

Jak prowadzić starszego pacjenta ze stwardnieniem rozsianym?

How to manage an elderly patient with multiple sclerosis?

Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Neurologii i Neurochirurgii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska
Adres do korespondencji: Justyna Chojdak-Łukasiewicz, Klinika Neurologii, Uniwersyteckie Centrum Neurologii i Neurochirurgii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław,
e-mail: justyna.choj dak-lukasiewicz@umw.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0021>

ORCID iD

Justyna Chojdak-Łukasiewicz  <https://orcid.org/0000-0002-0777-4565>

Streszczenie

W populacji chorych na stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) wzrasta liczba osób w starszym wieku (zarówno z postacią o późnym początku, jak i wieloletnim przebiegiem u osób z rozpoznaniem w młodym wieku). Mianem SM o późnym początku (*late-onset multiple sclerosis*, LOMS) określane jest zachorowanie powyżej 50. roku życia, natomiast SM o bardzo późnym początku (*very late-onset multiple sclerosis*, VLOMS) definiowane jest jako zachorowanie po 60. roku życia. Szacuje się, że późny początek dotyczy około 1,1–21,3% pacjentów, a 0,6–3,6% SM to przypadki o bardzo późnym początku. LOMS ma w większości przebieg pierwotnie postępujący, a pierwszymi objawami w 60–70% są objawy piramidowe. Specyfika obrazu choroby w tej grupie związana jest z procesami immunosenescencji i starzenia się mózgu. Przebieg SM u starszych pacjentów wymaga uważnej diagnostyki różnicowej i monitorowania, z uwzględnieniem schorzeń współistniejących i innych problemów związanych z wiekiem. Decyzje terapeutyczne powinny być dostosowane do indywidualnej sytuacji pacjenta oraz bilansu skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków. Wobec ograniczonej liczby danych na temat optymalnego leczenia SM w tej grupie wiekowej istnieje potrzeba dalszych badań obserwacyjnych. Niniejsza praca przedstawia aktualny stan wiedzy, kluczowy dla zrozumienia i skutecznego leczenia SM w starszym wieku.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane o późnym początku, LOMS, immunosenescencja, leki modyfikujące przebieg choroby

Abstract

The number of older individuals with multiple sclerosis is steadily increasing, encompassing both those with late-onset multiple sclerosis and those experiencing long-term disease progression from earlier diagnoses. Late-onset multiple sclerosis (LOMS) refers to disease onset after the age of 50, while very-late-onset multiple sclerosis (VLOMS) is defined as onset after the age of 60. It is estimated that late-onset multiple sclerosis accounts for approximately 1.1–21.3% of patients, while 0.6–3.6% of multiple sclerosis cases are very-late-onset. Late-onset multiple sclerosis usually has a primary progressive course, and the first symptoms are pyramidal in 60–70% cases. The specific characteristics of multiple sclerosis in this population are influenced by immunosenescence and brain aging processes. Managing multiple sclerosis in older patients requires meticulous differential diagnosis and close monitoring, considering the impact of comorbidities and other age-related factors. Therapeutic decisions should be highly individualised, striking a balance between the efficacy and safety of available treatments. Given the limited data on optimal multiple sclerosis management in this demographic, further observational studies are essential. This review presents the current state of knowledge needed for understanding and effectively treating multiple sclerosis in older age.

Keywords: late-onset multiple sclerosis, LOMS, immunosenescence, disease-modifying treatment

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym, wieloogniskowym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, które w większości przypadków ujawnia się między 18. a 40. rokiem życia (Jakimovski *et al.*, 2024). Zmieniająca się w ostatnich latach struktura wiekowa społeczeństw oraz lepsza znajomość przebiegu schorzenia, a także dostępność do metod diagnostycznych i terapii sprawiły, że SM przestało być chorobą wyłącznie osób młodych. Wzrasta odsetek osób z rozpoznaniem SM ustalonym po 40. lub 50. roku życia, ponadto coraz częściej obserwuje się dłużej trwający przebieg choroby, związany ze skuteczną terapią i wydłużeniem życia pacjentów. Ta zmieniająca się w ostatnich latach charakterystyka populacji chorych na SM wymaga pogłębionej znajomości specyfiki schorzenia w starszym wieku (z uwzględnieniem procesów stanowiących jego podłoże oraz obrazu klinicznego) oraz odpowiedniego dostosowania strategii terapeutycznych.

SM O PÓŹNYM POCZĄTKU – CHARAKTERYSTYKA

Mianem SM o późnym początku (*late-onset multiple sclerosis*, LOMS) określane jest zachorowanie powyżej 50. roku życia, natomiast SM o bardzo późnym początku (*very-late-onset multiple sclerosis*, VLOMS) definiowane jest jako zachorowanie po 60. roku życia. Szacuje się, że późny początek dotyczy około 1,1–21,3% pacjentów (Naseri *et al.*, 2021), a 0,6–3,6% SM to przypadki o bardzo późnym początku. Nieco częściej chorują kobiety, ale w najstarszych grupach wiekowych zauważalna jest przewaga mężczyzn (Cossburn *et al.*, 2012). LOMS w 25–55% ma przebieg pierwotnie postępujący, a u chorych z początkowym przebiegiem rzutowo-remisyjnym (Bove *et al.*, 2012; Kis *et al.*, 2008) szybciej dochodzi do progresji objawów i konwersji do postaci wtórnie postępującej. Chorzy z LOMS osiągną niesprawność ruchową na poziomie 6 punktów w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niepełnosprawności) o 10 lat wcześniej w porównaniu z osobami, które zachorowały około 30. roku życia (Confavreux *et al.*, 2003). Tylko około 10% przypadków charakteryzuje łagodny przebieg (Guillemin *et al.*, 2017; Tremlett i Devonshire, 2006).

W 60–70% początek choroby ma charakter monosymptomatyczny – dominują objawy ruchowe (niedowład kończyn dolnych, zaburzenia chodu) wskazujące na zajęcie rdzenia kręgowego (niekiedy także z zaburzeniami czucia i funkcji zwieraczy). Często obserwowane są także objawy mózdkowe i pniowe (Fernandez *et al.*, 2024), natomiast rzadko pierwszą manifestacją LOMS jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. W obrazie klinicznym w porównaniu z młodszą populacją chorych wzrasta częstość i znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych, głównie w zakresie pamięci oraz tempa przetwarzania informacji.

W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) mózgowia rzadziej stwierdza się nowe i aktywne zmiany demielinizacyjne, natomiast u około 65% pacjentów obserwuje się zajęcie rdzenia kręgowego. Bardziej nasiloną jest atrofia mózgu i rdzenia oraz tempo jej narastania. Pozostałe wyniki badań pomocniczych (badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, optyczna koherentna tomografia) nie różnią się znacznie od danych pochodzących z młodszej populacji chorych (Awad i Stüve, 2010). Według niektórych doniesień u starszych pacjentów rzadziej stwierdza się obecność prążków oligoklonalnych IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (z cechami syntezy intratekalnej), a częściej cechy dysfunkcji bariery krew–mózg (Naseri *et al.*, 2021). Rozpoznanie SM w starszym wieku ustala się zgodnie z aktualną wersją kryteriów McDonald (Thomson *et al.*, 2018), wymaga ono jednak zazwyczaj bardziej wnikliwej obserwacji i diagnostyki różnicowej i z tego względu bywa opóźnione w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów. U pacjentów z pierwszą manifestacją kliniczną SM w młodym wieku wraz z osiągnięciem wieku dojrzałego i starszego obraz schorzenia ulega zmianom analogicznym do przebiegu LOMS. W postaci rzutowo-remisyjnej wraz z wiekiem maleje częstość rzutów choroby, ale remisje są niepełne, a kumulujące się objawy deficytu neurologicznego prowadzą do szybszego narastania niepełnosprawności. Częściej dochodzi do konwersji do postaci wtórnie postępującej. Dominujące w późniejszym wieku dolegliwości i objawy oraz obraz MRI również odpowiadają opisanej powyżej charakterystyce LOMS. Należy pamiętać, że u osób powyżej 50. roku życia częściej występują choroby współistniejące, które wymagają uwzględnienia w diagnostyce różnicowej LOMS, a ponadto mogą wpływać na przebieg i obraz kliniczny SM u pacjentów z rozpoznaniem ustalonym w młodszym wieku (Kowalec *et al.*, 2017). Do najczęstszych należą schorzenia układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2, dyslipidemia), zwiększające ryzyko naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, a także inne choroby autoimmunologiczne (zaburzenia funkcji tarczycy oraz łuszczyca), zaburzenia lękowo-depresyjne oraz zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające kręgosłupa (Marrie *et al.*, 2015).

STARZENIE SIĘ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Specyfika przebiegu SM u osób starszych wynika ze zmian zachodzących z wiekiem zarówno w układzie immunologicznym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz ich wzajemnych oddziaływań. To właśnie starzenie się układu immunologicznego odgrywa kluczową rolę w patogenezie SM w starszym wieku (diMauro *et al.*, 2024). Procesy zachodzące wraz z wiekiem w układzie immunologicznym, określane mianem immunosenescencji, prowadzą m.in. do spadku liczby limfocytów B oraz limfocytów T pomocniczych (CD4+) i cytotoksycznych (CD8+), a także do

osłabienia funkcji dojrzałych limfocytów w obwodowych tkankach limfoidalnych (Liu *et al.*, 2023). Ponadto zmniejsza się proliferacja i aktywność innych komórek immunokompetentnych (np. makrofagów i komórek dendrytycznych). Zmianom strukturalnym i funkcjonalnym podlegają narządy limfoidalne (inwolucja grasicy, zmiany w węzłach chłonnych, śledzionie i szpiku kostnym). W efekcie dochodzi do osłabienia komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej, zarówno fizjologicznej, jak i autoreaktywnej, co ma istotne znaczenie w kontekście aktywności zapalno-demielinizacyjnej SM, a także profilu bezpieczeństwa terapii immunosupresyjnych (podatność na infekcje i rozwój nowotworów) (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2022). Z kolei dysfunkcja bariery krew-mózg ułatwia infiltrację komórek immunokompetentnych do OUN, co wraz z aktywacją astrocyt i mikrogleju sprzyja przewlekłemu procesowi zapalnemu w obrębie plak demielinizacyjnych lub poza nimi. Oprócz immunosenescencji z wiekiem zwiększa się udział i znaczenie w patologii SM procesu degeneracyjnego, z apoptozą, stresem oksydacyjnym i akumulacją żelaza, prowadzącymi do postępującego uszkodzenia z ubytkiem aksonów (Müller i Di Benedetto, 2024).

LECZENIE

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami leczenie modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying therapy*, DMT) powinno być adekwatne do przebiegu SM i dostosowane do indywidualnych cech pacjenta (Buscarinu *et al.*, 2022). Dostępne metaanalizy wskazują, że wiek jest istotnym czynnikiem modyfikującym skuteczność DMT (Weideman *et al.*, 2017). Niestety, randomizowane badania kliniczne dla większości DMT nie obejmowały pacjentów powyżej 55. roku życia (wyjątkiem pod tym względem były badania CLARITY i CLARITY-EXT, dotyczące kładrybiny, z udziałem pacjentów w wieku od 18 do 65 lat). Aktualnie dysponujemy jednak coraz większą ilością danych z analiz podgrup wiekowych w badaniach III fazy, a także z badań obserwacyjnych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwalają na wyciąganie wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii u starszych pacjentów z SM.

Wraz z wiekiem obserwuje się ograniczenie skuteczności DMT, również terapii wysokoefektywnych (Graves *et al.*, 2023). Wynika to z opisanego powyżej zmniejszenia klinicznej i radiologicznej aktywności choroby o podłożu zapalno-immunologicznym, która stanowi główny punkt uchwytu dla DMT. Wzrastający udział progresji niesprawności niezależnej od rzutów i procesu neurodegeneracyjnego jako jej podłoża są w niewielkim stopniu modyfikowane przez leki z tej grupy. Wraz z wiekiem zmianie ulegają ponadto procesy metaboliczne oraz zdolności regeneracyjne organizmu, co w znacznym stopniu wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. Dane na temat efektów DMT u starszych chorych na SM są niezbyt liczne i wykazują pewne rozbieżności. U pacjentów z LOMS stosowanie

interferonu beta (IFN- β) nie wiązało się z istotnym zahamowaniem postępu niepełnosprawności (Shirani *et al.*, 2015). Natomiast analiza *post hoc* nieinterwencyjnego, prospektywnego badania kohortowego pacjentów powyżej 40. roku życia, którzy rozpoczęli leczenie interferonem beta-1b (IFN- β 1b) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, wykazała jednak korzyści z terapii w ciągu dwuletniego okresu obserwacji w postaci redukcji częstotliwości rzutów choroby (Patti *et al.*, 2021). Stosowanie pozostałych DMT o umiarkowanej skuteczności, tzn. fumaranu dimetylu (badanie CONFIRM), peginterferonu beta-1a (ADVANCE) czy teryflunomidu (TEMZO), wiązało się ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika rzutów (*annualised relapse rate*, ARR), bez wpływu na zmniejszenie ryzyka narastania niepełnosprawności zarówno u młodszych, jak i starszych pacjentów (Macaron *et al.*, 2023). Z kolei dane z badań klinicznych AFFIRM i SENTINEL wykazały ograniczoną skuteczność natalizumabu w hamowaniu progresji choroby u pacjentów powyżej 40. roku życia, zwłaszcza w przypadku mężczyzn, osób z zaawansowaną niepełnosprawnością oraz mniejszą aktywnością rezonansową (Hutchinson *et al.*, 2009). Podobne wyniki uzyskano w badaniu FREEDOMS, nie stwierdzając skutecznego zahamowania progresji choroby przez fingolimod powyżej 40. roku życia (Devonshire *et al.*, 2012). Również ozanimod w tej grupie wiekowej okazał się nieskuteczny w hamowaniu aktywności i/lub progresji choroby. Kolejna analiza *post hoc* danych z randomizowanych badań CARE-MS wykazała, że skuteczność alemtuzumabu w zakresie zmniejszenia częstotliwości rzutów choroby czy progresji niepełnosprawności była porównywalna u chorych młodszych i starszych (Bass *et al.*, 2021; Nociti *et al.*, 2024). W przypadku kładrybiny nie stwierdzono różnic w aktywności choroby (klinicznej i radiologicznej), liczbie limfocytów ani częstości działań niepożądanych pomiędzy grupami poniżej i powyżej 50. roku życia (Disanto *et al.*, 2022). Inne badania wykazały, że ofatumumab zmniejszał częstość rzutów i opóźniał progresję niepełnosprawności w porównaniu z teryflunomidem niezależnie od wieku (Hauser *et al.*, 2020). Okrelizumab cechuje się 24-procentową redukcją ryzyka postępu niepełnosprawności w porównaniu z placebo również u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią SM, ale wyniki dotyczące skuteczności okrelizumabu w hamowaniu progresji są niejednoznaczne w odniesieniu do pacjentów po 60. lub 65. roku życia (Epstein *et al.*, 2021).

BEZPIECZEŃSTWO

Jak wspomniano powyżej, immunosenescencja sprzyja zwiększonej podatności na infekcje oraz rozwojowi nowotworów. Stosowanie DMT u osób starszych, zwłaszcza z grupy wysokoefektywnych, wymaga rozważenia bilansu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W tej grupie chorych największe ryzyko infekcji, zwłaszcza oportunistycznych, wydaje się wiązać z rytuksymabem, fingolimodem oraz natalizumabem (Langer-Gould *et al.*, 2023). Ryzyko

to wzrasta wraz z nasileniem niepełnosprawności pacjentów, występowaniem limfopenii, hipogammaglobulinemii oraz wydłużeniem czasu trwania terapii. Jednakże nie wykazano, aby wiek pacjentów był jednoznacznym czynnikiem zwiększającym częstość infekcji podczas stosowania DMT (Prosperini *et al.*, 2021). Jednym z istotnych problemów w populacji starszej jest wyższe ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), które jest rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem związanym z leczeniem różnymi DMT. Wskaźnik serokonwersji wirusa JC wynosi 10,8% rocznie, co oznacza, że jego ryzyko wzrasta z wiekiem. Prosperini i wsp. (2017) wykazali, że pacjenci powyżej 50. roku życia leczeni natalizumabem mieli ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wcześniejszego wystąpienia PML, a według badań Nakahary i wsp. (2019) wszystkie przypadki PML związane z leczeniem fingolimodem wystąpiły powyżej 45. roku życia. W populacji powyżej 50. roku życia istnieje również wyższe ryzyko reaktywacji infekcji wirusem VZV (*varicella zoster virus*), głównie w przypadku terapii modulatorem S1P czy terapii rekonstytucyjnych. Ryzyko infekcji w tej grupie wiekowej można ograniczyć, przeprowadzając badania w kierunku utajonych infekcji lub nosicielstwa wirusów przed wdrożeniem terapii, a następnie monitorując te wskaźniki, a także stosując odpowiednie szczepienia profilaktyczne.

W ramach czujności onkologicznej, oprócz wymaganej przed wdrożeniem modulatorów S1P oceny dermatologicznej, warto zalecać pacjentom w tej grupie wiekowej także inne przesiewowe badania profilaktyczne (mammografia, badanie radiologiczne klatki piersiowej, PSA – *prostate-specific antigen*, swoisty antygen sterczowy) i powtarzać je w zależności od indywidualnej sytuacji chorego. Jak wspomniano powyżej, u starszych chorych na SM częściej występują schorzenia sercowo-naczyniowe, co wymaga uwzględnienia tego faktu (wykluczenia przeciwwskazań, modyfikacji leczenia, badań kontrolnych) przy stosowaniu niektórych DMT (teryflunomid, modulatory S1P).

CZAS TRWANIA TERAPII DMT

Zmniejszenie aktywności choroby u osób w starszym wieku w łączności z potencjalnie niekorzystnym bilansem skuteczności do bezpieczeństwa terapii mogą skłaniać do decyzji o stopniowej deeskalacji lub zaprzestaniu leczenia DMT. Istnieje kilka strategii deeskalacji, takich jak wydłużenie odstępu między dawkami leku, redukcja dawek lub zmiana z leków o wysokiej skuteczności na leki tzw. pierwszej linii. Aktualnie nie ma wytycznych dotyczących optymalnego momentu zakończenia terapii. Wyniki badań na ten temat są niejednoznaczne i różnią się w zależności od wieku chorych uwzględnianych w analizie, przebiegu choroby oraz rodzaju leczenia. Yano i wsp. (2019) wykazali, że pacjenci powyżej 45. roku życia, którzy osiągnęli stabilizację kliniczną, mają większe prawdopodobieństwo stabilnego przebiegu choroby po zakończeniu DMT w porównaniu

z osobami poniżej 45. roku życia, u których utrzymuje się wysokie ryzyko wystąpienia nowego rzutu lub pojawienia się radiograficznych cech aktywności choroby. Należy jednak pamiętać, że wycofanie się z leczenia m.in. w przypadku fingolimodu lub natalizumabu wiąże się z możliwością wystąpienia nawrotów choroby i pogorszenia stanu pacjenta („efekt z odbicia”, *rebound effect*) niezależnie od wieku. Badanie DISCOMS (Discontinuation of DMT in MS) miało na celu ocenę korzyści i ryzyka długotrwałej terapii DMT u osób powyżej 55. roku życia (Corboy *et al.*, 2023). W badaniu wykazano, że przerwanie leczenia DMT może być rozważane jako opcja u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, jednak wiąże się z niewielkim zwiększeniem ryzyka aktywności choroby. Wśród 259 uczestników badania rzut lub nowa zmiana w badaniu MRI wystąpiły w okresie 2 lat obserwacji u 4,7% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie DMT, oraz u 12,2% pacjentów, którzy przerwali leczenie (Corboy *et al.*, 2023). Obecnie uważa się, że pacjenta należy leczyć tak długo, jak długo odnosi on korzyści z terapii, pod warunkiem braku istotnych działań niepożądanych. W świetle coraz liczniejszych badań kontynuacja leczenia z możliwością jego deeskalacji wydaje się lepszym rozwiązaniem niż całkowite zaprzestanie terapii. Konieczne jest regularne monitorowanie pacjentów pod kątem infekcji oraz rozwoju nowotworów, zwłaszcza u osób powyżej 60. roku życia.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby pacjentów z SM w starszym wieku. Specyfika przebiegu choroby w tej grupie wiąże się przede wszystkim z procesami starzenia się układu immunologicznego i ośrodkowego układu nerwowego, które odgrywają kluczową rolę w patogenie SM i determinują podejście terapeutyczne. Decyzje dotyczące wyboru leczenia powinny być dostosowane do indywidualnej sytuacji pacjenta, z uwzględnieniem chorób współistniejących oraz bilansu skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych terapii. Warto również podkreślić potrzebę dalszych badań nad starzeniem się układu odpornościowego i jego wpływem na rozwój SM.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; napisanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: JCL.

Piśmiennictwo

- Adamczyk-Sowa M, Nowak-Kiczmer M, Jaroszewicz J et al.: Immunosenescence and multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2022; 56: 220–227.
- Awad A, Stüve O: Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs Aging* 2010; 27: 283–294.
- Bass AD, Arroyo R, Boster AL et al.: Alemtuzumab outcomes by age: post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49: 102717.
- Bove RM, Healy B, Augustine A et al.: Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1472–1479.
- Buscarinu MC, Reniè R, Morena E et al.: Late-onset MS: disease course and safety-efficacy of DMTS. *Front Neurol* 2022; 13: 829331.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P: Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.
- Corboy JR, Fox RJ, Kister I et al.: DISCOMS investigators: 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: 568–577.
- Cosburn M, Ingram G, Hirst C et al.: Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 45–54.
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW et al.: Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomized, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 420–428.
- DiMauro KA, Swetlik C, Cohen JA: Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J Neurol* 2024; 271: 3794–3805.
- Disanto G, Moccia M, Sacco R et al.: Monitoring of safety and effectiveness of cladribine in multiple sclerosis patients over 50 years. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 58: 103490.
- Epstein S, Fong KT, De Jager PL et al.: Evaluation of ocrelizumab in older progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55: 103171.
- Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G et al.: Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol* 2024; 15: 51379538.
- Graves JS, Krysko KM, Hua LH et al.: Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023; 22: 66–77.
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J et al.; LORSEP Group: Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2017; 48: 179–187.
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al.: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–557.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA et al.: The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405–415.
- Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R et al.: Multiple sclerosis. *Lancet* 2024; 403: 183–202.
- Kis B, Rumberg B, Berlit P: Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 697–702.
- Kowalec K, McKay KA, Patten SB et al.: Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2017; 89: 2455–2461.
- Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG et al.: Multiple sclerosis, disease-modifying therapies, and infections. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10: e200164.
- Liu Z, Liang Q, Ren Y et al.: Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 200.
- Macaron G, Laroche C, Arbour N et al.: Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol* 2023; 14: 1197212.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O et al.: A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler* 2015; 21: 263–281.
- Müller L, Di Benedetto S: Aging brain: exploring the interplay between bone marrow aging, immunosenescence, and neuroinflammation. *Front Immunol* 2024; 15: 1393324.
- Nakahara J, Tomaske L, Kume K et al.: Three cases of non-carryover fingolimod-PML: is the risk in Japan increased? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e559.
- Nasari A, Nasiri E, Sahraian M et al.: Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 50: 102816.
- Nociti V, Romozzi M, Mirabella M: Challenges in diagnosis and therapeutic strategies in late-onset multiple sclerosis. *J Pers Med* 2024; 14: 400.
- Patti F, Penaherrera JN, Zieger L et al.: Clinical characteristics of middle-aged and older patients with MS treated with interferon beta-1b: post-hoc analysis of a 2-year, prospective, international, observational study. *BMC Neurol* 2021; 21: 324.
- Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C et al.: Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: a meta-regression. *Mult Scler* 2021; 27: 1391–1402.
- Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L et al.: Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2017; 23: 742–749.
- Shirani A, Zhao Y, Petkau J et al.: Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon beta treatment. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 451912.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Tremlett H, Devonshire V: Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67: 954–959.
- Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K et al.: Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017; 8: 577.
- Yano H, Gonzalez C, Healy BC et al.: Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on clinical and MRI outcomes. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 119–127.