

LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE

LUCIJA ZADRO MATOVINA¹, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ¹, IRIS ZAVOREO¹, NEVENA GRBIĆ¹
i VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Liječenje multiple skleroze se osobito tijekom posljednjeg desetljeća intenziviralo te obuhvaća liječenje osnovne bolesti imunomodulacijskom terapijom i primjenu simptomatske terapije za redukciju popratnih simptoma. Imunomodulacijsku terapiju multiple skleroze čine interferon beta-a1 (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer-acetat (Copaxone), mitoksantron (Novantrone), teriflunomid (Aubagio), dimetil fumarat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada), daclizumab (Zinbryta) i ocrelizumab (Ocrevus). Lijekovi se prema redoslijedu primjene dijele na lijekove prve, druge i treće linije. U liječenju bolesnika teži se postizanju koncepta NEDA („No Evidence Of Disease Activity“) čiji ciljevi su da nema relapsa, nema povećanja onesposobljenosti, nema novih ili aktivnih lezija na MR slikama, nema znakova atrofije mozga. Postizanje cilja NEDA podrazumijeva ranu dijagnozu, ranu primjenu indiciranog lijeka uz mogućnost zamjene terapije učinkovitijim lijekom. U kliničkoj praksi se trenutno provode dva različita terapijska pristupa: eskalacijski i indukcijski. Eskalacijska terapija uključuje rano započinjanje primjene prve linije imunomodulacijske terapije te ako su lijekovi djelomično učinkoviti ili neučinkoviti brzi prelazak na drugu liniju liječenja. Indukcijska terapija uključuje ranu upotrebu imunosupresivnih lijekova nakon koje slijedi dugoročna terapija održavanja imunomodulacijskim lijekovima. Sigurnosni profil lijekova za indukciju ukazuje na potrebu stratifikacije rizika i pažljivu selekciju bolesnika.

Ključne riječi: multipla skleroza, NEDA, ljestvica EDSS, imunomodulacijska terapija, liječenje

Adresa za dopisivanje: Lucija Zadro Matovina, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinička bolnica Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 3787 740, faks: 01 376 8282
E-pošta: lucija.zadro@gmail.com

UVOD

Liječenje multiple skleroze obuhvaća terapiju koja modificira tijek bolesti te simptomatsku terapiju. Imunomodulacijsko liječenje čine lijekovi kojima se općenito postiže smanjenje učestalosti i težine relapsa, smanjenje broja lezija vidljivih magnetnom rezonancijom te se usporava napredovanje bolesti i odgađa razvoj konačnog trajnog neurološkog deficita. U ovu skupinu ubrajaju se interferon beta-a1 (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer-acetat (Copaxone), mitoksantron (Novantrone), teriflunomid (Aubagio), dimetil fumarat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada), dac-

lizumab (Zinbryta) i ocrelizumab (Ocrevus). Interferoni, glatiramer acetat, teriflunomid i dimetil fumarat smatraju se lijekovima prve linije terapije, dok se ostali ubrajaju u lijekove druge/treće linije. Fingolimod je jedini u Europi odobren kao lijek druge linije, dok je u SAD-u, Kanadi i nekim drugim državama odobren kao lijek prve linije imunomodulacijske terapije MS.

Oralno se primjenjuju fingolimod, teriflunomid i dimetil fumarat, dok se natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab i mitoksantron primjenjuju parenteralno u obliku intravenske infuzije; Avonex se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, dok se Rebif i interferoni beta-1b, glatiramer acetat i daclizumab apliciraju u obliku supkutane injekcije (tablica 1).

Tablica 1.
 Primjena imunomodulacijske terapije.

Aktivna tvar	Generički naziv	Tip MS	Linija terapije	Doza	Način primjene	Frekvencija primjene
INTERFERONI						
IFN BETA-1A	Avonex	RRMS	1.	30 mcg	Im	jednom/tjedan
	Rebif	RRMS	1.	22 mcg	Sc	tri put/tjedan
				44 mcg	Sc	tri put/ tjedan
IFN BETA-1B	Betaferon	RRMS	1.	250 mcg	Sc	svaki drugi dan
PEGINTERFERON BETA-1A	Plegridy	RRMS	1.	125 mcg	Sc	svaki drugi tjedan
GLATIRAMER-ACETAT						
	Copaxone	RRMS	1.	20 mg	Sc	svakodnevno
				40 mg	Sc	tri put/tjedan
TERIFLUNOMID	Aubagio	RRMS	1.	14 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
DIMETIL FUMARAT	Tecfidera	RRMS	1.	2x240 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
FINGOLIMOD	Gilenya	RRMS	1.(SAD) 2.(EU)	0,5 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
MITOKSANTRON	Novantrone	SPMS	2./3.	12 mg/m ²	lv	svaka 3 mjeseca
ALEMTUZUMAB	Lemtrada	RRMS	2./3.	1. ciklus 60mg 2. ciklus 36mg	lv	dva ciklusa u 12 mjeseci
OCRELIZUMAB	Ocrevus	PPMS RRMS	1. 2.	600 mg	lv	svakih 6 mjeseci
NATALIZUMAB	Tysabri	RRMS	2.	300 mg	lv	jednom mjesečno

Prvom studijom kojom je uspoređivana vjerojatnost ranog relapsa zbog prelaska s parenteralne terapije na oralnu u populaciji bolesnika sa stabilnom kontrolom bolesti parenteralnom terapijom pokazano je da je to siguran proces te da nema razlike u stopi pojave prvog relapsa ili progresije onesposobljenosti tijekom prvih 6 mjeseci.

Svi imunomodulacijski pripravci prvotno su odobreni za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze. Na temelju dodatno provedenih istraživanja, nešto kasnije FDA je odobrila upotrebu lijekova Avonex, Betaseron, Extavia, Glatopa i Copaxone za liječenje klinički izoliranog sindroma (CIS) (tablica 2).

Tablica 2.

Utjecaj imunomodulatora na progresiju bolesti iz faze CIS u klinički definitivnu multiplu sklerozu.

Studija	Liječenje	Klinički ishod – prelazak u CDMS
CHAMPS	IFN β-1a 30 mcg im vs placebo 3 godine praćenja	IFN β-1a 35 %, placebo 50 % P=0,002
BENEFIT	IFN β-1b 250 mcg sc vs placebo 2 godine praćenja	IFN β-1b 28 %, placebo 45 % P<0,001
ETOMS	IFN β-1a 22 mcg sc vs placebo 2 godine praćenja	IFN β-1a 34 %, placebo 45 % P=0,047
PreCISe	GA 20 mg sc vs placebo 3 godine praćenja	GA 25 %, placebo 43 % P<0,0001
TOPIC	Teriflunomide 7 mg ili 14 mg vs placebo 108 tjedana praćenja	Teriflunomide 7 mg 27,6 % P= 0,0271 Teriflunomide 14mg 24% P=0.0087 placebo 35.9%

Za liječenje primarno progresivne multiple skleroze do sada je u ožujku 2017. g. FDA odobrila Ocrelizumab.

U liječenju sekundarno progresivne multiple skleroze u čijem tijeku se još uvijek bilježe relapsi i/ili znaci aktivnosti bolesti utvrđeni neuroradiološkim slikovnim prikazom mozga, od imunomodulacijske terapije odobren je nastavak dotadašnje terapije (interferoni beta, teriflunomid, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat, natalizumab) dok ona iskazuje učinak u smislu kontrole aktivnosti bolesti. Ako akdekvatan učinak više nije prisutan, liječenje se može nastaviti drugim agensom iz ove skupine ili mitoksantronom, koji je FDA odobrila za liječenje SPMS.

U liječenju bolesnika teži se postizanju koncepta NEDA („No Evidence Of Disease Activity“). Četiri cilja NEDA koncepta su da nema relapsa, nema povećanja onesposobljenosti, nema novih ili aktivnih lezija na MR slikama, nema znakova atrofije mozga. Postizanje ciljeva NEDA podrazumijeva ranu dijagnozu RRMS, ranu primjenu indiciranog lijeka uz mogućnost zamjene terapije učinkovitijim lijekom. Podrazumijeva se proaktivniji pristup u liječenju. U kliničkoj praksi se provode dva različita terapijska pristupa: eskalacijski i indukcijski. Eskalacijska terapija uključuje rano započinjanje primjene prve linije imunomodulacijske terapije (beta interferon, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetil fumarat) a ako su lijekovi djelomično učinkoviti ili neučinkoviti, prelazak na drugu liniju liječenja (mitoksantron, natalizumab, fingolimod). Indukcijska pak terapija uključuje ranu upotrebu imunosupresivnih lijekova nakon koje slijedi dugoročna terapija održavanja, obično imunomodulacijskim lijekovima. Natalizumab je u tom svjetlu indiciran kao lijek prve

linije za liječenje agresivnih oblika multiple skleroze, dok je mitoksantron indiciran kao indukcijska terapija. Sigurnosni profil lijekova za indukciju ukazuje na potrebu stratifikacije rizika i pažljivu selekciju bolesnika.

1. INTERFERONI

Interferoni su citokini koji se mogu izolirati iz ljudske krvi, prvi puta opisani 1957. godine, a naziv su dobili zbog sposobnosti inhibicije replikacije virusa. Neglikozilirani interferon beta-1b (Betaseron/Betaferon) registriran je za liječenje multiple skleroze 1993. g., glikozilirani interferon beta-1a (Avonex) registriran je 1996., Rebif je u dozi od 22 mcg s.c. registriran 2001.g., dok je Rebif u dozi od 44 mcg s.c. registriran 2009. g. Spoznaje se da su visoke doze učinkovitije u sprječavanju progresije bolesti.

Kriterije za primjenu interferona beta ispunjavaju bolesnici stariji od osamnaest godina, koji mogu samostalno hodati 500 m, u posljednje dvije godine su imali barem dva klinički značajna relapsa, te nemaju kontraindikacije u obliku trudnoće, depresije ili alergije na lijek.

Avonex se primjenjuje im u dozi od 30 mcg jednom/tjedan, *Rebif* se aplicira s.c. u dozi od 22 i 44 mcg tri puta/tjedan, dok se *Betaferon* primjenjuje s.c. u dozi od 250 mcg svaki drugi dan.

Osim sposobnosti interferencije s virusima interferoni imaju sposobnost inhibiranja tumorskog rasta i utjecanja na imunološki sustav. Način djelovanja interferona beta u multiploj sklerozi je kompleksan i nije poznat u cijelosti, a obuhvaća inhibiciju diferencijacije, proliferacije i aktivacije mijelin reaktivnih T-stanica, preusmjeravanje proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru, inhibiciju prezentacije antigena, djelovanje na B stanice, inhibiciju prolaska T stanica kroz krvno-moždanu barijeru te iskazuju i neuroprotektivno djelovanje (1,2).

Jedna od prvih kliničkih studija o učinkovitosti interferona beta, provedena od 1988. do 1990. g., uključivala je 372 bolesnika s relapsno remitirajućom multiplo sklerozom, a uspoređivala je djelovanje placeba i interferona beta-1b. Pokazala je da postoji značajno manji postotak godišnje stope relapsa te značajno smanjenje težine relapsa bolesnika na interferonu u odnosu na one na placebo (3). Produžetak studije na ukupno 5 godina potvrdio je nalaze osnovne studije. Praćenjem tijekom ukupno 16 godina, bolesnici koji su kontinuirano koristili interferon beta-1b pokazali su sporiju progresiju bolesti (EDSS 6 dosegnuli su nakon medijana od 13 godina) u odnosu na bolesnike koji su

kratkotrajno liječeni interferonom-beta 1b (EDSS 6 dosegnuli su nakon medijana od 7 godina). Također je uočena značajna redukcija godišnje stope relapsa u skupini koja je 16 godina kontinuirano koristila interferon beta-1b u odnosu na ispitanike koji nisu koristili ili su vrlo kratko koristili interferon beta-1b (4-6).

Brojnim drugim studijama se utvrdilo i da veliki broj bolesnika tijekom liječenja interferonima razvija neutralizirajuća protutijela koja umanjuju njegovu učinkovitost. Studija INCOMIN (*Independent Comparison of Interferon*) pokazala je značajnu prednost interferona beta-1b pred intramuskularno primijenjenim interferonom beta-1a s obzirom na postotak relapsa, bolesnika bez progresije bolesti i udjela bolesnika bez MRI prikazom zabilježenih novih lezija (7). Studija BENEFIT (*Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment*), dizajnirana je s ciljem da se utvrdi učinak interferona beta-1b na rano liječenje multiple skleroze, pokazala je tijekom 5 godina praćenja da rano liječenje u usporedbi s odgođenim liječenjem značajno smanjuje rizik prelaska u klinički definitivnu multiplu sklerozu (8-10). Interferon beta-1b je i pri dugotrajnoj primjeni dugotrajne studije praćenja bolesnika imao i mnoga ograničenja, a najvažnije od njih je da zbog duljine trajanja bolesti bolesnici nisu primali samo istraživanu terapiju već i druge terapije po potrebi.

Nešto kasnije započeta su i istraživanja vezana uz primjenu interferona beta-1a. Studija PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) kao randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana studija imala je za primarni cilj odrediti stopu relapsa u bolesnika s RRMS tijekom dvije godine ispitivanja. Pokazalo se da je stopa relapsa u bolesnika na interferonu bila značajno niža od one u skupini placebo (2,56, $p < 0,005$), uz značajnu redukciju stope relapsa, značajno smanjenje srednje teških i teških relapsa te primjene kortikosteroida, značajno smanjenje ukupnog broja lezija vidljivih MRI-em te broj T2 aktivnih lezija. Srednje vrijeme do pojave prvog relapsa bilo je odgođeno za 3 mjeseca (za nižu dozu interferona) odnosno za 5 mjeseci (za višu dozu interferona) u odnosu na placebo (11,12). Dvogodišnji produžetak studije (PRISMS-4) u kojem su bolesnici koji su primali placebo randomizirani u jednu od skupina koje su primale interferon potvrdio je pozitivne učinke zabilježene prvotnom studijom, izraženije u onih bolesnika koji su od početka primali interferon beta-1a. Osmogodišnjim praćenjem u studiji (PRISMS-8) utvrđeno je da su bolesnici koji su od početka liječeni dozom od 44 mcg interferona beta-1a imali najdulje razdoblje bez progresije bolesti, veću šansu da budu bez relapsa, te manju akumulaciju T2 lezija i nižu stopu relapsa nego u skupini koja je u početku primala placebo, a kasnije interferon beta-1a.

Studijom EVIDENCE (*Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy*) uspoređeno je djelovanje doze od 132 mcg sc/tjedan i doze od 30 mcg im/tjedan te su bolesnici koji su primali višu dozu imali duže razdoblje bez relapsa te manje MRI aktivnih lezija. Iako je lijek administriran različitim putevima, u različitim dozama i različitim frekvencijama, ipak se smatra vjerojatnim da kod primjene interferona beta-1a u liječenju multiple skleroze postoji ovisnost odgovora o dozi (13). Dvogodišnja studija ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis Study group*) proučavala je učinak interferona beta-1a od 22 mcg apliciranog jednom/tjedan bolesnicima s CIS-om u odnosu na placebo. Rezultati su pokazali da je u skupini koja je primala interferon u odnosu na placebo postotak bolesnika koji su razvili CDMS bio značajno niži, sa značajno duljim razdobljem do razvoja CDMS, značajno nižom godišnjom stopom relapsa, značajno manjim brojem T2 aktivnih lezija, značajno manjim volumenom lezija te smanjenjem gubitka moždanog tkiva (14). Svi su ovi rezultati bili sukladni onima dobivenim u studiji CHAMPS (*Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study*), kao i njenom nastavku, studiji CHAMPIONS (*Controlled High risk Avonex MS Prevention study in Ongoing Neurological Surveillance*). Studijom ASSURANCE (*Assessment of Drug Utilization, Early Treatment, and Clinical Outcomes*) se 15 godina pratio učinak ranog liječenja u odnosu na kasnije započeto liječenje. Ustanovljeno je da su bolesnici koji su još uvijek nakon prve dvije godine osnovnog istraživanja primali terapiju interferonom beta-1a u odnosu na one koji nisu, imali značajno niži rezultat EDSS, kao i da ih je značajno manji broj dosegao EDSS od 4, 6 ili 7. Sigurnosni profil lijeka nije odudarao od rezultata u ostalim studijama (15-19).

Preporuka je da se liječenje interferonom beta započne manjim dozama koje se postepeno povećavaju do željene doze održavanja da bi se takvim režimom primjene lijeka smanjio broj nuspojava.

Studijama potvrđene nuspojave interferona beta kreću se od onih lakših i učestalih čija se prevalencija smanjuje nakon prve godine liječenja (simptomi nalik gripi kao što su umor, mialgija, bolovi u kostima, povišena temperatura te kožne reakcije na mjestu uboda) do onih najtežih kao što su depresija, suicidalne ideje i nekroza na mjestu injekcije. Od poremećenih laboratorijskih parametara česte su leukopenija te povećane vrijednosti jetrenih enzima. U nekoliko studija dokazano je pojavljivanje neutralizirajućih antitijela protiv interferona beta (NABs), rjeđe pri intramuskularnoj administraciji lijeka i rjeđe pri primjeni interferona beta-1a (7). Njihov biološki učinak još je uvijek nepoznat, ali se smatra da ima udjela u smanjenju kliničke učinkovitosti terapije interferonima. Nekoliko je stu-

dija također pokazalo da je s vremenom moguće da neutralizirajuća antitijela iščeznu.

Kontraindikacije za primjenu interferona beta su preosjetljivost na prirodni ili rekombinirani interferon beta i albumin, depresija, trudnoća laktacija, planiranje trudnoće. Savjetuje se dva i pol mjeseca prije planiranja trudnoće prestati terapiju interferonom beta-1b.

2. PEGINTERFERON BETA-1A (PLEGRIDY)

Peginterferon beta-1a prvi je pegilirani interferon, odobren od FDA 2014.g. za liječenje RRMS. Primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija svaka dva tjedna u dozi od 125 mcg. Preporuča se inicijalna titracija doze, počevši sa dozom od 63 mcg prvog dana, 94 mcg 15. dana te punom dozom od 125 mcg 29. dana.

Mehanizam djelovanja peginterferona beta-1a u multiploj sklerozi nije do kraja razjašnjen. Peginterferon beta-1a veže se na površini stanica za tip 1 interferonskog receptora i pokreće kaskadu unutarstaničnih događaja koja regulira ekspresiju gena pod kontrolom interferona. Biološki procesi posredovani djelovanjem peginterferona beta-1a uključuju poticanje produkcije protuupalnih citokina (npr. IL-4, IL-10, IL-27), te smanjenje proizvodnje proupalnih citokina (npr. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) te zaustavljanje migracije aktiviranih T stanica preko krvno-moždane barijere (20).

Rezultati dvogodišnje multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepo, kontrolirane placebo studije ADVANCE pokazali su u skupini koja je primala peginterferon beta-1a značajnu redukciju godišnje stope relapsa u prvoj godini u odnosu na placebo, kao i redukciju rizika progresije onesposobljenosti tijekom 12 tjedana, mjereno EDSS-om, značajnu redukciju broja novih gadolinij-imbibirajućih lezija ($P < 0,001$) te redukciju novih ili novije uvećanih T2 hiperintenzivnih lezija. Studija ATTAIN kao nastavak studije ADVANCE potvrdila je redukciju T2 lezija, te redukciju imbibirajućih lezija u odnosu na placebo tijekom 4 godine (21).

Sigurnosni profil odgovara sigurnosnom profilu ostalih imunomodulacijskih lijekova prve linije liječenja. Najčešće nuspojave su crvenilo na mjestu uboda, simptomi nalik influenci, febrilitet, glavobolja, mialgija, bol i svrbež na mjestu uboda, astenija, artralgija. Od rjeđih nuspojava zabilježeno je povećanje jetrenih transaminaza te leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i limfocitopenija, koji su se diskontinuacijom terapije povlačili.

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre potrebno je praćenje vrijednosti jetrenih transaminaza te kompletne krvne slike.

Primjena je kontraindicirana u osoba preosjetljivih na prirodni ili rekombinirani interferon beta ili peginterferon, za vrijeme trudnoće te u bolesnika u kojih je u tijeku teška depresivna epizoda i/ili imaju suicidalne ideje.

3. GLATIRAMER-ACETAT (COPAXONE)

Glatiramer-acetat je prvi imunomodulatorni agens koji je razvijen na životinjskom modelu multiple skleroze nazvanom eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis.

Za liječenje RRMS primjenjuje se od 1996. g. svakodnevnim supkutanim injekcijama u dozi od 20 mg odnosno 40 mg tri puta/tjedan.

Glatiramer-acetat je sintetski polipeptid glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina nalik mijelinskom bazičnom proteinu. Prve studije proučavale su ga s ciljem da se njegovom aplikacijom životinjama izazove eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis, ali ne samo da ga nikad nije izazvao već se kod životinja kojima je bio apliciran nije uopće mogao razviti autoimuni encefalomijelitis. Jedan od mogućih načina djelovanja glatiramer-acetata je direktna modifikacija stanica koje prezentiraju antigen u neupalne stanice tipa II, prezentacija i modifikacija djelovanja CD4+ i CD8+ stanica te posljedičnog direktnog ubijanja Th1CD4+ T stanica što u konačnici rezultira pomakom proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru kojim se sprječava upala u središnjem živčanom sustavu. Također modulira djelovanje protuupalnih citokina, monocita i makrofaga sistemno i u središnjem živčanom sustavu, te stimulira neurogenezu i pokazuje neuroprotektivan učinak povećanom ekspresijom faktora rasta u lezijama u središnjem živčanom sustavu, poticanje proliferacije neuronalnih progenitor stanica, njihovom migracijom u oštećeno područje te diferencijacijom u zrele neurone (22).

Trogodišnja multicentrična randomizirana dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom u kojoj su sudjelovali bolesnici s RRMS pokazala je značajno smanjenje relapsa u odnosu na placebo. Dugoročnom studijom (*Continuous Long-Term Immunomodulatory Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the 15-Year Analysis of the U.S. Prospective Open-label Study of Glatiramer Acetate*) nakon 15 godina praćenja bolesnika u terapiji Copaxone-om zabilježeno je poboljšanje EDSS vrijednosti ili stagnacija početne zabilježene kod 57 % ispitanika, kod 65 % sudionika bolest nije prešla u sekundarno progresivan oblik, s varijabilnom godišnjom stopom relapsa. Ovom studijom dodatno je potvrđen sigurnosni profil

Copaxone-a s reakcijom na mjestu uboda i reakcijama neposredno nakon primjene kao najčešćim nuspojavama. Nisu zabilježene druge imunološki posredovane bolesti, infekcije ni maligniteti. Studijom *PreCISE (Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome)*, provedenom u bolesnika s CIS-om potvrđeno je da je Copaxone u usporedbi s placebom za 45 % smanjio rizik prelaska bolesti u klinički definitivnu multiplu sklerozu te da je za 386 dana produžio razdoblje prelaska CIS-a u CDMS u odnosu na placebo. U skupini koja je primala placebo 43 % bolesnika je razvilo CDMS, dok ga je u skupini koja je primala Copaxone razvilo 25 %. Studijom *BECOME (Betaseron vs Copaxone in MS with Triple-Dose Gadolinium and 3-T MRI Endpoints)* i studijom *BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose)* potvrđeno je da interferon beta-1b i glatiramer-acetat imaju vrlo sličan učinak s obzirom na pojavu novih lezija, aktivnih lezija i na aktivnost bolesti, uz manje razlike u pojavi nuspojava. U studiji *REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease)* uspoređeno je djelovanje interferona beta-1a i glatiramer-acetata u RRMS te nije dokazana nikakva razlika između dva ispitivana lijeka s obzirom na vrijeme pojave prvog relapsa, ali smatra se da je studija bila preslabe snage budući da su bolesnici koji su bili u nju uključeni imali slabije aktivnu bolest nego bolesnici u ranijim studijama i ciljanoj populaciji. Brojnim studijama utvrđene prednosti glatiramer-acetata pred ostalim imunomodulacijskim lijekovima su mogućnost njegove primjene kod bolesnika s depresijom, dobra učinkovitost s početkom liječenja i u kasnijoj fazi multiple skleroze te činjenica da ne uzrokuje stvaranje neutralizirajućih antitijela u organizmu (23-27).

Od nuspojava se najčešće pojavljuju kožne reakcije na mjestu uboda kao što su crvenilo, otjecanje, bol, svrbež, a rjeđe se odmah nakon primjene lijeka javljaju reakcije poput crvenila u licu, boli u prsištu, ubrzanih otkucaja srca, dispneje, stezanja u grlu te tjeskobe u trajanju od najčešće 15-ak minuta i obično ne zahtijevaju nikakvu terapiju.

Primjena Copaxone-a kontraindicirana je pri alergiji na glatiramer-acetat ili manitol. Spada u skupinu B lijekova te se pri planiranju začeca preporuča prekinuti njegovu primjenu. Nije poznato prolazi li u majčino mlijeko.

4. DIMETIL FUMARAT (TECFIDERA)

Dimetil fumarat oralni je imunomodulator, koji je 2013. g. odobren od FDA za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze.

Dimetil fumarat primjenjuje se oralno u obliku kapsula od 120 mg i 240 mg te se uzimanjem s hranom smanjuje pojava gastrointestinalnih nuspojava. Tijekom prvih sedam dana uvođenja lijeka preporuča se doza od 120 mg dva puta/dan, a nakon toga doza održavanja od 240 mg dva puta/dan. Doza se može privremeno smanjiti u bolesnika kod kojih se manifestiraju nuspojave crvenila i gastrointestinalnih problema te se unutar 4 tjedna treba omogućiti povratak na dozu održavanja. Ako se doza održavanja ponovno ne podnosi, potrebno je razmisliti o diskontinuaciji terapije. U nekim slučajevima u sprječavanju pojave crvenila može biti učinkovita primjena Aspirina u dozi do maksimalno 325 mg 30 minuta prije primjene dimetil fumarata.

Djelovanje dimetil fumarata je kompleksno, nepotpuno razjašnjeno, modificiranjem funkcije mnogih staničnih proteina, a obuhvaća antioksidativno djelovanje aktivnog metabolita (monometil fumarat) aktiviranjem Nrf2 proteina, blokadu indukcije citokina inhibicijom nekoliko puteva vezanih uz međumjesne receptore koji sudjeluju u prirođenoj imunosti, blokadu ubikvitin-konjugirajućih enzima (E2 enzimi) i blokadu NFκB i ERK1/2 signalizaciju (28).

Klinički dokazi o učinkovitosti i sigurnosti primjene dimetil fumarata prikazani su u završenim studijama DEFINE i CONFIRM te u studiji ENDORSE, koja je još u tijeku. Dvogodišnjom studijom DEFINE dokazana je značajna redukcija relativnog rizika relapsa, relativna redukcija godišnje stope relapsa, te redukcija relativnog rizika 12-tjedne progresije onesposobljenosti, značajno smanjenje srednjeg broja novih ili novo uvećanih T2 lezija i značajno smanjenje srednje vrijednosti novih T1 hipointenzivnih lezija u odnosu na placebo. Studija CONFIRM također je potvrdila da Tecfidere ima statistički značajan učinak na redukciju relapsa i redukciju MRI lezija, međutim nije potvrđen statistički značajan učinak lijeka na redukciju progresije onesposobljenosti. Postoje podatci koji indiciraju da je dimetil fumarat povezan sa značajno nižom godišnjom stopom relapsa u odnosu na glatiramer acetat, interferon beta i teriflunomid te da je godišnja stopa relapsa slična kao i pri uporabi fingolimoda. U tijeku je studija ENDORSE koja ima za cilj utvrditi dugogodišnju sigurnost i učinkovitost primjene Tecfidere (uključuje ispitanike iz prvih dviju studija) tijekom ukupno 8 godina primjene lijeka (28-30).

Crvenilo i gastrointestinalne nuspojave (abdominalna bol, proljev i mučnina) su najčešće nuspojave, osobito pri uvođenju terapije, te se s vremenom povlače. Od ostalih rjeđih nuspojava moguća su anafilaksija i angioedem, ozljeda jetre, limfopenija, PML osobito u kombinaciji s limfopenijom (<0,5x10⁹/L). Pri perzistiranju limfopenije (<0,5x10⁹/L) dulje od 6 mjeseci potrebno je razmotriti prekidanje terapije.

Prije inicijacije terapije dimetil fumaratom potrebna je kontrola kompletne krvne slike, uključujući limfocite, serumske aminotransferaze, alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina. Ponovna kontrola broja limfocita preporuča se 6 mjeseci nakon početka primjene lijeka te potom svakih 6-12 mjeseci. Kontrola jetrenih transaminaza preporuča se prema kliničkoj indikaciji oštećenja jetre (tablica 3).

Tablica 3.
Praćenje parametara tijekom primjene Tecfidere

Prije inicijacije TECFIDERE	Nakon inicijacije	TCFIDERE
	1. Kontrola za 6 mjeseci	Kontrola svakih 6-12 mjeseci
KKS Jetrene transaminaze ALP Ukupni bilirubin	Limfociti Jetrene transaminaze u slučaju kliničke indikacije	Limfociti Jetrene transaminaze u slučaju kliničke indikacije

Primjena Tecfidere kontraindicirana je kod bolesnika preosjetljivih na dimetil fumarat ili drugi sastojak lijeka.

5. TERIFLUNOMID (AUBAGIO)

Teriflunomid je također novi oralni imunomodulator za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze.

Od 2012. g. u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Australiji, Argentini, Čileu i Južnoj Koreji u upotrebi je u dozama od 7 mg ili 14 mg/dan, dok je 2013. g. odobrena upotreba za istu indikaciju u državama Europske unije u dozi od 14 mg/dan.

Teriflunomid pripada u razred inhibitora sinteze pirimidina. Djeluje na stanice koje se brzo umnožavaju, sprječavajući njihov prelazak u fazu umnožavanja DNA. Budući da su limfociti stanice koje se brzo umnožavaju, teriflunomid smanjuje broj cirkulirajućih T i B limfocita u krvi, umanjuje invaziju preostalih limfocita u CNS i napad na neurone te se vjeruje da potiče prekapčanje proupalnog imunološkog odgovora na protuupalni (31).

Dvogodišnjom randomiziranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom studijom, kontroliranom placebom, TEMSO (*TEriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) pokazano je da teriflunomid u odnosu na placebo značajno reducira godišnju stopu relapsa, da je vrijeme prije nastupa prvog relapsa značajno duže u skupinama koje su dobivale teriflunomid, manji je relativni rizik od pojave kontinuiranog pogoršanja onesposobljenosti, kao i značajno smanjenje volumena MRI vidljivih lezija, značajno smanjenje gadolinijem imbibiranih lezija na T1 slikama te značajno smanjenje pojave i samo jedne

aktivne lezije vidljive MRI metodom. Rezultati dobiveni ovom studijom potakli su na produžetak III. faze studije TEMSO, 5 godina nakon primarnog uključanja u studiju. Rezultati su potvrdili prednosti utvrđene osnovnom studijom te su pokazali da bolesnici koji od početka osnovne studije primaju teriflunomid imaju brojčano veća poboljšanja od onih bolesnika koji su u početku primali placebo. Studijom TENERE (*Teriflunomide and IFN- β -1a in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis*) usporedilo se učinkovitost, sigurnost i podnošljivost oralnog pripravka teriflunomida i interferona beta-1a (Rebif). Primarni cilj studije bio je pokazati bolje djelovanje teriflunomida u odnosu na interferon beta-1a, što se nije dogodilo. Studija TENERE bila je drugačija od ostalih po primarnom neuobičajenom cilju i varijabli te što svi sudionici nisu tretirani lijekovima jednako dugo razdoblje. Studija TOWER (*Teriflunomide Oral in people With relapsing-remitting Multiple Sclerosis*) slično je dizajnirana sa sličnim ciljevima kao studija TEMSO te su njeni rezultati pokazali značajnu redukciju godišnje stope relapsa, značajno veći broj sudionika bez relapsa tijekom ispitivanja te smanjeni rizik progresije onesposobljenosti u trajanju od 12 tjedana za skupinu koja je primala teriflunomid od 14 mg u odnosu na placebo. Studija TERACLES (*Efficacy and Safety to Teriflunomide in Patients with Relapsing MS and Treated with IFN- β*) u kojoj je istraživano djelovanje teriflunomida kao dodatne terapije uz interferon beta zaustavljena je zbog nedovoljne zainteresiranosti tržišta. Iako teriflunomid nije odobren za liječenje CIS-a dvostruko slijepa multicentrična studija TOPIC (*Teriflunomide versus Placebo in Patients with First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis*) usporedila je djelovanje teriflunomida u odnosu na placebo te je pokazala manji rizik prelaska CIS-a u klinički definitivnu multiplu sklerozu (CDMS), manju vjerojatnost prelaska u CDMS unutar 108 tjedana te značajno smanjenje pojave novog relapsa ili MRI prikazom vidljive nove lezije. Sve do sada napravljene studije pokazale su dobar stupanj sigurnosti i učinkovitosti lijeka s naglaskom na veću učinkovitost doze teriflunomida veće od 14 mg (32).

Prije početka primjene teriflunomida kod bolesnika je potrebno obaviti pretrage jetrenih enzima, kompletnu krvnu sliku, mjerenje krvnog tlaka, tuberkulinski test te kod žena reproduktivne dobi test na trudnoću (tablica 4).

Tablica 4.
 Praćenje parametara tijekom primjene teriflunomida

Prije inicijacije TERIFLUNOMIDA	Nakon inicijacije TERIFLUNOMIDA
	Jednom mjesечно tijekom prvih 6 mjeseci
KKS Jetrene transaminaze Tuberkulinski test Test na trudnoću Mjerenje krvnog tlaka	Razina kalija Jetrene transaminaze Parametri bubrežne funkcije Upalni parametri Mjerenje krvnog tlaka

Nakon primjene teriflunomida potrebno je jednom mjesечно prvih 6 mjeseci pratiti funkciju jetre, bubrega, razinu kalija, vrijednosti krvnoga tlaka te znakove infekcije. Nakon primjene posljednje doze, lijek u krvi ostaje još 8 mjeseci, a moguće i do 2 godine. U slučaju iznenadne trudnoće ili planiranja začeća u pripadnika oba spola razina lijeka u krvi može se sniziti na sigurnu razinu tijekom 11 dana primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena (32).

Najčešće nuspojave su proljev, povišena vrijednost ALT, mučnina, hiperpireksija i alopecija. Teške nuspojave su neutropenija i limfocitopenija, ozbiljne infekcije, povišeni krvni tlak, hipersenzitivnost i druge kožne reakcije.

Primjena teriflunomida kontraindicirana je kod bolesnika koji uzimaju leflunomid, teških jetrenih bolesnika, trudnica, dojilja ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, te pripadnika oba spola pri planiranju trudnoće.

6. FINGOLIMOD (GILENYA)

Fingolimod je bio prvi odobreni predstavnik oralne linije imunomodulacijskih lijekova.

U SAD-u je 2010. g. kao prvi oralni pripravak i prva linija terapije odobren za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze. U mnogim zemljama Europske unije 2011. g. registriran je kao druga linija liječenja RRMS. Primijenjuje se svakodnevno oralno u dozi od 0,5 mg.

Djelovanje fingolimoda (FTY720) nepotpuno je razjašnjeno, ali je u potpunosti različito od djelovanja ranije navedenih imunomodulatora. Nakon ingestije fingolimod u organizmu prolazi proces fosforilacije te je njegov fosforilirani metabolit modulator sfingozin-1-fosfat receptora. Djeluje kao funkcionalni antagonist tako da se visokim afinitetom veže na 4 od 5 podtipova sfingozin-1-fosfat receptora te dovodi do njihove internalizacije i disfunkcije. U fiziološkim uvjetima sfingozin-1-fosfat posreduje izlazak limfocita iz perifernih limfnih organa u perifernu cirkulaciju. Funkcijski antagonizam fingolimoda ima za posljedicu smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi zbog blokade njihovog izlaska iz perifernih limfnih organa uključujući i T stanice koje sudjeluju u multiploj sklerozi. Sveukupni učinak je reducirana migracija limfocita u središnji živčani sustav. Za očekivati bi bilo da će smanjenje broja cirkulirajućih limfocita dovoditi do povećane pojave infekcija, međutim to se ne događa, budući da fingolimod djeluje na naivne limfocite i limfocite centralne memorije koji ekspimiraju kemo-

kinski CCR7 receptor, ali ne i na efektorske memorijske limfocite koji predstavljaju većinu cirkulirajućih limfocita u bolesnika liječenih fingolimodom. Fingolimod pospješuje supresivnu funkciju efektorskih memorijskih limfocita na autoimuni odgovor organizma. Neke studije također ukazuju da fingolimod također može imati direktan učinak na središnji živčani sustav budući da se sfingozin-1-fosfat receptori nalaze i na oligodendrocitima, astrocitima, mikrogliji i neuronima. Još uvijek su predmetom rasprava mogućnosti da fingolimod modulira preživljavanje progenitornih oligodendrocitnih stanica te sudjeluje u procesima popravka mijelina, astrocitne proliferacije, migracije i glioze. U prilog tim tezama su i podatci iz nekih preliminarnih studija *in vitro* kojima je pokazano da bi signalni put sfingozin-1-fosfata mogao imati neuroprotektivan učinak (33,34).

Godine 2006. objavljeni su rezultati dvostruko slijepe, randomizirane, placebom kontrolirane kliničke studije koja je za cilj imala procijeniti učinkovitost i sigurnost upotrebe fingolimoda u liječenju RRMS, a pokazivali su da je ukupni kumulativni broj gadolinijem imbibiranih lezija na T1 MRI prikazu po pacijentu bio niži pri primjeni fingolimoda, kao i značajno niži udio bolesnika koji nisu imali gadolinijem imbibirane lezije, relativno smanjenje godišnje stope relapsa te produženje procijenjenog vremena do pojave prvog relapsa. Šestomjesečni produžetak studije potvrdio je rezultate primarne studije. U studiji je zabilježena veća incidencija nuspojava u skupini koja je primala veću dozu fingolimoda, a kao najčešće nuspojave navedeni su nazofaringitis, hiperpireksija, dispneja, glavobolja, proljev i mučnina. Od ostalih nuspojava navode se klinički asimptomatska limfopenija, povišene vrijednosti ALT te obično asimptomatska bradikardija unutar 6 sati nakon primjene prve doze fingolimoda. Rezultati ove studije ukazali su na potrebu daljnjeg proučavanja djelovanja i sigurnosti fingolimoda u većim studijama. Studijom FREEDOMS (*FTY720 REsearch Evaluating of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*) utvrđena je u skupini koja je primala teriflunomid u odnosu na placebo manja godišnja stopa relapsa, smanjenje kumulativne vjerojatnosti progresije nesposobnosti, redukcija broja novih ili povećanih lezija vidljivih T2 prikazom, redukcija gadolinijem imbibiranih lezija vidljivih MRI prikazom te manja redukcija ukupnog volumena mozga. Godine 2010. objavljeni su i rezultati III. faze, multicentrične, dvostruko slijepe, paralelne studije TRANSFORMS (*Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*). Dokazano je da je fingolimod u odnosu na interferon beta-1a imao manju godišnju stopu relapsa te odgovarajuće pozitivne MRI rezultate (34-36).

Od nuspojava tijekom uzimanja fingolimoda u studijama su za sada zabilježena dva smrtna slučaja tijekom

studije TRANSFORMS, oba u skupini koja je primala višu dozu fingolimoda, jedan zbog primarne diseminirane infekcije herpes zosterom, a drugi zbog encefalitisa herpes simpleks. Nije jasan točan uzrok smrti, ali se smatra da je smrtnom ishodu doprinijelo uzimanje fingolimoda. Od ostalih nuspojava zabilježen je blaži porast infekcija pretežno gornjeg dišnog sustava (studija FREEDOMS) i infekcija uzrokovanih herpes virusom, osobito kod sudionika koji su primali fingolimod od 1,25 mg. Najčešće ozbiljne nuspojave opažene u prethodno navedenim studijama su bradikardija (1-3 % bolesnika) i prvi ili drugi stupanj AV-bloka (<1 %), opažene obično nakon primanja prve doze fingolimoda. Najčešće su se u potpunosti povukle bez ponavljanja nakon nastavka primjene terapije. Zabilježeno je također i blago povišenje krvnog tlaka. Kod manje od 1 % bolesnika uočen je uglavnom asimptomatski makularni edem koji se povlačio nekoliko mjeseci nakon prestanka primjene terapije. Lokalizirani kožni karcinomi (karcinom bazalnih stanica i melanom) te karcinom dojke uočeni su češće u skupinama koje su primale fingolimod nego u skupini koja je primala interferon beta-1a (studija TRANSFORMS) te zahtijevaju daljnje provođenje dugotrajnijih studija. Od ostalih nuspojava zabilježeno je još blaže smanjenje plućne funkcije, smanjenje broja perifernih limfocita te povećane vrijednosti jetrenih aminotransferaza koje su se tijekom nastavljenog primjene fingolimoda vratile na normalnu razinu (35,36).

Prije uvođenja fingolimoda u terapiju potrebno je napraviti pretrage KKS, DKS, jetrenih aminotransferaza, bilirubina te varicela-zoster antitijela, EKG i pregled kardiologa, ako bolesnik ima abnormalan EKG, smetnje provođenja ili uzima lijekove koji mogu utjecati na funkciju provođenja. Pri prisutnosti rizičnih faktora od dišnog sustava potrebno je napraviti spirometriju. Pregledi oftalmologa i dermatologa nužni su zbog mogućnosti pojave makularnog edema i karcinoma kože.

Nakon primjene prve doze fingolimoda potrebno je monitoriranje vitalnih znakova bolesnika zbog potencijalne pojave bradikardije. Kasnije se tijekom liječenja preporuča svaka tri mjeseca provjeriti vrijednosti bilirubina, jetrenih aminotransferaza i leukocita. Također se preporučaju povremene oftalmološke i dermatološke kontrole. Upotreba fingolimoda u žena zahtijeva primjenu učinkovite kontracepcije, te se preporuča prije planiranja trudnoće dva mjeseca ne uzimati fingolimod. Fingolimod prelazi u mlijeko dojilja te se ne preporuča njegova primjena za vrijeme dojenja (tablica 5).

Tablica 5.
 Praćenje parametara tijekom primjene fingolimoda

Prije inicijacije FINGOLIMODA	Tijekom inicijacije FINGOLIMODA	Nakon inicijacije FINGOLIMODA
		svaka tri mjeseca
KKS, DKS Jetrene transaminaze Ukupni bilirubin Varicela-zoster AT EKG Spirometrija Pregled oftalmologa Pregled dermatologa	Monitoriranje vitalnih parametara	Leukociti Jetrene transaminaze Ukupni bilirubin

Fingolimod je kontraindiciran kod bolesnika s nedavnim infarktom miokarda, nestabilnom anginom pectoris, prolaznom ishemijskom atakom, hospitalizacijom zbog dekompenziranog srčanog zatajenja, QT intervalom većim ili jednakim 500 ms te pri primjeni antiaritmika razreda Ia ili III (34).

7. MITOKSANTRON (NOVANTRONE)

Mitoksantron je citotoksični lijek odobren od FDA 2000. g. za liječenje bolesnika s brzo pogoršavajućom RRMS, bolesnika s progresivnom relapsnom MS, ali ne PPMS. Prvi je odobreni imunomodulacijski lijek za liječenje SPMS.

Primjenjuje se kratkotrajnom intravenskom infuzijom (5-15 min) u dozi od 12 mg/m² svaka tri mjeseca. Ukupna kumulativna životna doza ne smije prijeći 140 mg/m².

Mitoksantron je citotoksična tvar koja uzrokuje interkalaciju DNA i inhibiciju aktivnosti topoizomeraza II enzima zaduženog za popravak DNA. Imunosupresivsko djelovanje kanalizira se smanjenjem broja B stanica, inhibicijom T staničnih pomagača i pojačavajući aktivnost T stanica supresora. Učinak koji postiže u MS objašnjavaju različiti učinci na imunološki sustav, u smislu negativne regulacije CD4 stanica, supresivnog učinka na različite funkcije B stanica (prezentacija antigena, demijelinizacija ovisna o antigenu, mijelinoliza posredovana komplementom), inhibicije demijelinizacijske aktivnosti makrofaga i proliferacije nespecifičnih supresorskih T stanica. Mitoksantron ima dugu fazu eliminacije s poluvremenom od 9 dana te se dobroano sekvestrira tijekom mjesec dana u odjeljke dubokih tkiva odakle se polagano otpušta (37).

Studijom MIMS, dvogodišnjom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom, ispitivana je učinkovitost placeba i mitoksantrona u bolesnika s RRMS ili SPMS. Mitoksantron u većoj dozi bio je značajno bolji u usporedbi s placebom u promjeni

EDSS, indeksu pokretljivosti i standardnom neurološkom statusu, broju relapsa koji su zahtijevali kortikosteroidnu terapiju, vremenu proteklom do prvog relapsa koji je zahtijevao kortikosteroidnu terapiju i u parametrima sekundarne učinkovitosti kojima se procjenjuje neurološka onesposobljenost, relapsu, kvaliteti života i hospitalizaciji. I anualizirana stopa relapsa bila je zamjetno niža u skupini s mitoksantronom. Rezultati slikovnog prikaza mozga podupiru hipotezu da mitoksantron smanjuje upalni proces CNS-a. U drugoj randomiziranoj studiji tijekom 6 mjeseci ispitivana je učinkovitost metilprednisolona u usporedbi s kombinacijom metilprednisolona i mitoksantrona u bolesnika s RRMS ili SPMS. Rezultati studije ukazali su na poboljšanje značajno većeg broja bolesnika u skupini s kombinacijom lijekova, definirano Gd- MR prikazom nakon 6 mjeseci, kao i na značajno bolje rezultate u broju novih i perzistirajućih Gd+ MR lezija, kliničkim rezultatima procijenjenim EDSS-om i brojem relapsa. Ovom studijom postavljen je temelj za upotrebu mitoksantrona u brzo pogoršavajućoj MS, što je kasnije potvrđeno studijom s agresivnom RMS u kojoj se uspoređivala učinkovitost metilprednisolona u kombinaciji s mitoksantronom i metilprednisolona u kombinaciji s IFNB-1b tijekom 6 mjeseci. Rezultati studije ukazali su da je potrebno vrijeme do pogoršanja EDSS za barem jedan bod u skupini s mitoksantronom bilo odgođeno za 18 mjeseci u usporedbi sa skupinom s IFN (P<0,012). Bolesnici s mitoksantronom imali su veću redukciju GD+lezija i sporiju akumulaciju novih T2 lezija, kao i smanjen rizik akumulacije onesposobljenosti i smanjenu godišnju stopu relapsa. Slični rezultati dobiveni su i jednom petogodišnjom studijom na 100 bolesnika s agresivnom RMS (37-44).

Od nuspojava, akumulirani dokazi trećeg i četvrtog razreda ukazuju na povećanu incidenciju sistoličke disfunkcije i akutne leukemije povezane s liječenjem (TRAL). Sistolička disfunkcija javlja se u otprilike 12 % bolesnika liječenih mitoksantronom, kongestivno srčano zatajenje u 0,4 %, dok se leukemija javlja u oko 0,8 % bolesnika. Broj bolesnika potreban za pojavu nuspojave je 8 za sistoličku disfunkciju te 123 za TRAL. Kardiotoksičnost može biti rana i odgođena (godinama nakon prestanka uzimanja mitoksantrona), ponekad i djelomično reverzibilna. Dokazano je da je učestalost pojave TRAL u pozitivnoj sprezi s dozom primijenjenog mitoksantrona. Rezultati petogodišnje studije faze IV, studije RENEW pokazali su da je 5,6 % bolesnika imalo smanjenje LVEF, 2 % bolesnika kongestivno srčano zatajenje, 0,6 % bolesnika razvilo je TRAL te je 5 % žena razvilo poremećaj amenoreje. Rezultati studije RENEW konzistentni su s rezultatima ranijih studija. Rezultati posljednje retrospektivne kohortne studije o malignitetima zbog primjene mitoksantrona pokazali su da je 5,5 % bolesnika razvilo malignu bolest koja je uključivala rak dojke, kolorektalni karcinom, akutnu

mijeloičnu leukemiju i ostale. Multivarijantnom analizom kao rizični čimbenik ustanovljena je starija dob na početku liječenja. Zaključak studije je da je ukupna incidencija malignih bolesti blago povišena, dok su naznačeno povišeni rizici leukemije i kolorektalnog karcinoma, što bi trebalo dodatno potvrditi studijama te uzeti u obzir primjenu kolonoskopije i nakon prestanka liječenja mitoksantronom (41,42).

Primjena lijeka se ne preporuča u bolesnika s početnim brojem neutrofila <1500 stanica/ mm^3 . Prije početka terapije preporuča se učiniti EKG i bazalnu evaluaciju LVEF. Ako je početna LVEF ispod donje granice, mitoksantron se ne bi smjelo primjenjivati. Bolesnici bi trebali prije svake doze mitoksantrona ponoviti evaluaciju LVEF. Bolesnici kojima se verificira pad LVEF ispod donje granice ili značajan pad u odnosu na početne vrijednosti ne bi dalje trebali primati lijek te bi godišnje trebali pratiti LVEF i nakon prestanka primjene mitoksantrona radi monitoriranja kasne kardiotskičnosti. Potrebno je periodično ponavljanje KKS radi monitoriranja supresije koštane srži, primarno neutropenije (tablica 6).

Tablica 6.

Praćenje parametara tijekom primjene mitoksantrona

Prije inicijacije MITOKSANTRONA	Nakon inicijacije MITOKSANTRONA		Nakon prestanka uzimanje lijeka
	Prije svake primjene lijeka	Periodično	Jednom godišnje
KKS EKG Evaluacija LVEF	Evaluacija VEF	KKS	Evaluacija LVEF

Primjena mitoksantrona kontraindicirana je kod preosjetljivosti na sastavnice lijeka.

8. KLADRIBIN (MAVENCLAD)

Prvi je oralni imunorekonstitucijski agens za kratkotrajno liječenje multiple skleroze, u drugoj polovini 2017. g. odobren od FDA i EMA za liječenje visoko aktivnih agresivnih oblika relapsno remitirajuće multiple skleroze.

Preporučena kumulativna doza je 3,5 mg/kg tjelesne težine tijekom dvije godine, primijenjena u obliku jednog ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg/godina. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i drugog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj težini. Nakon završetka drugog ciklusa liječenja nije potrebno daljnje liječenje kladribinom tijekom 3. i 4. godine (45).

Kladribin je sintetizirani klorirani analog deoksiadenozina koji je biološki aktivan u određenim tipovima stanica i omogućuje ciljanu redukciju cirkulirajućih T i B limfocita koji sudjeluju u patogenezi MS. Kladribin fosfati interferiraju sa sintezom i popravkom DNA inkorporacijom u DNA i inhibicijom enzima uključenih u DNA metabolizam, uključujući DNA polimerazu i ribonukleotidnu reduktazu. Konačni rezultat je raspad lanca DNA i stanična smrt.

Klinička učinkovitost i sigurnost ispitivane su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom, CLARITY, u bolesnika s RRMS tijekom dvije godine. Više od dvije trećine bolesnika prethodno nije primilo IMT, dok su ostali bili liječeni interferonom beta-1^a, interferonom beta-1^b, glatiramer acetatom ili natalizumabom. Bolesnici koji su primili kladribin u dozi od 3,5 mg/kg u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom pokazali su statistički značajno poboljšanje u godišnjoj stopi relapsa, udjelu bolesnika bez relapsa tijekom 96 tjedana, udjelu bolesnika bez postojane onesposobljenosti tijekom 96 tjedana, vremenu do 3-mjesečne progresije onesposobljenosti mjereno EDSS-om, značajno manjim brojem i relativnim smanjenjem T1 Gd+lezija i aktivnih T2 lezija te 47 %-tno smanjenje rizika od progresije onesposobljenosti za 6 mjeseci mjereno EDSS-om. U ekstenziji studije CLARITY ispitivana je sigurnost primjene lijeka te je utvrđeno da su značenje učinka lijeka na smanjenje učestalosti relapsa i usporavanje napredovanja onesposobljenosti održani 3. i 4. godinu. Studija ORACLE MS je pokazala da kladribin u usporedbi s placebom značajno produljuje vrijeme do prelaska CIS u klinički definitivnu MS, uz preporuke daljnjih istraživanja. Dvogodišnja, randomizirana, dvostruko slijepa studija ONWARD ispitivala je učinkovitost djelovanja kladribina kao dodatne terapije uz interferon beta u bolesnika s aktivnom RRMS te se pokazalo da ima signifikantnu učinkovitost, u skladu s rezultatima studije CLARITY. U tijeku je opservacijska prospektivna studija PREMIERE s osmogodišnjim praćenjem bolesnika liječenih kladribinom u ranijim studijama.

Klinički najznačajnije nuspojave u studijama bile su limfopenija ovisna o dozi i herpes zoster. Često se javlja neutropenija, oralni herpes, alopecija, osip. Rijetke nuspojave uključivale su tuberkulozu. Opaženo je da se zloćudne bolesti javljaju češće u bolesnika liječenih kladribinom nego placebom. Iako nije zabilježen slučaj PML, potrebno je napraviti početno snimanje MR mozga prije primjene Mavenclada.

Prije primjene ciklusa liječenja u 1. godini broj limfocita mora biti u granicama normalnih vrijednosti te najmanje 800 stanica/ mm^3 prije ciklusa liječenja u 2. godini. Prema potrebi se ciklus u drugoj godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak

limfocita. Ako do njega ne dođe, bolesnik više ne smije primati Mavenclad. Prije uvođenja kladribina u 1. i 2. godini potrebno je isključiti HIV infekciju, aktivnu tuberkulozu i aktivni hepatitis B i C. Preporuča se cijepiti bolesnike negativne na antitijela VZV te odgoditi primjenu terapije za 4-6 tjedana.

Nakon primjene Mavenclada broj limfocita potrebno je pratiti 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja. Ako je broj limfocita manji od 500 stanica/mm³ potrebno ga je aktivno pratiti do oporavka. Ako je broj limfocita manji od 200 stanica/mm³ potrebno je razmotriti profilaksu protiv herpesa. Preporuča se primjena kontracepcije bolesnicima i bolesnicama tijekom najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Kontraindiciran je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrene funkcije (<60 mL/min). Ne preporuča se njegova primjena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre. Kontraindikacije za primjenu su također preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih, nasljedno nepodnošenje fruktoze, infekcija HIV-om, aktivna kronična infekcija (tuberkuloza ili hepatitis), imunokompromitirani bolesnici, aktivna zloćudna bolest, trudnoća i dojenje.

L I T E R A T U R A

1. Barbero P, Bergui M, Versino E i sur. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly -interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI response to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler* 2006; 12(1): 72-6.

2. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette DN, Rudick RA, Zhang H, Foulds P. Avonex® 15-year long-term follow-up study of patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS) 2008:14.

3. CHAMPIONS study group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66(5): 678-84.

4. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A i sur. za the Betaseron®/Betaferon® LTF Study Group. Results from the interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study. *Mult Scler* 2006; 12(S1): 189.

5. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A i sur. Long-term follow-up of the original interferon-1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009; 31: 1724-36.

6. Ebers GC, Rice G, Konieczny A i sur. The interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: the final results. *Neurology* 2006; 66(S2): A32.

7. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE i sur. Eight year immunogenicity and safety of interferon-beta-1a-Avonex®

treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 409-19.

8. IFN Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I: clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.

9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH i sur. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.

10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA i sur. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-44.

11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase III BENEFIT trial. *Lancet Neurology* 2009; 8(11): 987-97.

12. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C i sur. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944-53.

13. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P i sur. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678-84.

14. Li D, Ebers GC, Traboulsee A, Tam R, Goodin D, Konieczny A za the Betaseron/Betaferon LTF Study Group and the UBC MS/MRI. Interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: MRI outcomes. *Mult Scler* 2006; 12(suppl 1): 188-9.

15. McDyer JF, Li Z, John S, Yu X, Wu CY, Ragheb JA. IL-2 receptor blockade inhibits late, but not early, IFN-gamma and CD40 ligand expression in human T cells: disruption of both IL-12-dependent and -independent pathways of IFN-gamma production. *J Immunol* 2002; 169(5): 2736-46.

16. Panitch H, Goodin DS, Francis G i sur. Randomized comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-506.

17. PRISMS Study Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.

18. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.

19. Rudick R, Lee J-C, Bermel R i sur. Progression of disability over 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase III clinical trial of intramuscular interferon beta-1a. *Neurology* 2008; 70(suppl 1): 579-84.

20. Xiao Hu i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. *Br J Clin Pharm* 2015; 79(3): 514-22.

21. Bhargava P, Newsome SD. An update on the evidence base for peginterferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(6): 483-90.

22. Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer Acetate Treatment of Multiple Sclerosis: An immunological Perspective. *J Immunol* 2011; 186(4): 1887-90.

23. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503-11.
24. Mikol DD, Barkhof F, Chang P i sur. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multi-centre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology* 2008; 7(10): 903-14.
25. O'Connor P, Filippi M, Arnason B i sur. 250 mcg or 500 mcg interferon beta-1b versus 20mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology* 2009; 8(10): 889-97.
26. Ford C, Goodman AD, Johnson K i sur. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16(3): 342-50.
27. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifroni G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 309-20.
28. Gold R i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
29. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328
30. Gold R, Arnold DL, Bas-Or A i sur. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23(2): 253-65.
31. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C i sur. Randomised Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.
32. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 177-90.
33. Rudick R i sur. Progression of disability over 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase III clinical trial of intramuscular interferon beta-1a. *Neurology* 2008; 70(suppl 1): 579-84.
34. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-47.
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
36. Kappos L, Antel J, Comi G i sur. Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
37. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P i sur. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
38. Marriott JJ, Miyasaki J, Gronseth G, O'Connor WP. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-70.
39. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U, Toyka KV. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86(23): 2203-7.
40. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13: 80.
41. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M; French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011; 82(12): 1344-50.
42. Edan G, Miller D, Clanet M i sur. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 112-8.
43. Le Page E, Leray E, Taurin G i sur. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 52-6.
44. Hartung HP, Gonsette R, König N i sur. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018-25.

SUMMARY

MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT

L. ZADRO MATOVINA¹, M. J. JURAŠIĆ¹, I. ZAVOREO¹, N. GRBIĆ¹ and V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

Introduction: Lately, treating multiple sclerosis is becoming ever more challenging. It includes a combination of immunomodulatory and symptomatic treatments. There is an expansion of immunomodulatory agents, especially monoclonal antibodies. New drugs to treat relapse-remitting multiple sclerosis (RRMS) and a drug for primary progressive multiple sclerosis have been introduced. Also, a new concept of treating, named No Evidence of Disease Activity (NEDA) appeared with an aim to achieve a patient that is free of relapses, free of new EDSS deteriorations, free of new or newly enlarged lesions on magnetic resonance imaging, and free of brain atrophy. It would encompass early diagnosis, early therapy implementation, and the possibility of therapy changing. To achieve NEDA, two approaches are available, escalating and induction therapy. Escalating therapy includes the use of first-line drugs with the possibility of changing to second-line agents in case of therapy failure. The induction therapy approach considers induction with immunosuppressants followed by maintenance therapy with immunomodulatory agents. **Aim:** Our aim was to search through scientifically published papers for medically valid data in order to provide the best medical advice for both physicians and patients in search for appropriate treatment. **Methods:** We performed extensive MEDLINE search, dating from 1993. **Results and Discussion:** The interferons, glatiramer acetate, teriflunomide and dimethyl fumarate are considered as the first-line RRMS therapy, while other available medications represent second- or even third-line therapy. Avonex, Betaseron, Extavia, Glatopa and Copaxone can be utilized as an early treatment of clinically isolated syndrome. Ocrelizumab is a monoclonal antibody used to treat primary progressive form of multiple sclerosis. Secondary progressive multiple sclerosis can presumably be treated with interferon beta, teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab and dimethyl fumarate while they express an effect on disease activity control, otherwise mitoxantrone is another option available. **Conclusion:** The goal would be to collect as much data as possible and re-evaluate all relevant data on multiple sclerosis immunomodulatory therapy that does not include monoclonal antibodies. Also, the goal would be to notice adverse effects and special recommendations on pre-treatment concerns, as much as control of certain parameters during and after the application of disease modifying agents. The best approach to patient management is through multiple sclerosis centers where interdisciplinary team can effectively resolve all the concomitant events.

Key words: multiple sclerosis, NEDA, EDSS scale, immunomodulatory therapy, treatment