytettäväksi vain ns. rescueterapiana, koska hoitomuotoa pidetään kokeellisena (25).

Etenevän MS-taudin lääkehoidon mahdollisuudet

Etenevän MS-taudin hoitoon ei ole valitettavasti käytettävissä lääkitystä, joka estäisi tehokkaasti toimintakyvyn heikentymistä. Tällä hetkellä markkinoilla on kaksi lääkevalmistetta progressiivisen MS-taudin hoitoon, mutta näiden teho on tutkimuksissa osoittautunut varsin rajalliseksi (26,27). Okrelitsumabia suositellaan käytettäväksi PPMS-taudissa, jossa potilaalla esiintyy tulehduksellista aktiivisuutta (eli pahenemisvaiheita tai magneettikuvauksella todettavaa radiologista tautiaktiivisuutta). Siponimodi on saanut Suomessa myyntiluvan aktiiviseen SPMS-tautiin, mutta KELA-korvattavuuden puuttuminen melko vaatimattoman tehonäytön ohella, on toistaiseksi rajoittanut tämän lääkityksen laajempaa käyttöönottoa (27).

Toistuvat epäonnistumiset etenevän MS-taudin lääkekehityksen saral-

la johtuvat todennäköisesti etenevän MS-taudin patofysiologiasta. Kaikki tällä hetkellä markkinoilla olevat MS-taudin hoidossa käytettävät biologiset lääkevalmisteet ovat proteiinikooltaan suuria, eivätkä merkittävissä määrin läpäise keskushermostoa suojaavaa ehjää veriaivoestettä. Toisin kuin aaltomaisessa MS-taudissa, jossa taudinkuvaa hallitsee autoreaktiivisten valkosolujen aktiivinen pääsy keskushermostoon, etenevässä MS-taudissa diffuusi keskushermostotulehdus kytee aivoissa ehjän veriaivoesteen takana. Diffuusin keskushermostotulehduksen, ja siihen olennaisesti liittyvän mikrogliasolujen aktiivisuuden on osoitettu olevan yksi hermoston kroonista rappeutumista edistävistä tekijöistä etenevässä MS-taudissa (28). Tutkimusryhmämme osoitti PET-kuvantamisella korkean mikrogliasolujen aktiivisuuden ennustavan MS-taudin myöhempää etenemistä yli neljän vuoden seuranta-aikana (29). Mikrogliasolujen aktiivisuuden määrittämistä voitaisiinkin tulevaisuudessa käyttää mahdollisena biomarkkerina etenevän MS-taudin lääkekehityksessä.

Tulevaisuuden näkymiä lääkehoitorintamalla

Meneillään olevista faasi 2 ja 3 lääketutkimuksista ehkä suurin mielenkiinto kohdistuu Brutonin tyrosiinikinaasin inhibiittoreihin (BTK inhibiittorit). BTK on entsyymi, joka ilmentyy sekä perifeerisen verenkierron B-lymfosyyteissä että keskushermoston myeloidisoluissa mukaan lukien mikrogliasolut. BTK inhibiittorit läpäisevät ehjän veriaivoesteen ja voivat potentiaalisesti hillitä myös diffuusia keskushermostotulehdusta (30). BTK inhibiittorien on eläintutkimuksissa lisäksi osoitettu tehostavan remyelinaatiota (31).

Varhaisen diagnostiikan merkitys

MS-taudin varhainen diagnostiikka ja hoidon aloitus on tärkeää, koska laajoissa viimeaikaisissa rekisteritutkimuksissa on osoitettu varhain aloitetun ja tehokkaan hoidon hidastavan MS-taudin etenemistä (32–34). Kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa (1555 potilasta) verrattiin hoitamattomia potilaita interferoni- tai glatirameeriasetaattihoitoa, fingolimodia, natalitsumabia tai alemtutsumabia ensimmäisenä MS-taudin lääkehoitona saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksessa todettiin minkä tahansa hoidon viivästyttävän SPMS-taudin kehittymistä. Fingolimodi, natalitsumabi ja alemtutsumabi osoittautuivat tehokkaammiksi kuin interferoni- tai glatirameeriasetaattihoito: 9 vuoden kohdalla 16 % vs. 27 % potilaista kehittyi SPMS-tauti (32). Toisessa laajassa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa (11871 potilasta, 98.9 %:lla beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoito) todettiin, että lääkehoidon aloitus 1.2 vuoden sisällä MS-taudin ensioireista estää pysyvän haitan kertymistä tehokkaammin kuin myöhäisempi hoidon aloitus (34). Lisäksi brittitutkimuksessa (592 potilasta) osoitettiin, että hoidon aloitus suoraan erittäin tehokkaalla lääkkeellä johtaa parempaan pitkäaikaistulokseen EDSS-pistein mitattuna verrattuna hoidon tehostamiseen myöhemmin (35).

Lopuksi

Ennen taudinkulkuun vaikuttavien lääkitysten kehittämistä, valtaosalla MS-tautia sairastavista kehittyi SPMS-tauti 15–20 vuoden kuluessa (36). Päivitetyt diagnostiset kriteerit mahdollistavat nykyään MS-taudin diagnoosin asettamisen varhaisemmassa vaiheessa (10). Yleinen tietoisuus MS-taudista on lisääntynyt helpottaen myös varhaista sairauden diagnosoimista. Aaltomaisen MS-taudin hoito on viime vuosina kehittynyt ja markkinoille on tullut uusia lääkevalmisteita, joilla pystytään tehokkaasti hillitsemään tulehduksellista aktiivisuutta erityisesti taudin alkuvaiheessa. Viimeaikaisissa laajoissa rekisteritutkimuksissa on osoitettu, että etenkin varhaisessa vaiheessa aloitettu tehokas lääkehoito parantaa potilaiden pitkäaikaisennustetta (32–35,37–38). Nykyään MS-tautiin sairastuvien henkilöiden ennuste lienee huomattavasti parempi kuin ennen nykyaikaisten lääkitysten aikakautta. Valitettavasti etenevän MS-taudin hoito on edelleen haastavaa eikä tehokkaita hoitomuotoja ole käytettävissä, minkä vuoksi aktiivinen tutkimus etenevän MS-taudin tautimekanismien ymmärtämiseksi ja siten tulevaisuudessa hoitomuotojen löytämiseksi tälle potilasryhmälle on ensisijaisen tärkeää.

Kirjallisuutta

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet [Internet]. 2008 Feb 25 [cited 2018 Nov 23];372(October 25):1502–17. Available from: www.thelancet.com
2. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 21];14(9):1157–74. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/18805839/
3. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jan 21];389(10076):1336–46. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/27889190/
4. Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, Sarasoja T, Hartikainen P, Atula S, et al. Multiple sclerosis in Finland 2018—Data from the national register. Acta Neurologica Scandinavica [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jan 21];140(5):303–11. Available from: https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1111/ane.13145
5. Pirttisalo AL, Soilu-Hänninen M, Sipilä JOT. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: Regional differences and high incidence. Acta Neurologica Scandinavica. 2019 Apr 1;139(4):353–9.
6. Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elovaara I. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nation-

wide series of twins. European journal of neurology [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jan 27];15(10):1106–10. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/18727671/

7. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. Brain : a journal of neurology [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 27];137(Pt 3):770–8. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/24441172/
8. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques [Internet]. 1993 [cited 2022 Jan 27];20(1):17–29. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/8467424/
9. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 27];9(4). Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/29735578/
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 28];17(2):162–73. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304702
11. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology [Internet]. 1996 Apr [cited 2018 Nov 28];46(4):907–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780061
12. Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis, Minn) [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jan 27];25(3):736–52. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/31162314/
13. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(5):540–7.
14. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2022 Jan 31];325(8):765–79. Available from: https://jamanetwork-com.ezproxy.utu.fi/journals/jama/fullarticle/2776694.
15. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 31];13(6):545–56. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/24685276/
16. Berger JR. Natalizumab and progressive multifocal leucoencephalopathy. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Jan 31];65 Suppl 3(Suppl 3). Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/17038473/
17. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2022 Jan 31];354(9):899–910. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/16510744/
18. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Jan 31];380(9856):1819–28. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/23122652/
19. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Jan 28];24(12):1594–604. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/28870107/
20. Signori A, Saccà F, Lanzillo R, Maniscalco GT, Signoriello E, Repice AM, et al. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jan 31];7(6). Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/32801167/
21. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2022 Jan 28];376(3):221–34. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/28002679/
22. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, Vanmeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Neurology [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 31];90(20):E1805–14. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/29695594/
23. Ineichen B v., Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jan 31];26(2):137–52. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/31237800/
24. Airas L, Nylund M, Mannonen I, Sucksdorff M, Rissanen E. Rituksimabi MS-taudin hoidossa. Duodecim. 2019;135:943–52.
25. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 7.2.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
26. X M, SL H, L K, DL A, A B-O, G C, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 28];376(3):30–1. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/28002688/
27. 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 (London, England) [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2022 Jan 27];391(10127):1263–73. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/29576505/
28. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. Frontiers in immunology. 2018;9(January):3116.
29. Sucksdorff M, Matilainen M, Tuisku J, Polvinen E, Vuorimaa A, Rokka J, et al. Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis. Brain. 2020;143(11):3318–30.
30. García-Merino A. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy. Cells [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Feb 2];10(10). Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/34685540/
31. Martin E, Aigrot M-S, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, Boschert U, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition Promotes Myelin Repair. Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2022 Feb 2];5(2):123–33. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/33282676/
32. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019;321(2):175–87.
33. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2017;23(9):1233–40.
34. Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, Hillert J, Hyde R, Koch-henriksen N, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS : Results from the BMSD network. Multiple Sclerosis Journal. 2021;1–13.
35. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. JAMA Neurology. 2019;76(5):536–41.
36. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists UMC. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2018 Nov 29];81(9):1039–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639385
37. He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. The Lancet Neurology [Internet]. 2020;19(4):307–16. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3
38. Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Annals of Neurology [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Nov 29];80(4):499–510. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24747