



Sociedad Neurológica Argentina
Filiat de la Federaci3n Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisi3n

Esclerosis múltiple altamente activa y su influencia en la elecci3n del tratamiento



Andrés Barboza^{a,*}, Marcos Burgos^b, Fernando Cáceres^c, Adriana Carrá^d,
Jorge Correale^e, Edgardo Cristiano^f, Liliana Patrucco^g, Raúl Piedrabuena^h, Juan I. Rojasⁱ,
Vladimiro Sinay^j y María Célica Ysrraelit^e

^a Hospital Central, Mendoza, Argentina

^b Hospital San Bernardo, Salta, Argentina

^c Instituto de Neurociencias Restaurativas (INERE), Buenos Aires, Argentina

^d Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

^e FLENI, Buenos Aires, Argentina

^f Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires (CEMBA), Buenos Aires, Argentina

^g Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

^h Clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

ⁱ Centro de Educaci3n Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

^j Fundaci3n Favaloro, Buenos Aires, Argentina

INFORMACI3N DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2021

Aceptado el 10 de octubre de 2021

On-line el 27 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Esclerosis múltiple

Alta actividad

Terapias modificadoras de la enfermedad

Panel de expertos

R E S U M E N

Introducci3n: No existe una definici3n universalmente aceptada de esclerosis múltiple altamente activa (EMAA), y no existen guías de prÁctica clínica ni consensos que la definan con claridad, por lo que la ausencia de esta definici3n dificulta la toma de decisiones terapéuticas.

Objetivo: Definir con la mejor precisi3n posible la EMMA, y armar una propuesta de diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Comentarios: Un grupo de neur3logos argentinos con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple fue convocado para debatir e intentar dar respuesta a las preguntas más frecuentes sobre EMMA.

Conclusiones: La presencia de recaídas, en primer lugar, de nuevas lesiones con realce, en segundo, y la aparici3n de nuevas lesiones T2 en el transcurso de un aío, en tercero, son suficientes para definir la EMMA. No se logró identificar con precisi3n el número de nuevas lesiones en T2 o con captaci3n de contraste que se requieren para cumplir la definici3n. La mejor opci3n recomendada de tratamiento para estos pacientes, ya sean naive o bajo otro tratamiento, son las terapias de alta eficacia.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agbarboza@gmail.com (A. Barboza).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.10.002>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Highly active multiple sclerosis and its influence in the choice of treatment

ABSTRACT

Keywords:

Multiple sclerosis
Highly active
Disease modifying therapies
Experts panel

Introduction: There is no universally accepted definition of highly active multiple sclerosis (HAMS), and there are no clinical practice guidelines or consensus that clearly defines it, so the absence of this definition makes it difficult to make therapeutic decisions.

Objective: To define HAMS with the best possible precision, and to put together a proposal for the diagnosis and management of these patients.

Comments: A group of Argentine neurologists with experience in the management of patients with multiple sclerosis was convened to discuss and try to answer the most frequent questions about HAMS.

Conclusions: The presence of relapses in the first place, of new lesions with enhancement in the second, and the appearance of new T2 lesions in the course of one year are enough to define HAMS. It was not possible to accurately identify the number of new T2 or contrast-enhanced lesions that are required to meet the definition. The best recommended treatment option for these patients, whether they are naive or under other treatment, are highly effective therapies.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Un grupo de neurólogos argentinos con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple (EM) fue convocado por uno de los autores (AB, Jefe del Programa Provincial de Esclerosis Múltiple, Mendoza) para debatir e intentar dar respuesta a los interrogantes que surgen a partir de la existencia de pacientes con formas altamente activas de EM, en cuanto a su identificación y manejo práctico. El criterio de selección de los especialistas invitados contempló la trayectoria, las publicaciones y la presencia en eventos científicos, que los posicionan como referentes de consulta por neurólogos de distintos puntos del país, asignándose para este grupo el nombre de Foro Argentino de Líderes de Opinión.

Dada la escasez de estudios controlados acerca de este tema¹, aún no pueden realizarse recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, por lo que el manejo práctico de estos pacientes está más vinculado a la experiencia de los médicos tratantes. Por lo tanto, la consigna de este Foro fue: definir con la mejor precisión posible la EM altamente activa (EMAA), y armar una propuesta de diagnóstico y manejo de estos pacientes.

El presente documento no pretende el formato de consenso formal ni de guía de práctica, sino simplemente intentar buscar respuestas a interrogantes que se plantean con frecuencia en la actividad. El nivel de evidencia que aportan estos comentarios es el de opinión de expertos.

Comentarios

El Foro Argentino de Líderes de Opinión mantuvo un debate sobre estos interrogantes durante 3 sesiones de discusión dirigida en los meses de mayo, junio y agosto de 2021, con previa

lectura crítica de la bibliografía publicada hasta la fecha. Las sesiones tenían formato de discusión dirigida por uno de los autores (AB), con votaciones mediante encuestas anónimas entre las reuniones. Se consideró una alta tasa de acuerdo cuando había más del 90% de consenso entre las opiniones, moderado grado de acuerdo cuando era entre el 60 y el 89%, y ausencia de consenso cuando el grado de acuerdo era menor.

Las preguntas disparadoras en las sesiones de discusión dirigida se exponen a continuación.

¿Cuál es la definición actual de EMMA?

Hasta el momento, no existe una definición universalmente aceptada de EMMA. Toda definición, para ser aplicable, debería reunir algunos criterios, como tener sustento en la literatura publicada, ser coherente con un fenómeno directamente observable, estar en consonancia con otras definiciones propuestas, ser pasible de ser utilizada en forma homogénea y permitir implicancias prácticas de manejo. Actualmente no existe una definición que contemple todas estas premisas; en la revisión de la literatura se encontraron propuestas muy heterogéneas y, en algunos casos, poco precisas^{1,2}.

Las definiciones conocidas de EMMA provienen de 2 fuentes principales: prospectos aprobados por agencias regulatorias y definiciones utilizadas en trabajos de investigación. Estos contextos tienen objetivos diferentes y no consideran su uso en la toma de decisiones en la práctica diaria, por lo que no son directamente aplicables a los pacientes³⁻⁸. De todos modos, casi todas las definiciones incluyen algunos parámetros comunes para definir la EMMA y la EM agresiva:

- Recaídas frecuentes con recuperación incompleta.
- Alta carga lesional con múltiples lesiones con refuerzo.
- Rápido desarrollo de discapacidad al año de inicio.

Un punto en común es que todas las definiciones contemplan la posibilidad de presentar una EMAA tanto en pacientes naive como bajo tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad. Es importante destacar que estas definiciones suelen aplicar a las formas activas (por recaídas o por desarrollo de nuevas lesiones en la resonancia magnética), excluyendo en algunas oportunidades a las formas progresivas². Diversos autores consideran que las lesiones con realce al gadolinio pueden predecir futuras exacerbaciones, pero no existe acuerdo sobre el número a considerar, ya que no se han visto asociadas a discapacidad futura^{9,10}.

¿Es lo mismo hablar de EMAA y de EM agresiva?

Otro desafío a la hora de las definiciones es distinguir la EMAA de la EM agresiva y de la EM maligna. Existen trabajos que las toman como una sola entidad, otros que las identifican como parte de un mismo espectro pero con distintas severidades, e incluso algunos autores las identifican como entidades nosológicas diferentes¹¹.

A los fines prácticos de encontrar una definición operativa, útil en el cuidado de los pacientes, este Foro decidió enfocarse en el concepto de EMAA, diferenciándolo de la EM agresiva, considerando que esta última implica un concepto adicional, que es el de mal pronóstico y discapacidad acumulada. Por consiguiente, la llamada EM maligna tampoco fue considerada. Otro factor que dificulta la utilidad de la definición de EMAA si se la superpone con la forma agresiva es que esta última implica llegar a un EDSS de 4 a los 5 años¹², por lo que una valoración retrospectiva no es de mayor utilidad para la toma de decisiones temprana.

Teniendo esta diferencia en consideración, para definir la EMAA, el Foro decidió no incluir algunas características atribuibles a la EM agresiva, como la severidad de las recaídas, la recuperación incompleta luego de estas, la progresión del compromiso físico o cognitivo temprano y la atrofia cerebral temprana. De todos modos, en la discusión hubo alto grado de acuerdo en que la sola presencia de una evolución agresiva justifica la elección de una terapia modificadora de la enfermedad de alta eficacia (TME-AE), de acuerdo con lo recomendado por el Consenso Argentino de Manejo de Esclerosis Múltiple¹³.

Con respecto al término de EM maligna, está prácticamente restringido a algunas formas como la enfermedad de Marburg, las cuales se incluyen dentro de las formas agresivas para la mayoría de los autores. Estas formas deberían diferenciarse de otras enfermedades como el trastorno de espectro neuromielitis óptica por las lesiones tumefactas que presentan¹¹.

¿Existen puntos de corte definidos para considerar una evolución como altamente activa?

Los miembros del Foro fueron sometidos a una encuesta individual y ciega sobre los parámetros a considerar y los posibles puntos de corte. Se encontró una alta tasa de acuerdo (mayor del 90%) en la variable *recaídas* para definir la EMAA, considerando 2 recaídas en un año en pacientes naive y una o más recaídas en un año en pacientes bajo tratamiento. El segundo nivel de acuerdo se obtuvo con la aparición de nuevas lesiones con realce al gadolinio, donde algunos autores apuntaron a que 2 lesiones con realce en un paciente naive o una lesión

con realce en un paciente tratado era, de forma análoga a las recaídas, suficientes para definir la EMAA (moderado grado de acuerdo). Otros autores consideraron que el valor de corte debía ser mayor de 3 lesiones con realce con contraste. Con respecto al número de lesiones en T2 (nuevas y/o aumento inequívoco del tamaño), si bien hubo acuerdo en considerarlas como parámetro de actividad, hubo un bajo grado de acuerdo con respecto al número, ya que se consideraron necesarias más de 3 (45%), o 9 (55%) lesiones en T2 para definir la EMAA.

En conclusión, el Foro manifiesta las siguientes afirmaciones:

1. Aún no existe un acuerdo unánime sobre la definición de EMAA, y probablemente no se llegue a ese punto, considerando que se trata de una enfermedad de curso muy variable entre pacientes y en un mismo paciente a lo largo de su vida.
2. Está claro que existen pacientes con mayor actividad de la enfermedad, y que estos, de acuerdo con la evidencia publicada, se beneficiarían si recibieran una intervención terapéutica diferenciada considerando esta actividad.
3. EMAA no es un término análogo a EM agresiva, ya que este concepto incluye procesos fisiopatológicos adicionales vinculados a la neurodegeneración de la EM.
4. Podría definirse el concepto de EMAA tomando «actividad» según la clasificación fenotípica vigente¹⁴. Este foro de expertos encontró un mayor grado de concordancia para definir la EMAA considerando, en primer lugar, la presencia de recaídas, en segundo, la presencia de nuevas lesiones con realce al gadolinio, y en tercero, las nuevas lesiones o un aumento del tamaño lesional en T2.
5. Encontrar un punto de corte exacto para dicotomizar pacientes en baja o alta actividad puede ser artificioso, por lo que se recomienda considerar la actividad como un gradiente, y que cada especialista lo determine en cada evaluación de control, individualizando cada caso particular.
6. El concepto de EMAA debe, además, considerar si el paciente es naive de tratamiento o si se encuentra siguiendo terapias de menor o mayor eficacia.
7. Debido a que se busca un concepto práctico y orientado a determinar opciones terapéuticas, se considera adecuado tomar el plazo de no más de un año de seguimiento como suficiente para definir EMAA.

¿En qué cambia el enfoque terapéutico de los pacientes con EMAA?

Existe un consenso actual de que el tratamiento del paciente con EM debe ser individualizado, considerando múltiples factores, entre los que se encuentran las características de la enfermedad, del sistema de salud, y los deseos y expectativas del paciente¹⁵⁻¹⁷.

Dentro de las características a considerar de la enfermedad, se han identificado diversos factores asociados a un peor pronóstico, dentro de los cuales se incluye la alta actividad de la enfermedad. Considerando el estado de conocimiento actual, se ha propuesto indicar terapias de mayor eficacia como inicio de tratamiento cuando se identifican estos factores de mal pronóstico^{13,16,18,19}.

Tabla 1 – Principales aspectos y recomendaciones del Foro Argentino de Líderes de Opinión

No existe una definición universalmente aceptada de EMOA

Los miembros del Foro encontraron una alta tasa de acuerdo en la variable *recaídas* para definir EMOA, considerando 2 recaídas en un año en pacientes naive y una o más recaídas en un año en pacientes bajo tratamiento

El segundo nivel de acuerdo se obtuvo con la aparición de nuevas lesiones con realce al gadolinio, siendo considerados por algunos miembros como análogas a las recaídas para definir EMOA

El concepto de EMOA aplica tanto a pacientes naive como a pacientes bajo tratamiento

Si bien no existe un consenso uniforme sobre qué TME son de alta eficacia (TME-AE), en función de la evidencia disponible y la experiencia de los miembros del Foro, se identificó a cladribina, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab como TME-AE

En los pacientes naive, que en el momento del diagnóstico presentan evidencia de EMOA, este Foro recomienda comenzar directamente con una TME-AE

En los pacientes bajo TME que presentan clínica o imagen de alta actividad, debería considerarse escalar el tratamiento a una TME-AE, evitando el paso por otras terapias

El objetivo de tratamiento es el control de esta alta actividad, idealmente alcanzando el estado de no evidencia de actividad de la enfermedad, aunque se podría aceptar una reducción con respecto al estado previo de actividad

EMOA: esclerosis múltiple altamente activa; TME: terapia modificadora de la enfermedad; TME-AE: terapia modificadora de la enfermedad de alta eficacia.

Si bien no existe un consenso uniforme sobre qué TME son de alta eficacia y cuáles no, en función de los resultados de estudios comparativos, el mecanismo de acción y la experiencia de los miembros del Foro, a los fines prácticos de manejo se identificaron cladribina, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab como TME-AE. En la discusión no hubo acuerdo en la consideración de los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato como TME-AE, y probablemente su lugar en pacientes con EMOA sea variable y esté más relacionado con el inicio de terapia en un paciente naive que en un paciente con falla a un tratamiento previo.

¿Cuál es el enfoque terapéutico en los pacientes naive de tratamiento?

En los pacientes naive de tratamiento, que en el momento del diagnóstico presentan evidencia de EMOA, este Foro recomienda el inicio directamente con una TME-AE. La utilización de terapias de menor eficacia aumenta el riesgo de que la actividad no se pueda controlar y se pierda una valiosa oportunidad de evitar el daño inducido por las nuevas lesiones^{20,21}.

¿Cuál es el enfoque terapéutico en los pacientes bajo tratamiento?

En los pacientes bajo TME que presentan clínica o imagen de alta actividad, debería considerarse escalar el tratamiento a una TME-AE, evitando el paso intermedio por otras terapias. Si bien ciertas TME pueden haber mostrado superioridad en ensayos clínicos con respecto a otras, la demora en el tiempo de inicio de la acción y en la comprobación de la eficacia de la nueva terapia (habitualmente el mínimo es de 3 a 6 meses) podría significar un escalón innecesario cuando se dispone de otros tratamientos²².

¿Cuál es el objetivo de tratamiento en pacientes con EMOA?

El objetivo de tratamiento sería el control de esta alta actividad, idealmente alcanzando el estado de no evidencia de actividad de la enfermedad, aunque se podría aceptar una reducción con respecto al estado previo de actividad²².

Dentro de la alta actividad, como se mencionó anteriormente, también existen magnitudes en severidad, por lo que la elección de la TME-AE estará condicionada también a ese aspecto. Estudios futuros, por ejemplo, TREAT-MS (ensayo de terapia agresiva tradicional versus temprana para la EM, NCT03500328), que comparen la terapia agresiva temprana con la terapia tradicional, deberían proporcionar una mejor orientación.

Comentarios finales

La definición y manejo del paciente con EMOA sigue siendo tema de debate; en esta primera aproximación un grupo de especialistas intentó responder las preguntas más frecuentes que el neurólogo tratante puede hacerse en algún momento del manejo del paciente (tabla 1).

Por esta razón se hace hincapié en que quien tiene la potestad de la elección de la mejor terapia para un paciente individual es el médico tratante, tomando como parámetro no solo la actividad de la enfermedad, sino otros factores pronósticos, sociales, de acceso, y los valores y expectativas del paciente. Las recomendaciones expresadas pueden ser modificadas en un futuro cercano, en función de nuevos datos o guías de práctica basadas en evidencia que puedan ser publicados.

Financiación

La realización de los encuentros recibió el apoyo del laboratorio Sanofi. El laboratorio no intervino en los tópicos a discutir ni en el material generado por los autores.

Conflicto de intereses

AB ha recibido honorarios y becas por asesoramiento, capacitación e investigación de Novartis, Sanofi, Roche, Teva, Biogen, Merck, BMS, Synthon-Bagó y Gador.

MB: Biogen, Novartis, Merck, Synthon Bagó, Osmotica, Sanofi, Roche, Novartis, Teva, Gador.

FC ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y

becas de viajes a congresos de Biogen, Sanofi Genzyme, Merck-Serono, Teva, Novartis y Roche.

JC ha recibido compensación económica por presentaciones académicas, asistido a juntas asesoras y asistencia para viajes a congresos de: Biogen, Merck, Novartis, Roche, Bayer, Sanofi-Genzyme, Gador, Raffo, Bristol Myers Squibb y Janssen.

EC: Merck, Biogen, Sanofi, Roche, Janssen and Novartis.

JIR ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis.

LP: Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche, Biogen (viajes a congresos, conferencias, advisory board).

RP: Sanofi-Genzyme, Roche, Novartis, Teva, Biogen, Merck, Synthon-Bagó, Biosidus.

MCY: Merck, Biogen, Genzyme Argentina, Bayer Inc, Novartis Argentina, Roche and TEVA Argentina.

Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al., 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;26, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520925369>, 1352458520925369.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:215-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.039>.
- European Medicines Agency. Prospecto de cladribine [consultado Ago 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf.
- European Medicines Agency. Prospecto de alemtuzumab [consultado Ago 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf.
- European Medicines Agency. Prospecto de natalizumab [consultado Ago 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf.
- Arroyo R, Bury DP, Guo JD, Margolin DH, Melanson M, Daizadeh N, et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6?years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26:955-63, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519849796>.
- Cobo-Calvo Á, Bau L, Matas E, Romero-Pinel L, Mañé Martínez MA, Majós C, et al. Effectiveness of natalizumab in patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2015;73:220-9, <http://dx.doi.org/10.1159/000375371>.
- Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J, et al., CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ investigators. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: Post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ Extension Study. *CNS Drugs.* 2020;34:973-88, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>.
- Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999;353:964-9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03053-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03053-0).
- Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Thompson AJ, et al. Relationship of triple dose contrast enhanced lesions with clinical measures and brain atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: A two-year longitudinal study. *Mult Scler.* 2007;13:178-85, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506070758>.
- Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1192-8, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-304951>.
- Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: Proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:379-89, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.85>.
- Cristiano E, Rojas JI, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile EA, Balbuena ME, et al. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J Neurol Sci.* 2020;409:116609, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.116609>.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278-86, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
- Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al., 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler.* 2020;26, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520924595>, 1352458520924595.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al., MSBase Study Group. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA.* 2019;321:175-87, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.20588>. Erratum in: *JAMA.* 2020;323:1318.
- Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: An evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:365-77, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000700>. Erratum in: *Curr Opin Neurol.* 2019;32:782.
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al., Canadian MS Working Group. Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS Working Group recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47:437-55, <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
- Harding K, Williams O, Willis M, Hrstelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:536-41, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4905>.
- He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al., MSBase studygroup. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: A retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19:307-16, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
- Zanghì A, D'Amico E, Patti F. Immunosuppression in relapsing remitting multiple sclerosis: Moving towards personalized treatment. *Expert Rev Neurother.* 2020;20:771-82, <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2020.1721282>.
- Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263:1053-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7986-y>.