

Multipla skleroza – klinička slika, dijagnostika i liječenje

prof. dr. sc. Vesna Brinar, Željka Petelin, dr. med.

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Multipla skleroza (MS) upalna je autoimuna bolest središnjega živčanog sustava karakterizirana multicentričnom upalnom destrukcijom mijelina i oštećenjem aksona. Molekularna genetska istraživanja ukazuju na genetsku osnovu MS-a, no brojni pokazatelji ukazuju i na značaj djelovanja okoline u etiologiji bolesti. Klinički nalazi i nalazi magnetske rezonancije (MR) ukazuju da u bolesnika s MS-om betainterferon (IFN β) i glatiramer acetat smanjuju pojavnost relapsa, te usporavaju progresiju neuroloških ispada. Nekoliko kontroliranih kliničkih studija pokazalo je da imunoglobulini također smanjuju učestalost relapsa bolesti. Mnoge su studije izvjestile o djelomičnom učinku različitih imunosupresivnih terapija. Dosadašnjim kliničkim studijama mitoxantron hidroklorida dokazano je da taj sintetski anaplastički agens s pridruženim protuupalnim djelovanjem smanjuje kliničke simptome i dokaze aktivnosti bolesti vidljive MR-om u bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS)

Multipla skleroza (MS) je upalna autoimuna bolest središnjega živčanog sustava (SŽS) karakterizirana multicentričnom upalnom destrukcijom mijelina i oštećenjem aksona. Žarišta upale karakterizirana su infiltracijom limfocita i makrofaga s posljedičnom demijelinizacijom i žarišnim neurološkim ispadima. Bolest je dva puta češća u žena nego u muškaraca, što je i inače karakteristika autoimunih bolesti. Incidencija bolesti je oko 7 na 100.000 stanovnika svake godine, a prevalencija se u zemljama Europe kreće između 80 i 120 na 100.000 stanovnika.

Danas se smatra da multipla skleroza nastaje međugrom čimbenika okoline i genetskih čimbenika. Takvo se stajalište temelji na činjenici da je javljanje multiple skleroze češće u obiteljima oboljelih i kreće se između 12 i 15%. Rizik od multiple skleroze ako oba roditelja boluju dosta je visok i iznosi oko 20%, za razliku od samo 2% ako je bolestan samo jedan roditelj ili bez rizika za usvojenu djecu. Incidencija multiple skleroze u istraživanjima jednojajčanih blizanaca iznosi samo 35%. S druge strane, značajna su i migracijska te epidemiološka istraživanja koja su upozorila na nejednaku proširenost multiple skleroze (najčešće se javlja u sjevernoj Europi i sjevernom SAD-u, Australiji i Novom Zelandu).

Patogenetske i patofiziološke karakteristike multiple skleroze

Molekularna genetska istraživanja glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC) ukazala su na genetsku osnovu multiple skleroze. Danas je poznato da je HLA-DR2 haplotip povezan s pojavom MS-a u bijelaca, no u nekim je populacijama, kao u Sardiniji, povezan s DR4 haplotipom, a u Turskoj i Kanarskom otočju postoji dvostruka povezanost s DR2/DR4 haplotipima. Heterogenost HLA osjetljivosti za nastanak MS-a osobito je izražena u različitim etničkim grupama. Za nastanak bolesti nisu odgovorne patološke genetske mutacije, već se radi o normalnom polimorfizmu poligenetskog naslijeđa¹.

Mala učestalost javljanja multiple skleroze u jednojajčanih blizanaca, još manja u dvojajčanih blizanaca (2%), rezultati genetskih istraživanja te epidemiološka istraživanja koja su ukazala na razlike u frekvenciji bolesti u nekim područjima koja ne slijede genetsku sklonost (Australija, Novi Zeland), migracijska istraživanja koja su pokazala različiti rizik pojavljivanja bolesti, veći u odraslih osoba koje migriraju iz područja visokog u područje manjeg rizika od bolesti, a manji u male djece, kao i porast frekvencije multiple

skleroze u Afrikanaca nakon prve generacije koja je migrirala u područje visokog rizika za bolest, iako inače rijetko obolijevaju od MS-a, ukazuju na značaj djelovanja okoline.

Zaključak je da multipla skleroza nastaje autoimunim procesom u genetski disponirane osobe kao posljedica izloženosti nekim čimbenicima okoline.

Iako čimbenici okoline koji bi potaknuli razvoj multiple skleroze nisu poznati, dosadašnja istraživanja najčešće ukazuju na virusnu etiologiju. Može se raditi o potencijalno izravnom djelovanju nekog virusa ili o neizravnoj, unakrsnoj reakciji s neuralnim antigenom, tzv. molekularnoj mimikriji. Učinak takvog djelovanja zavisi o individualnoj reakciji imunskog sustava. Zbog zamjene peptida, tj. antigena virusa s vlastitim antigenima mijelinske ovojnice, u disponiranih osoba nastaje previše snažna upalna reakcija, koja uzrokuje proliferaciju, aktivaciju i ulazak autoreaktivnih T-stanica u krvnu cirkulaciju. Aktivirani T-limfociti uzrokuju promjene krvnog endotela (ekspresija adhezivnih molekula) krvno-mozgovne brane, te prolaze u središnji živčani sustav. U tom procesu sudjeluje niz različitih molekula, kao kemokini koji privlače upalne stanice, adhezijske molekule koje omogućuju imunoendotelijalnu interakciju, te metaloproteinaze koje omogućavaju migraciju imunih stanica parenhimom središnjeg živčanog sustava. Za nastanak kliničkih simptoma odlučujući moment je baš propusnost krvnomozgovne brane.

O sposobnosti mikroglije (makrofaga) da pridolim aktiviranim T-stanicama prikazuje antigene mijelinske ovojnice na koje su senzibilizirani, pri čemu se sami aktiviraju i počinju lučiti upalne medijatore, tzv. citokine, zavisi daljnja regulacija imunskog odgovora, koji se u ovoj fazi može zaustaviti ili generirati i održavati dalje, čak ako i nema ponovnog ulaska upalnih stanica s periferije. To je u skladu s patološkim istraživanjima u MS-u prema kojima aktivno razaranje mijelinske ovojnice može biti uzrokovano samo aktivacijom makrofaga bez udjela T-limfocita. U aktivnoj MS leziji osim razaranja mijelinske ovojnice dolazi i do manjeg oštećenja aksona, dok oligodendrociti mogu, ali i ne moraju, biti uništeni. To ovisi o specifičnim izvršnim imunskim mehanizmima koja induciraju oštećenja, a koja upućuju na heterogenost imunskog odgovora u pojedine osobe, odnosno ukazuju na heterogenost multiple skleroze.

U leziji nastaje remijelinizacija, a zapaženo je i remodeliranje

živčanih vlakana u smislu promjene uobičajenih karakteristika živčanih vlakana, ali i redistribucije ionskih kanalića kao odgovor na gubitak uobičajene mijelinske potpore.

Poremećaj saltatorne kondukcije uzrokovane demijelinizacijom objašnjava brojne kliničke simptome koji se nalaze u multiploj sklerozi. Djelomično demijelinizirani aksoni provode živčane impulse usporeno, što je i razlog usporene latencije vidnih evociranih potencijala. Demijelinizirani aksoni mogu izbijati spontano i pokazuju pojačanu mehanosenzitivnost, primjerice bljeskove svjetla pri pokretanju očiju (fosfeni), osjećaj prolaženja struje niz leđa ili ekstremitete pri fleksiji glave (Lhermitteov simptom i znak). Djelomično demijelinizirani aksoni s oštećenim sigurnosnim pragom za provođenje živčanih impulsa padom membranskog otpora uzrokovano povećanjem temperature ne mogu održati provodljivost, te se javljaju karakteristični simptomi i znakovi. Slično se dešava i nakon kupanja u toploj kupki (Uthoffov fenomen).

Efaptička transmisija, tj. prebacivanje živčanih impulsa između susjednih demijeliniziranih aksona, može rezultirati u paroksizmalnim simptomima kao što je trigeminalna neuralgija, ataksija, disartrija te tetanički bolni položaj ekstremiteta koji traje oko dvije minute, a često je izazvan dodiranjem ili pritiskom. Osobe s multiploj sklerozom su izrazito umorne tijekom fizičke aktivnosti ili kognitivnih funkcija i treba im dugo da se oporave. Mehanizam nastanka ovog simptoma nije sasvim jasan i vjerojatno je multifaktorijalan, a može biti vrlo težak simptom bolesti, koji ponekad uzrokuje izolaciju bolesnika.

Najčešće, u oko 80 do 90% bolesnika, multipla skleroza počinje relapsno-remitirajućim oblikom bolesti (RRMS). Tzv. primarno-progresivan oblik bolesti (PPMS) značajno je rjeđi i javlja se u oko 10% bolesnika. Relapsno-remitirajući klinički tijek multiple skleroze karakteriziran je epizodama žarišnih neuroloških ispada nakon kojih slijedi spontano ili terapijom pomognuti potpuni oporavak. Ponavljanjem novih epizoda upalne demijelinizacije i sve intenzivnijim oštećenjem aksona nastaju trajni neurološki poremećaji koji se postupno gomilaju stvarajući sve teže neurološke ispade. Smanjenje broja novih egzacerbacija, ali daljnja progresija bolesti, označuje prijelaz relapsno-remitirajućeg u sekundarno-progresivni oblik bolesti (SPMS). Prijelaz između ova tri stadija bolesti obično je postupan i često nepotpun te tako nastaje veliki broj intermedijarnih oblika bolesti. Primarno-progresivan oblik bolesti je rjeđi, a karakteriziran je postupnim pogoršanjem bolesti bez relapsa.

Dijagnostički aspekti

U postavljanju dijagnoze multiple skleroze odlučujući značaj imaju klinički simptomi bolesti karakterizirani pojavljivanjem neuroloških ispada poput retrobularnog neuritisa, senzornih i/ili motoričkih neuroloških ispada, spastičnosti, ataksije, koji traju najmanje 24 sata². Oni u početnoj fazi bolesti odgovaraju demijelinizacijskim, a u kasnijem razvoju bolesti degenerativnim oštećenjima SZS-a. Odlučujuća je diseminacija lezija u vremenu i prostoru, odnosno osoba mora imati najmanje dvije atake bolesti (za relapsno-remitirajući oblik bolesti) koje zahvaćaju više od jednog anatomskog područja, ili jedno anatomsko područje ako se prezentira na području karakterističnom za multiplu sklerozu.

U procjeni težine neurološkog ispada koristi se ljestvica prema Kurtzkeu (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS)³. U skraćenom obliku koriste se funkcionalni parametri (TABLICA 1), a prema zahvaćanju broja funkcionalnih sustava (FS) težina bolesti gradira se od 0 do 10 (TABLICA 2).

Osim kliničkih kriterija, vrlo važnu ulogu u postavljanju dijagnoze bolesti imaju paraklinički pokazatelji. Magnetskom rezonancijom (MR) središnjeg živčanog sustava mogu se uočiti demijelinizacijska oštećenja u T2 mjerenoj slici, progresivna atrofija, kao i lokalna aksonalna oštećenja u T1 mjerenoj slici (*“black holes”*)⁴. Lokacija i morfologija demijelinizacijskih oštećenja SZS-a imaju važnu ulogu u razlikovanju MS-a spram drugih bolesti koje također uzrokuju demijelinizacijska oštećenja SZS-a (vaskulitis, akutni diseminirani encefalomijelitis – ADEM i dr.)⁵. U TABlici 3 prikazana

Tablica 1. Neurološki ispadi u određenim funkcionalnim sustavima

Funkcionalni sustav	Neurološki ispadi
Piramidni sustav	pareze, paralize
Cerebralni sustav	ataksija, intencijski tremor
Moždano deblo	nistagmus, dizartrija, poteškoće gutanja
Senzorni sustav	smanjen osjet, parestezije, disestezije
Stolica i mokrenje	urgentna inkontinencija, retencija
Kognitivne i mnestičke funkcije	emocionalna nestabilnost, simptomi demencije
Vid	oštrina, skotomi
Drugo	svi ostali neurološki nalazi koji se opisuju uz MS

Tablica 2. EDSS³

0.0	Neurološki pregled normalan (svi stupnjevi u FS-u 0)
1.0	Bez invalidnosti, minimalni znakovi u jednom FS-u (npr. stupanj 1)
2.0	Minimalna invalidnost u jednom FS-u (jedan FS stupanj 2; ostali 0 ili 1)
3.0	Umjerena invalidnost u jednom FS-u (jedan FS stupanj 3; ostali 0 ili 1) ili srednja invalidnost u tri ili četiri FS-a (tri ili četiri FS-a stupanj 2; ostali 0 ili 2), ali potpuno pokretan
4.0	Potpuno pokretan bez pomoći; neovisan; na nogama otprilike 12 h dnevno unatoč relativno ozbiljnoj invalidnosti jednog FS-a stupanj 4 (ostali 0 ili 1); ili kombinacija nižih stupnjeva koji zajedno prelaze granice prethodnih stupnjeva; sposoban hodati 500 m bez pomoći ili odmora
5.0	Pokretan bez pomoći ili odmora 200 m; invalidnost dovoljno ozbiljna da umanju punu dnevnu aktivnost (cjelodnevni rad bez posebne pripreme); uobičajeni FS ekvivalent je jedan FS stupanj 5 (ostali 0 ili 1); ili kombinacija nižih stupnjeva koji obično prelaze specifikaciju za stupanj 4.0
6.0	Povremena ili jednostrana stalna pomoć (štap, štaka ili oslonac) potrebna je da bi se hodalo 100 m s ili bez odmora; uobičajeni FS ekvivalent je kombinacija više od dva FS-a stupnja 3+
7.0	Nesposoban hodati dalje od 5 m čak i uz pomoć; u osnovi vezan uz kolica; vozi se sam u standardnim kolicima i prebacuje se sam; u kolicima oko 12 h dnevno; uobičajen FS ekvivalent je kombinacija više od jednog FS-a stupnja 4+; vrlo rijetko piramidalni stupanj 5
8.0	U osnovi ograničen na krevet ili stolicu ili motorizirana kolica, ali može biti izvan kreveta veći dio dana; sačuvan veći dio funkcija za brigu o sebi; uglavnom se koristi rukama; uobičajeni FS ekvivalenti kombinacije su uglavnom stupnjeva 4+ u nekoliko sustava
9.0	Bespomoćan bolesnik prikovan za krevet; može komunicirati i jesti; uobičajeni FS ekvivalenti su kombinacije većinom stupnjeva 4+
10.0	Smrt zbog komplikacija MS-a

Tablica 3. Najčešća stanja koja imitiraju MS u nalazima MR-a

Cerebrovaskularne bolesti:

- Vaskulitis /Wegenerova granulomatoza, Behçetova bolest/
- Migrena
- Hipertenzija
- Subkortikalna arteriosklerotska leukoencefalopatija
- Periventrikularna leukomalacija

Infektivne i upalne bolesti:

- Neuroborelioza
- Neurosarkoidoza
- Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM)
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
- HIV encefalitis
- Subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE)

Metaboličke bolesti:

- Mitohondrijska encefalopatija
- Leukodistrofije

Toksične bolesti:

- Leukoencefalopatija nakon kemoterapije ili radioterapije
- Osmotska mijelinoza

su najčešća stanja koja imitiraju MS u nalazima MR-a.

Danas se primjenjuju i kompleksniji postupci kao što su *“magnetic transfer imaging”* i *“magnetic resonance spectroscopy”*, kojima se prikazuju oštećenja tzv. *“normalne bijele tvari”* (*Normal Appearing White Matter* – NAWM)⁶. U okviru ispitivanja MR-om koriste se i prikazi SZS-a primjenom kontrasta (gadolinija – GD) u cilju potvrde svježih oštećenja krvnomozgovne brane, odnosno procjene aktivnosti procesa⁷.

Sljedeći paraklinički kriterij čine neurofiziološki parametri, i to vidni evocirani potencijali (VEP), koji omogućuju utvrđivanje usporenog provođenja neuralne aktivnosti demijelinizacijom zahvaćenog optičkog živca². VEP mogu ukazati na zahvaćenost vidnog živca bolesnim procesom i bez prisutnosti vidnih ispada. Ne manje važni su i nalazi laboratorijskih pretraga likvora. Oni su značajni u razlikovanju ADEM-a od MS-a (broj stanica, proteini), a osobito je značajan nalaz oligoklonskih vrpca IgG-a^{2,8}. Osim multiple skleroze, postoje i druga stanja u kojima se mogu naći pozitivne oligoklonske vrpce IgG-a u likvoru te usporenje vidnog odgovora kao što su diseminirani encefalomijelitis (DEM), Devicova bolest (*neuromyelitis optica*), parapareza uzrokovana HTLV-I virusom, AIDS živčanog sustava, neurobruceloza, neuroborelijoza (Lyme), neurosarkoidoza, poslijevirusni sindrom kroničnog umora i lupus živčanog sustava. Međutim, jednom nađene oligoklonske vrpce IgG-a u likvoru bolesnika s MS-om ostaju prisutne zauvijek, no mogu nestati u bolesnika s drugim bolestima kao što je diseminirani encefalomijelitis (DEM).

Na temelju kliničkih i parakliničkih pokazatelja dosad su u dijagnostici multiple skleroze, a osobito u kliničkim ispitivanjima lijekova, korišteni različiti kriteriji, od kojih su najdulje upotrebljavani Poserovi kriteriji (od 1983. do 2001. g.)⁹. Od 2001. godine koriste se novi dijagnostički kriteriji – McDonalddovi kriteriji¹⁰ (TABLICA 4).

Liječenje multiple skleroze

Liječenje akutne faze bolesti. Kortikosteroidi se često upotrebljavaju u liječenju klinički značajnih relapsa bolesti. Temeljem rezultata randomiziranih, placebo kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija intravenski primjenjivanog metilprednizolona (IVMP) u bolesnika s RRMS-om i SPMS-om, kojima je dokazan povoljan kratkoročni učinak kortikosteroida na brzinu oporavka bolesnika s relapsom bolesti, preporuča se standardna terapija relapsa koja se sastoji od IVMP-a (Solu-Medrol) 1000 mg/dan u 250 ml fiziološke otopine u kratkim infuzijama (30 do 45 minuta) tijekom pet dana (tzv. pulsna terapija). Nakon završene pulsne terapije nastavlja se u trajanju od 10 do 15 dana s peroralnom kortikosteroidnom terapijom (Medrol, Decortin) s progresivnim smanjenjem doze, tzv. taper. Uobičajeno je davanje 64 mg tijekom 3-5 dana, 32 mg 3-5 dana, 18 mg 3 dana, 16 mg 3-5 dana, 8 mg 3-5 dana te 4 mg 3-5 dana^{13,14}. Uz kortikosteroide daje se i blokator histaminskih H₂-receptora, ranitidin (Ranital) 2x150 mg dnevno, acetazolamid (Diamox, Priul) 75 mg dnevno, nadomjestak kalija tijekom 3 tjedna, a potrebno je i izbjegavati slanu hranu.

Recentna dvostruko-slijepa "crossover" studija ukazuje na kliničku efikasnost primjene sedam sukcesivnih plazmaferaza (svaki drugi dan) u oko 40% bolesnika s teškim kliničkim simptomima upalne demijelinizacije, a koji ne pokazuju dobar oporavak na primjenu kortikosteroida¹⁵.

Prevenција novih relapsa i progresije bolesti (RRMS)

Imunomodulacijsko liječenje. Dosadašnji rezultati kliničkih pokusa i studija betainterferona 1b (Betaseron; Berlex Laboratories, Montville, N), betainterferona 1a (Avonex; Biogen, Cambridge, MA), betainterferona 1a (Rebif; Serono International SA, Geneva, Switzerland) i glatiramer acetata (Copaxone; Teva-Marion Partners, Kansas City, MO) pokazali su učinkovitost tih lijekova u smanjenju relapsa bolesti te u smanjenju demijelinizacijskih oštećenja vidljivih u MR-u.

Specifični mehanizmi djelovanja betainterferona (IFN β) i glatiramer acetata u multiploj sklerozi nisu u potpunosti objašnjeni. Smatra se da betainterferon smanjuje proliferaciju T-stanica i produkciju čimbenika nekroze tumora- α (TNF- α), te prezentaciju antigena i prolazak imunoloških stanica kroz krvno-moždanu barijeru. Također potiče produkciju interleukina 4 (IL-4), IL-10 i transformirajućeg čimbenika rasta- β (*transforming growth factor- β* – TGF- β) od tzv. antiinflamatornih T-helper-2 (Th2) stanica. Glatiramer acetat, prije poznat kao kopolimer-1, polipeptid je građen od četiri aminokiseline (L-glutaminska kiselina, L-lizin,

TABLICA 4. Novi MS dijagnostički kriteriji¹⁰

Klinički napadaji	Objektivna oštećenja	Dodatni parametri prijeko potrebni u postavljanju dijagnoze
2 ili više	2 ili više	Klinički simptomi karakteristični za MS
2 ili više	1	Diseminacija u prostoru u MR-u, ili pozitivan likvorski nalaz i 2 ili više oštećenja karakterističnih za MS u MR-u, ili novi klinički ispadi koji zahvaćaju druge lokacije
1	2 ili više	Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om, ili drugi klinički napadaj
1 (monosimptomatski, klinički izolirani sindrom – CIS)	1	Diseminacija u prostoru u MR-u, ili pozitivan likvorski nalaz i 2 ili više oštećenja karakterističnih za MS u MR-u i Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om, ili drugi klinički napadaj
0 (progresija od početka bolesti – PPMS)	1	Pozitivan likvorski nalaz i Diseminacija u prostoru u MR-u: prisutnost 9 ili više T2 oštećenja, ili 2 ili više oštećenja kralješ. moždine, ili 4-8 oštećenja mozga i 1 oštećenje kralješ. moždine, ili pozitivan VEP s 4-8 MR oštećenja mozga, ili pozitivan VEP s manje od 4 MR oštećenja mozga i jednim oštećenjem kralješ. moždine i Diseminacija u vremenu utvrđena MR-om ili kontinuirana progresija kliničkih simptoma tijekom 1 god.

Što znači diseminacija MR oštećenja u prostoru?

3 od 4 sljedeća kriterija:

- 1 oštećenje koje se imbibira gadolinijem (aktivno oštećenje) ili 9 T2 hiperintenzivnih oštećenja ako nema aktivnih oštećenja
- 1 ili više infratentorijskih oštećenja
- 1 ili više jukstakortikalnih oštećenja
- 3 ili više periventrikularnih oštećenja

1 oštećenje leđne moždine može zamijeniti 1 oštećenje mozga^{11,12}

Što znači diseminacija MR oštećenja u vremenu?

- aktivno oštećenje u MR-u najmanje 3 mjeseca nakon kliničkog napadaja na mjestu različitom od prvog napadaja ili
- u nedostatku aktivnog oštećenja nakon 3 mjeseca praćenja, aktivno oštećenje nakon sljedeća 3 mjeseca ili novo T2 oštećenje

Što je pozitivan likvor?

- Oligoklonske vrpce u likvoru (ne i u serumu) ili povećan IgG indeks

Što je pozitivan VEP?

- Usporen, ali očuvan val

L-alanin, L-tirozin) u specifičnom molarnom odnosu (1.4, 3.4, 4.2, 1.0). Mehanizam djelovanja može se objasniti velikim brojem imunoloških učinaka kao što je poticanje proliferacije Th2 citokina, inhibiranje antigen specifične T-stanične aktivacije, mijenjanje funkcije makrofaga, te indukcija antigen specifičnih supresorskih T-stanica¹⁶.

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija o betainterferonu 1b (Betaseron, Berlex Laboratories) prvi je put objavljena 1993. godine, a uključila je 372 bolesnika s RRMS-om koji su imali EDSS ≤ 5.5 i najmanje dva napadaja bolesti u razdoblju od dvije godine prije početka kliničkog ispitivanja. Bolesnici su randomizirani u grupe koje su dobivale placebo, niske doze (1.6 MIU – *Million of International Units*) ili visoke doze lijeka (8 MIU) supkutano (s. c.) svaki drugi dan tijekom dvije godine. Primjena visoke doze betainterferona 1 b pokazala je značajno smanjenje relapsa bolesti za 34%. Analizom učestalosti razvoja demijelinizacijskih oštećenja u MR-u (mjeren je srednji broj T2 aktivnih lezija) utvrđeno je značajno smanjenje za 83%. Mjerenjem opsežnosti demijelinizacijskih oštećenja ("burden of disease") u nalazima MR-a dokazano je značajno smanjenje za 17,3%. Bolesnici koji su dobivali visoke doze lijeka imali su kliničko smanjenje funkcionalnog ispada EDSS-a za 1 bod iako se to nije iskazalo statističkom značajnošću¹⁷.

Tako je betainterferon 1b (Betaseron-Berlex i Betaferon-Schering AG) postao prvi način liječenja koje je stvarno imalo utjecaj na

smanjenje učestalosti ponovnih kliničkih simptoma, tj. relapsa bolesti, i pokazao je tendenciju smanjenja progresije oštećenja.

U multicentričnoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji ispitivanja je učinkovitost *betainterferona 1a* (Avonex, Biogen). U studiju je uključen 301 bolesnik s RRMS-om te EDSS-om 1.0-3.5 i najmanje dvije atake bolesti u razdoblju od tri godine prije početka studije. Bolesnici su primali placebo ili betainterferon 1a u dozi od 6 MIU intramuskularno (i.m.) jednom tjedno tijekom dvije godine. Rezultati studije karakterizirani su značajnim smanjenjem progresije bolesti za 37%, relapsa za 18%, te značajnim smanjenjem aktivnih demijelinizacijskih oštećenja u MR-u za 33%. Ispitivanje utjecaja Avonexa na razvoj atrofije mozga u bolesnika s RRMS-om pokazalo je, nakon dvogodišnje primjene, smanjenje moždane atrofije za 55%¹⁸.

PRISMS (*Prevention of Relapses and disability by IFN β -1a Subcutaneously in MS*) studija o *betainterferonu 1a* (Rebif, Serono; randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana) uključila je 560 bolesnika s RRMS-om i EDSS-om <5.0, koji su imali dva ili više relapsa u periodu od dvije godine prije početka ispitivanja¹⁹. Primjena lijeka u dozi od 22 μ g (6 MIU) s. c. Tri puta tjedno pokazala je značajno smanjenje relapsa bolesti za oko 32%, dok je primjena većih doza (44 μ g s. c. ili 12 MIU tri puta tjedno) pokazala značajno smanjenje relapsa bolesti za oko 37%. Također je utvrđeno značajno smanjenje progresije kliničkih simptoma (30%) za 1 bod prema EDSS-u, te osobito značajno smanjenje aktivnih demijelinizacijskih oštećenja u MR-u za 78% i opsežnosti oštećenja u nalazima MR-a za 14%.

EVIDENCE studija je komparativna studija učinkovitosti Rebifa i Avonexa, koja je provedena s ciljem utvrđivanja odnosa višekratne tjedne subkutane ili jednokratne tjedne intramuskularne primjene IFN β -1a u smanjenju incidencije relapsa. Sveukupna apsolutna razlika u smanjenju incidencije relapsa tijekom 48 tjedana ispitivanja iznosila je 10% u korist višekratne tjedne supkutane primjene Rebifa. Nakon 24 tjedna srednji broj aktivnih demijelinizacijskih oštećenja u MR-u bio je značajnije niži nakon primjene Rebifa u odnosu na Avonex²⁰.

Na temelju rezultata PRISMS studije i EVIDENCE studije (prva 24 tjedna) betainterferon 1a (Rebif) odobren je za liječenje RRMS-a u SAD-u (*Food and Drug Administration – FDA*).

INCOMIN studija (*Independent Comparison of Interferon*) sljedeća je komparativna studija koja je dokazala da je IFN β -1b (Betaferon/ Betaseron), primjenjivan u visokim dozama svaki drugi dan, učinkovitiji od IFN β -1a (Avonexa) primjenjivanog jednom tjedno²¹.

Velika multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija o glatiramer acetatu (Copaxone, Teva-Marion Partners) uključila je 251 bolesnika s RRMS-om i EDSS-om $\leq$ 5.5 koji su imali dva ili više relapsa bolesti u dvogodišnjem razdoblju prije početka studije²². Bolesnici su dobivali placebo ili 20 mg lijeka s. c. dnevno tijekom tri godine. Dokazano je značajno smanjenje relapsa bolesti za 29%.

Kao nuspojave imunomodulacijskog liječenja interferonom mogu se javiti glavobolja, mijalgija, umor, kožne promjene (nakon s. c. primjene), poremećaj menstrualnog ciklusa te depresija. Kao nuspojave liječenja glatiramer acetatom također se može javiti lokalna reakcija na mjestu injiciranja, no ostale spomenute komplikacije su rjeđe, te se glatiramer acetat smatra jednim od najpodnošljivijih lijekova u terapiji multiple skleroze.

Liječenje IFN β -om može biti povezano i s pojavom *neutralizirajućih antitijela*. Iako su neke imunološke studije pokazale da neutralizirajuća antitijela mogu prolongirati biološko poluvrijeme života citokina te na taj način djelovati povoljno, većinom njihova pojava na vanjsku primjenu interferona može biti vezana uz gubitak učinkovitosti²³.

Interferoni Betaferon (betainterferon 1b; Schering AG), Betaseron (betainterferon 1b; Berlex Laboratories), Rebif (betainterferon 1a; Serono), Avonex (betainterferon 1a; Biogen) te Copaxone (glatiramer acetat; Teva-Marion Partners) odobreni su za uporabu od FDA.

Imunoglobulini. Nekoliko kontroliranih kliničkih studija pokazalo je da intravenska primjena imunoglobulina (IVIG) smanjuje učestalost relapsa bolesti. Imunoglobulini nisu u širokoj uporabi, jer su skupi i nema sasvim sigurnih dokaza njihove učinkovitosti. Njihova djelotvornost temelji se na pretpostavci da neutraliziraju patološka autoantitijela, moduliraju aktivnost citokina i potiču remijelinizaciju. Imunoglobulini se najčešće primjenjuju u dozi od 0,4 g/kg i. v. jednokratno tijekom pet konsektivnih dana, a potom u jednom navratu svaka dva mjeseca, ili u dozi od 1g/kg i. v. tijekom dva dana svakih mjesec dana tijekom šest mjeseci. Obično se koriste u težim oblicima bolesti, nerijetko akutnim relapsima koji ne pokazuju dobru regresiju simptoma na kortikosteroidnu terapiju²⁴.

Intravenska primjena imunoglobulina etabliran je način prevencije relapsa bolesti neposredno nakon poroda. Uobičajena je primjena 60 g imunoglobulina podijeljeno u tri dana nakon poroda i 10 g mjesečno tijekom šest mjeseci u bolesnica s većim rizikom za egzacerbaciju. Može se primijeniti i 0.4 g/kg imunoglobulina tijekom pet konsektivnih dana prvog tjedna nakon poroda te 6 i 12 tjedana kasnije²⁵.

Imunomodulacijsko liječenje kroničnog oblika bolesti (SPMS)

U bolesnika sa SPMS-om nerijetko se primjenjuje postupak davanja kortikosteroida svakih 4 do 5 mjeseci u dozi od 1000 mg/dan i. v. tijekom 3 dana ili 500 mg/dan i. v. tijekom 5 dana, te kratkotrajni postupak peroralnog davanja kortikosteroida u dozi od 4 mg tijekom 4 dana.

Recentna randomizirana, placebo-kontrolirana, dvostruko slijepa studija provedena u 32 centra u Europi dokazala je da IFN β -1b (Betaferon; Schering AG, Berlin) smanjuje aktivnost bolesti. Studija je uključila 718 bolesnika s EDSS-om 3.0-6.5 koji su imali ili dva klinička napadaja bolesti ili povećanje veće od 1 boda po EDSS-u u razdoblju od dvije godine prije početka ispitivanja. Bolesnici su randomizirani u grupu koja je dobivala placebo i grupu koja je dobivala IFN β -1b 250 μ g (8 MIU) s. c. svaki drugi dan tri godine. Primjena lijeka pokazala je značajno smanjenje progresije bolesti za 22% te učestalosti kliničkih relapsa bolesti za 31%. Nalaz MR-a pokazao je značajno smanjenje broja aktivnih demijelinizacijskih oštećenja za 78% i opsežnosti demijelinizacijskih oštećenja za 13%²⁶.

IFN β -1b odobren je za liječenje SPMS-a u Europi i Kanadi. Korist od primjene Betaferona u SPMS-u je umjerena, ali statistički značajna.

Imunosupresivno liječenje

Mnoge su studije izvjestile o djelomičnom učinku različitih imunosupresivnih terapija. Dosadašnjim kliničkim studijama *mitoxantron hidroklorida* (Novantrone) dokazano je da taj sintetski anaplastički agens s pridruženim protuupalnim djelovanjem smanjuje kliničke simptome i dokazuje aktivnosti bolesti vidljive MR-om u bolesnika sa SPMS-om. Primjenjuje se u dozama od 8 mg/m² do 12 mg/m² i. v. Usprkos relativno dobre podnošljivosti, njegova je primjena ograničena zbog kardiotsičnosti, te je najviša dopuštena kumulativna doza primjenjivosti preparata 140-160 mg/m² u osoba koje ranije nisu pokazivale čimbenike rizika za kardijalnu bolest²⁷.

Simptomatsko liječenje

Spastičnost, bol, otežan hod, dekubitusi, poremećaji govora i gutanja, poremećaji raspoloženja te kognitivni poremećaji zahtijevaju multidisciplinarni terapijski pristup. *Fizikalna terapija* može pomoći bolesnicima s blažim simptomima spastičnosti. Od medikamentozne terapije primjenjuju se spazmolitici, i to prvenstveno *baclofen* (Lioresal) u dozi 3 x 5-10 mg dnevno (dnevna doza se može postupno, za 5 mg/dan, povišivati do doze 80-160 mg i više) i *tizanidin* (Zanaflex) u dozi 1-2 mg dnevno prije spavanja (polagano povišavanje doze za 1 mg sve do dnevne doze od 12 mg ili 24 mg ili 36 mg podijeljene u 3 doze). Nažalost, kao nuspojave primjene tih lijekova često se javljaju sedacija i slabost mišića. Također se primjenjuje *diazepam* (Valium) u dozi od 2 x 2 mg dnevno (doza

se povisuje za 2 mg) ili *dantrolen*. Ako monoterapija nije uspješna, može se koristiti i kombinacija prethodno navedenih lijekova. U liječenju bolne nepodnošljive spastičnosti koja ograničava pokretljivost bolesnika primjenjuje se baklofen intratekhalno pomoću implantirane crpke. Periferna kemijska blokada *botulinum toksina tipa A (Botox)* prolazno smanjuje spazam mišića, poglavito aduktora. U neuropatskoj boli (80% bolesnika) mogu se koristiti *triklički antidepressivi* (oprez: mogućnost retencije urina), no najbolji analgetski učinak pokazuje *gabapentin (Neurontin)*, 300-400 mg dnevno u tri doze. U liječenju tremora najčešće se primjenjuje propranolol, 1-2 x 40 mg dnevno (uz oprez jer može doći do bradikardije, a i hipotenzivne krize) i *primidon* (50 mg uz postupni porast doze do 250 mg dnevno), učinkoviti uglavnom kod posturalnog tremora. U liječenju *"fatigue-a"* (70-80% bolesnika) primjenjuju se najčešće *amantadin (Symmetrel)*, 2 x 100 mg dnevno s pauzom nakon šest mjeseci primjene. Učinkoviti su i *pemolin (Cylert)*, 1-4 x 18.75 mg dnevno (moguća pojava insomnije, palpitacije i anoreksije), te *provagil (Modafinil)*. Djelotvornost 4-aminopyridina ograničena je zbog njegove toksičnosti, uključujući i pojavu konvulzivnih fenomena. 3,4-diaminopyridin pokazuje nešto slabiju toksičnost, ali i snažniji terapijski učinak, no ne može se još dobiti na tržištu. Za liječenje depresije upotrebljava se selektivni inhibitor reapsorpcije serotonina – *paroksetin (Seroxat)* – 1 tbl. od 20 mg dnevno, a u novije vrijeme neke su studije ukazale da smanjuje koncentraciju gamainterferona, čije povećanje prethodi pojavi relapsa bolesti, te se koristi u tom smislu. Poremećaj funkcije mokraćnog mjehura javlja se u polovici svih bolesnika. U liječenju urgentne inkontinencije primjenjuju se *oxibutynin (Ditropan)*, 2.5 do 5 mg dnevno (maksimalna doza 15 mg dnevno), *propanthelin (Pro-Banthin)*, 7.5 do 30 mg dnevno, te *tolterodin (Detrol)*. U liječenju poremećaja pražnjenja mokraćnog mjehura primjenjuje se *bethanecol (Urecholine)*, 5 do 10 mg dnevno (maksimalna doza 50 mg dnevno), te *intermitentna kateterizacija* ²⁸. ■

LITERATURA

- Poser CM, Brinar V. Pathogenic considerations in multiple sclerosis. *Neurol Croat* 2000; 49(1-2):3-19.
- Poser CM, Brinar V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurol Croat* 2000; 49(1-2):21-42.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
- Truyen L, van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, et al. Accumulation of hypointense lesions ('black holes') on T1 spin echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47:1469-76.
- Poser CM, Brinar V. Laboratory diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Croat* 2000; 49(1-2):43-64.
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F, et al. Guidelines for the Use of Magnetic Resonance Techniques in Monitoring the Treatment of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:6-16.
- Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, et al. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MG imaging. *Radiology* 1986; 161:721-5.
- Brinar V. Autoimmune disorders in neurology. *Neurol Croat* 2001; 50(3-4):139-54.
- Poser CM, Paty D, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-7.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120:2059-69.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez M, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:702-6.
- Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36:238-43.
- Barnes D, Hughes RAC, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349:902.
- Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878-86.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Wienshenker BG. Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343:938-52.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon β -1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1277-85.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular betainterferon-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-94.
- Li DK, Paty DW, UBC MS/MRI Analysis Research Group, PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon-beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:197-206.
- Coyle P. Results of comparative efficacy trial using two formulations of betainterferon-1a in RRMS. *J Neurol Sci* 2001; 187(Suppl 1):S436.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316):1453-60.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with betainterferon-1b: experience during the first three years. *Neurology* 1996; 47:889-94.
- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Soelberg-Sorensen P. Intravenous immunoglobulin trials in multiple sclerosis. *Intern MS J* 1999; 6:14-21.
- Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243(1):25-8.
- Li DKB, Zhao GJ, Paty DW, et al. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in SPMS: MRI results. *Neurology* 2001; 56:1496-504.
- Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24 month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244:153-9.
- Gold R, Rieckmann P. Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2000.