

Novi pristup u liječenju multiple skleroze

New Approach to the Treatment of Multiple Sclerosis

MARIO HABEK

Referentni centar za poremećaje autonomnoga živčanog sustava, Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Danas je za liječenje relapsno remitirajuće multiple skleroze (RRMS) odobreno više od 10 lijekova, od kojih su neki blage do umjerene učinkovitosti, ali dobra sigurnosnog profila, a neki visoke učinkovitosti, no lošijega sigurnosnog profila. S obzirom na velik broj dostupne terapije, problem je kako se odlučiti za optimalno liječenje bolesnika s RRMS-om. Ponajprije je potrebno znati mehanizam djelovanja lijeka, podatke o njegovoj učinkovitosti na smanjenje broja relapsa i napredovanja neurološke onesposobljenosti te sigurnosni profil lijeka kako bi se ispravno mogli staviti u odnos korist i rizici od liječenja svakim od navedenih lijekova. Podaci iz kliničke prakse govore da samo određeni broj bolesnika odgovori na pojedini lijek, što znatno otežava odabir odgovarajućeg lijeka za svakog bolesnika. Štoviše, unatoč velikom napretku u liječenju multiple skleroze još ne postoji biomarker koji bi nam na individualnoj razini omogućio odabir lijeka što bi najviše odgovarao pojedinom bolesniku.

Odabir lijeka ovisi o aktivnosti bolesti koja se najčešće definira s pomoću relapsa, zatim stupnja onesposobljenosti koji se mjeri EDSS-om (*Expanded Disability Status Scale*) te nalaza magnetske rezonancije (broj i volumen lezija T2, broj lezija T1 koje se imbibiraju nakon primjene kontrastnog sredstva). Međutim, unatoč brojnim pokazateljima aktivnosti bolesti još nema jasno prihvaćenih kriterija kako definirati niskoaktivnan ili visokoaktivnan oblik RRMS-a. Također, postoji problem kako prepoznati bolesnika na samom početku bolesti, koji će poslije imati teži tijek multiple skleroze. Postoje dva pristupa u liječenju te bolesti. Jedan je pristup kontinuirana primjena terapije (tzv. terapija održavanja), koja se onda može optimizirati ovisno o tijeku bolesti. Ovakav eskalacijski pristup liječenju može se razvijati na dva načina koji ovise o aktivnosti bolesti. Kod osoba s visokoaktivnom multiplom sklerozom kreće se s lijekom visoke učinkovitosti odmah od početka bolesti, čak i u fazi klinički izoliranog sindroma ako postoje negativni prognostički čimbenici. Za razliku od navedenoga, kod osoba s blagim oblikom multiple skleroze liječenje započinjemo lijekovima umjerene učinkovitosti, ali odlična sigurnosnog profila, a tek ako oni zataje, odlučujemo se za lijekove jače učinkovitosti, ali lošijega sigurnosnog profila. Obilježja su ovog pristupa da bolesnik mora kontinuirano primati terapiju. Drugi pristup liječenju jest imunorekonstitucijski, pri kojemu pulsnom imunosnom rekonstitucijom dovodimo do (prolaznog ili trajnog) resetiranja imunosnog sustava s potencijalom trajne remisije. Nakon primjene jednog od takvih lijekova bolesnik može biti bez ikakve terapije, dobivati dodatne cikluse istog lijeka prema potrebi ili nastaviti terapiju održavanja nekim od lijekova umjerene učinkovitosti, ali odličnoga sigurnosnog profila.

KLJUČNE RIJEČI: relapsno remitirajuća multipla skleroza, optimalno liječenje, relaps, onesposobljenost, terapija održavanja, imunorekonstitucijska terapija

SUMMARY _____ Currently, more than 10 different drugs have been approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Some of them have slight to moderate efficacy combined with a good safety profile, whereas others have high efficacy, but a less favourable safety profile. Numerous therapeutic options available make it difficult to choose optimum treatment for patients with RRMS. In order to properly assess the benefits and risks of treatment with each of the specified drugs, it is necessary to know a drug's mechanism of action, data on its efficacy in reducing the relapse rate and disability progression, as well as its safety profile. Clinical practice data indicate that only a certain number of patients respond to a drug, thus making the choice of an appropriate drug for each patient very difficult. Furthermore, despite major breakthroughs in the treatment of MS, there is still no biomarker that could enable individualized selection of a drug best suited for a patient. Selection of a drug depends on the disease activity, which is generally defined on the basis of relapse rate, on the disability status measured on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and on the MRI findings (number and volume of T2 lesions, number of T1 contrast-enhanced lesions). However, despite numerous indicators of disease activity, there are still no clear accepted criteria to define RRMS as mildly or highly active. Another challenge is identifying patients during the early stage of MS who are likely to develop a more severe form of the disease. There are two therapeutic approaches to the treatment of MS. The first approach implies continuous treatment (i.e. maintenance therapy) which can be optimised depending on the course of the disease. Such escalation therapy can be carried out in two ways depending on the activity of the disease. Patients with highly active MS begin treatment with high efficacy drugs right from the onset of the disease, even during the clinically isolated syndrome, if the prognostic factors are negative. In contrast, patients with mild MS start treatment with drugs demonstrating moderate efficacy and excellent safety profile. When such drugs are no longer effective, patients are switched to high efficacy drugs with a less favourable safety profile. This approach implies that patients receive continuous treatment. The second approach involves immune reconstitution where pulse immune therapy is used to (temporarily or permanently) reset the immune system, potentially leading to permanent remission. After receiving one of these drugs, the patient can continue without treatment, receive additional cycles of the same drug as required, or continue to receive maintenance treatment with one of the drugs demonstrating moderate efficacy and excellent safety profile.

KEY WORDS: relapsing-remitting multiple sclerosis, optimal treatment, relapse, disability, maintenance therapy, immune reconstitution therapy

Uvod

Multipla skleroza (MS) kronična je, imunosno posredovana demijelinizacijska bolest središnjega živčanog sustava. To je najčešća netraumatska bolest mladih odraslih osoba koja dovodi do invalidnosti. Nedavno objavljeni podaci za Republiku Hrvatsku za 2015. godinu govore o prevalenciji MS-a od 145 bolesnika na 100.000 stanovnika, od kojih je 2,5 puta više žena (1).

Studije prirodnog tijeka multiple skleroze iz vremena kada nije bilo lijekova koji mijenjaju tijek bolesti pokazale su da u trećine do polovice bolesnika bolest progredira otprilike 15 godina nakon njezina početka (2). Za razliku od toga, istraživanja provedena u eri imunomodulatornog liječenja pokazala su da, nakon prosječnog praćenja od 16,8 godina, tek 10,7% bolesnika dosegne znatniju invalidnost (EDSS \geq 6), a 18,1% oboli od sekundarno progresivnog oblika bolesti. Potrebno je napomenuti da je od 517 bolesnika uključenih u ovo istraživanje njih 59,7% bilo na interferonu beta ili na glatiramer acetatu, dok 38,9% bolesnika nije primalo nikakvu terapiju (3). Ovo je samo jedan od nekoliko podataka koji potvrđuju prijašnje pretpostavke da pravodobno i odgovarajuće liječenje multiple skleroze može dovesti do promjene prirodnog tijeka bolesti.

Iz svega navedenoga može se zaključiti da u Republici Hrvatskoj postoji velik broj osoba s multiplom sklerozom koje još ne primaju odgovarajuću terapiju. Kada govorimo o neodgovarajućem liječenju, ono se najčešće očituje dugim vremenom koje je potrebno da se terapija koja mijenja tijek bolesti započne, a zatim i dugim vremenom koje je potrebno da se ta terapija promijeni u učinkovitije liječenje, ako je ono potrebno.

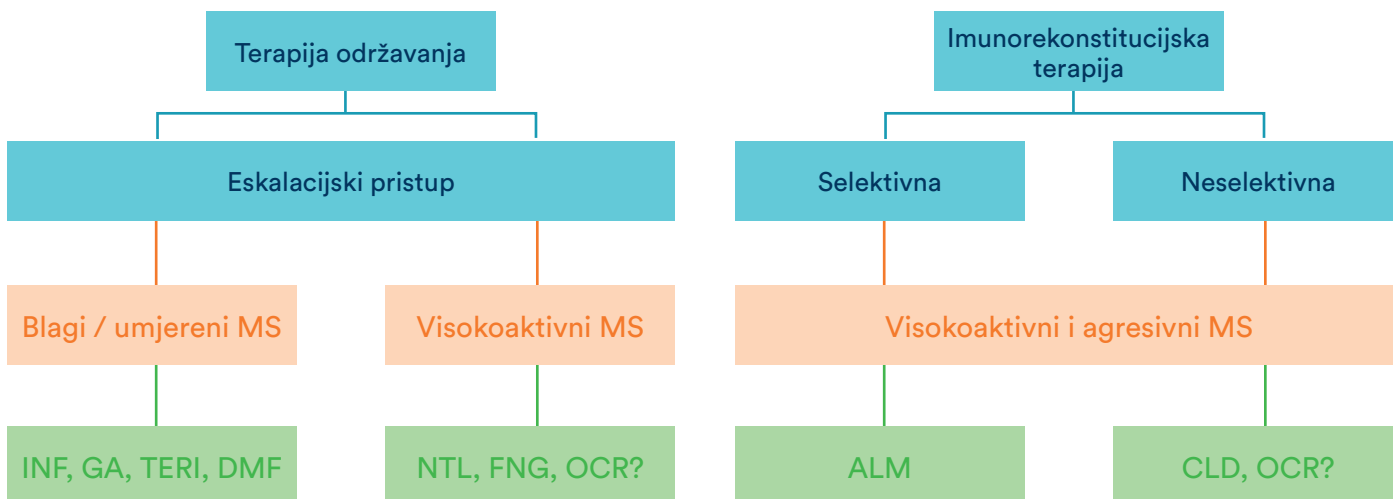
Zbog navedenih problema s kojima se susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi cilj je ovoga preglednog članka prikazati najnovije trendove u liječenju multiple skleroze. Naglasak je na medicini temeljenoj na dokazima koji upućuju na važnost liječenja MS-a, a ne na pojedinim lijekovima koji su nam dostupni.

Početak liječenja MS-a

Klinički tijek MS-a može biti vrlo varijabilan, od vrlo blagog, u kojem osobe i mnogo godina nakon postavljanja dijagnoze imaju nizak stupanj onesposobljenosti, do agresivnog u kojem osobe u kratkom vremenu dosegnu znatnu neurološku onesposobljenost. Predvidjeti u kojem će se smjeru bolest razvijati jedan je od najtežih zadataka neurologa, jer upravo o tome ovisi kojim ćemo pristupom početi liječiti osobu s MS-om. Osim o tijeku bolesti, odabir lijeka, dakako, ovisit će i o obilježjima samog bolesnika, kao i o socioekonomskim uvjetima. Vrlo je važno napomenuti da danas, kada se pri liječenju multiple skleroze u jednog bolesnika može rabiti više lijekova u različitim razdobljima (tzv. sekvencioniranje), kod odabira lijeka prvog izbora valja voditi računa o tome da taj lijek ne bude kontraindikacija za buduću primjenu nekoga drugog lijeka (4).

Postoje dva pristupa u liječenju MS-a. Jedan je kontinuirana primjena terapije (tzv. terapija održavanja), koja se onda može optimizirati ovisno o tijeku bolesti (5). Ovakav eskalacijski pristup liječenju može se provoditi na dva načina koji ovise o aktivnosti bolesti. Kod osoba s visokoaktivnom multiplom sklerozom kreće se s lijekom visoke učinkovitosti odmah od početka bolesti, čak i u fazi klinički izoliranog sindroma ako postoje negativni prognostički čimbenici. Za

SLIKA 1. Terapijski pristup liječenju multiple skleroze



Prilagođeno prema ref. 5.

INF – interferon beta, GA – glatiramer acetat, TERI – teriflunomid, DMF – dimetil fumarat, NTL – natalizumab, FNG – fingolimod, OCR – okrelizumab, CLD – kladribin, ALM – alemtuzumab

TABLICA 1. Lijekovi odobreni za liječenje relapsno remitirajuće multiple skleroze (RRMS), njihova učinkovitost dokazana u randomiziranim studijama te njihov sigurnosni profil

Lijek (studija)	Kontrola	Broj ispitanika	Sniženje godišnje stope relapsa (%)	Smanjenje onesposobljenosti (%)	Smanjenje MR aktivnosti (%)	Nuspojave	Potreba redovitog monitoriranja
Terapija održavanja – eskalacijski pristup							
Interferon beta-1a (studija MSCRG)	Placebo	301	32	37	27 (NS)	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
Interferon beta-1a (studija PRIMSM)	Placebo	560	33	31	78	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
Interferon beta-1b (studija MSSG)	Placebo	372	34	29	83	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
Glatiramer acetat (studija CMSSG)	Placebo	251	29	12	35	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, sistemska reakcija na primjenu lijeka	Nije potrebno
Teriflunomid (studija TEMSO/TOWER)	Placebo	1086/1165	37/32	30/33	69/nije promatrano	Proljev, gubitak kose, osipi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, periferna neuropatija	Krvni tlak, krvna slika, jetreni enzimi prije početka liječenja, tijekom prvih 6 mjeseci jetreni enzimi svaka dva tjedna, a nakon toga svakih 8 tjedana
Dimetil fumarat (studija DEFINE/CONFIRM)	Placebo	1237/1430	53/44	38/21 (NS)	85/71	Crvenilo u licu, gastrointestinalni simptomi, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (rijetko)	Diferencijalna krvna slika prije početka liječenja, a zatim svaka dva do tri mjeseca (rizik od PML-a ako su limfociti manji od $0,5 \times 10^9/L$)
Lijekovi održavanja – induksijski pristup							
Natalizumab (studija AFFIRM)	Placebo	942	68	54	83	Infuzijske reakcije, infekcije, progresivna multifokalna leukoencefalopatija	MR svaka 3 – 6 mjeseci u bolesnika s pozitivnim titrom na protutijela virusa JC-a nakon druge godine liječenja
Fingolimod (studije FREEDOMS 1/2)	Placebo	1272/1083	54/50	37/28 (NS)	75/74	Bradikardija, AV blok, makularni edem, povišen rizik od infekcije (posebice VZV-om), progresivna multifokalna leukoencefalopatija	Prije početka terapije: EKG, fundus ili OCT, KKS; pri nepreboljenju varicele i serologija na varicelu. Nakon terapije: KKS redovito (limfociti moraju biti iznad $0,2 \times 10^9/L$), fundus/OCT nakon tri mjeseca
Okrelizumab (studije OPERA I i II)	Interferon beta-1a sc.	821/835	46/47	40 (ukupno za obje studije)	77/83	Infuzijska reakcija, povišen rizik od infekcija, povišen rizik od tumora?	Krvna slika, IgG i IgM prije svake sljedeće doze
Imunorekonstitucijska terapija							
Alemtuzumab (studije CARE – MS I/CARE – MS II)	Interferon beta-1a sc.	578/628	55/48	30 (NS)/41	16/62	Infuzijska reakcija, autoimunosna bolest štitnjače, idiopatska trombocitopenička purpura, glomerulonefritis, infekcije	Za vrijeme liječenja i tijekom 4 godine nakon posljednje doze: KKS, kreatinin i urin $1 \times$ na mjesec, TSH svaka tri mjeseca
Kladribin (studija CLARITY)	Placebo	1326	57,6	33	73,4	Povišen rizik od infekcija, povišen rizik od tumora?	Limfociti prije početka liječenja, zatim 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja

Prilagođeno prema ref. 6.

NS – nije statistički značajno

razliku od navedenoga, kod osoba s blagim oblikom multiple skleroze liječenje započinjemo lijekovima umjerene učinkovitosti, ali odlična sigurnosnog profila, a tek ako oni zataje, odlučujemo se za lijekove jače učinkovitosti, ali lošijega sigurnosnog profila. Obilježje je ovog pristupa da bolesnik mora kontinuirano primati terapiju. Drugi je pristup liječenju imunorekonstitucijski, pri kojemu pulsnom imunomnom rekonstitucijom dovodimo do (prolaznog ili trajnog) resetiranja imunostnog sustava s potencijalom trajne remisije (5). Nakon primjene jednog od takvih lijekova bolesnik može biti bez ikakve terapije, dobiti dodatne cikluse istog lijeka prema potrebi ili nastaviti terapiju održavanja nekim od lijekova umjerene učinkovitosti, ali odličnoga sigurnosnog profila.

Trenutačno odobreni lijekovi za liječenje relapsnih oblika MS-a prikazani su na tablici 1. (6). Prema mehanizmu djelovanja na upalne stanice, lijekove možemo podijeliti u tri velike skupine: 1) imunomodulatori (tablica 1., terapija održavanja – eskalacijski pristup), 2) lijekovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica (tablica 1., terapija održavanja – indukcijски pristup, osim okrelizumaba) i 3) lijekovi koji dovode do deplecije imunostnih stanica (tablica 1., imunorekonstitucijska terapija uključujući i okrelizumab) (4).

Terapija održavanja

Terapija održavanja označava pristup u kojemu se lijek kontinuirano primjenjuje, a pri pojavi aktivnosti bolesti (bilo kliničke bilo neuroradiološke) lijek se može zamijeniti drugim lijekom veće učinkovitosti. Takav eskalacijski pristup označava da liječenje počinjemo najsigurnijim lijekom koji mijenja tijek bolesti. U tom pristupu liječenje najčešće započinjemo interferonima beta, glatiramer acetatom, teriflunomidom ili dimetil fumaratom (7).

Pri takvom pristupu najveći je problem kako na vrijeme prepoznati bolesnike koji neće dobro odgovoriti na jedan od ovih lijekova, a kod kojih odgoda promjene liječenja može dovesti do nepovratnoga neurološkog oštećenja. Trenutačno se za definiranje neučinkovitosti interferona beta služimo modificiranim Róvim kriterijima koji navode: ako bolesnik za vrijeme liječenja interferonom beta ima dva ili više relapsa ili 4 ili više novih lezija na nalazu magnetske rezonancije, potrebno je prekinuti terapiju i započeti liječenje lijekom veće učinkovitosti (8). Drugi, vrlo sličan pristup jest zbroj MAGNIMS koji također može pomoći u ranom prepoznavanju bolesnika što neće dobro odgovoriti na liječenje interferonom beta i u kojega je potrebno eskalirati liječenje multiple skleroze (tablica 2.) (9).

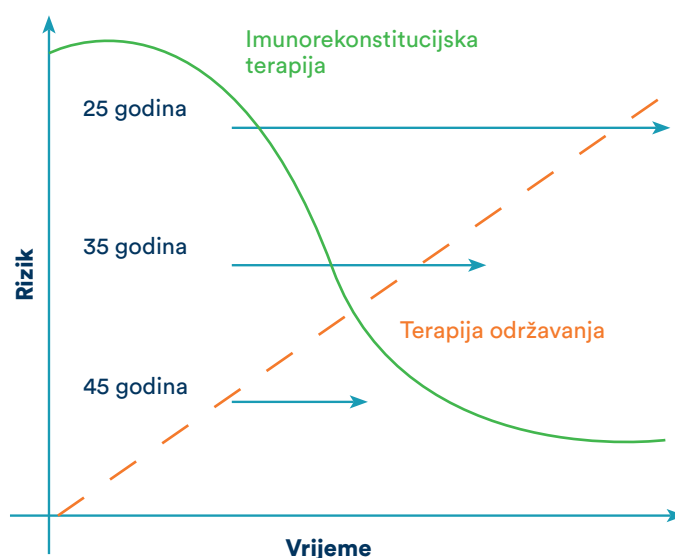
Problem je što su navedeni kriteriji napravljeni prema podacima dobivenim od bolesnika koji su liječeni interferonima beta te trenutačno nema znanstvenih dokaza da se

TABLICA 2. Kriteriji MAGNIMS-a za definiranje bolesnika s lošim odgovorom na liječenje interferonom beta

Zbroj MAGNIMS	Promjene tijekom prve godine liječenja
0	0 – 2 nove T2 lezije + bez relapsa
1	0 – 2 nove T2 lezije + 1 relaps <i>ili</i> ≥ 3 nove T2 lezije + bez relapsa
2	0 – 2 nove T2 lezije + ≥ 2 relapsa <i>ili</i> ≥ 3 nove T2 lezije + 1 relaps

Prilagođeno prema ref. 9.

SLIKA 2. Shema rizika pri terapiji održavanja i imunorekonstitucijskoj terapiji ovisno o dužini primjene i dobi



Prilagođeno prema ref. 18.

oni mogu primijeniti na nove oralne lijekove koje rabimo u liječenju MS-a. Međutim, rezultati dugoročnog praćenja bolesnika što su liječeni teriflunomidom u studiji TEMSO pokazali su da bolesnici, koji tijekom prve godine liječenja nisu imali relapse te su imali manje od tri nove T2 lezije na MR-u, imaju povoljniji klinički odgovor (10).

Rezultati ovih istraživanja mogu pomoći neurolozima u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri ranom identificiranju bolesnika koji neće dobro odgovoriti na prvu liniju liječenja te pri pravodobnom prijelazu na lijekove veće učinkovitosti. Kada osoba s MS-om koja se liječi lijekom prve linije ispuni jedan od navedenih kriterija, postaje kandidat za eskalaciju u lijek druge linije. U drugu liniju lijekova koji modificiraju

TABLICA 3. Period eliminacije (washout period) tijekom sekvencioniranja terapije za multiplu sklerozu

Promjena s	Promjena na	Period eliminacije (washout period)
INF ili GA	Bilo koji drugi lijek	Nije potreban
TERI	FNG, NTL, ALM, OCR, CDB	Proces ubrzane eliminacije ili 3,5 mjeseci
DMF	Bilo koji drugi lijek	Nije potreban, osim kada se liječenje prekida zbog limfopenije, kada je potrebno pričekati oporavak limfocita
NTL	FNG, ALM, OCR, CDB	< 2 mjeseca nakon prestanka uzimanja NTL-a uz prethodnu punkciju te određivanje JCV-a PCR-om i MR-om mozga
FNG	DMF, NTL, ALM, OCR, CDB	Kada se vrijednosti limfocita normaliziraju (6 tjedana)
ALM	FNG, NTL, OCR, CDB	> 12 mjeseci nakon posljednje doze (provjeriti imunofenotipizaciju limfocita?)
OCR	FNG, NTL, ALM, CDB	> 6 mjeseci nakon posljednje doze (provjeriti imunofenotipizaciju limfocita?)
CLD	FNG, NTL, ALM, OCR	> 12 mjeseci nakon posljednje doze; ako je prisutna limfopenija, potrebno je pričekati oporavak limfocita

Prilagođeno prema ref. 15. i 16.

INF – interferon beta, GA – glatiramer acetat, TERI – teriflunomid, DMF – dimetil fumarat, NTL – natalizumab, FNG – fingolimod, OCR – okrelizumab, CLD – kladribin, ALM – alemtuzumab

tijek bolesti spadaju fingolimod, natalizumab i okrelizumab. Fingolimod i natalizumab su lijekovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica, a okrelizumab je u skupini lijekova što dovode do deplecije imunskih stanica te ih možemo smatrati kontinuiranim selektivnim imunosupresivima. Pri njihovoj neučinkovitosti može se pokušati s imunorekonstitucijskom terapijom o kojoj će biti više govora poslije u članku ili s transplantacijom koštane srži kao posljednjom mogućnosti (7).

Prednost eskalacijske terapije jest što u određenog broja osoba s multiplom sklerozom omogućava zadovoljavajuću kontrolu bolesti lijekovima jako dobrog sigurnosnog profila. U tih bolesnika nikada neće biti potrebno uvesti neki od lijekova bolje učinkovitosti, ali slabijega sigurnosnog profila. Međutim, sve više istraživanja pokazuje da osobe s multiplom sklerozom i s čestim relapsima u ranoj fazi bolesti te one koje vrlo brzo nakupljaju velik broj lezija T2 brže razvijaju nepovratno neurološko oštećenje (11 – 13).

Postoji nekoliko obilježja koja mogu pomoći u otkrivanju bolesnika s nepovoljnim kliničkim tijekom: muški spol, starija dob, multifokalni početak bolesti, početak sa simptomima moždanog debla ili kralježnične moždine, prisutnost dviju ili više lezija na magnetskoj rezonanciji koje se boje kontrastnim sredstvom, prisutnost devet ili više lezija T2 na početku bolesti te prisutnost abnormalnosti na multimodalnim evociranim potencijalima (14).

U navedenoj skupini bolesnika visokog rizika optimalni je terapijski pristup započeti liječenje učinkovitijom terapijom. Jedna je terapijska opcija započeti liječenje drugom linijom terapije održavanja (fingolimod, natalizumab i okrelizumab) ili imunorekonstitucijskom terapijom. Odluka koji

lijek odabrali u ovom slučaju trebala bi se, osim učinkovitosti, ponajprije voditi sigurnosnim profilom lijeka.

Sekvencioniranje je terapije za multiplu sklerozu kompleksno te je za neke lijekove potreban tzv. period eliminacije ili *washout* period prije nego što se započne sa sljedećim lijekom (tablica 3.) (15, 16).

Imunorekonstitucijska terapija

Imunorekonstitucijska terapija zapravo je pravi induksijski pristup u liječenju MS-a. Cilj ovakvog pristupa jest vrlo rano uspostaviti trenutačni standard u liječenju multiple skleroze NEDA (engl. *No Evidence of Disease Activity*) (17). NEDA je podijeljen na kliničku i radiološku aktivnost bolesti. Klinička aktivnost bolesti definira se kao prisutnost relapsa i/ili progresije neurološke onesposobljenosti koja se definira kao porast na EDSS-u. Radiološka aktivnost bolesti definira se kao prisutnost novih lezija T2 ili prisutnost lezija T1 koje se imbibiraju na primjenu kontrastnog sredstva. Dakle, da bi bolesnik zadovoljio kriterij NEDA-e, ne smije imati ni kliničku ni radiološku aktivnost bolesti.

Pretpostavlja se da ranom selektivnom ili neselektivnom imunorekonstitucijom (slika 1.) možemo spriječiti rana strukturalna oštećenja središnjega živčanog sustava vezana uz upalu i gubitak aksona (7). Iako se isprva može činiti da je ovakav pristup liječenju prerizičan, on može biti itekako učinkovit jer kratkoročna imunosna rekonstitucija u većini slučajeva nosi i kratkoročan (iako povišen) rizik bez mogućnosti kumulativnog rizika od liječenja koji susrećemo pri terapiji održavanja (slika 2.) (18).

U prilog tomu govore i eksperimentalna istraživanja prema kojima navedeni pristup može dovesti do „resetiranja“

imunskog sustava te sprječavanja širenja epitopa, što može učinkovitije od terapije održavanja dovesti do kontrole upalne faze bolesti (19). Tako sprječavamo strukturna oštećenja središnjega živčanog sustava, kontroliramo progresiju bolesti i dovodimo do očuvanja moždanih funkcija (7, 20).

Važnost liječenja MS-a

Dugoročna istraživanja pokazala su da rani početak liječenja bolesnika s klinički izoliranim sindromom i/ili relapsno remitirajućom multiplom sklerozom dovodi do boljeg ishoda. Postoji nekoliko dokaza koji potvrđuju tu tvrdnju (21):

Početak liječenja u fazi klinički izoliranog sindroma produkuje vrijeme do sljedećeg relapsa te poboljšava radiološke ishode, uključujući i atrofiju mozga.

Početak liječenja bolesnika s klinički izoliranim sindromom odmah dovodi do boljšega dugoročnog ishoda bolesti nego kasniji početak liječenja.

Što raniji početak liječenja bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom dovodi do boljšega dugoročnog ishoda bolesti.

U prilog navedenom govore i nedavno objavljene smjernice Europskog i Američkog udruženja neurologa za farmakološko liječenje multiple skleroze, kojima su zajednička strategija liječenje osoba s multiplom sklerozom lijekovima koji modificiraju tijek bolesti te pravodobna (brza) promjena liječenja ako uočimo aktivnost bolesti (22).

Zaključak

Zbog svega navedenoga može se zaključiti da se strategija liječenja multiple skleroze u posljednjih nekoliko godina znatno promijenila. Liječenje multiple skleroze treba biti proaktivno, rano, bazirano na medicini temeljenoj na dokazima. U odluku o liječenju potrebno je uključiti i bolesnika, a najvažnije je da liječenje bude dostupno svim oboljelima.

LITERATURA

1. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2018;59:65–70. DOI: 10.3325/cmj.2018.59.65.
2. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–8. DOI: 10.1056/NEJM200011163432001.
3. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E i sur.; University of California, San Francisco MS-EPIC Team. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016;80:499–510. DOI: 10.1002/ana.24747.
4. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci* 2018;45:489–503. DOI: 10.1017/cjn.2018.17.
5. Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol* 2017;13:573–4. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.119.
6. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017;389:1347–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32388-1.
7. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:449–57. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.004.
8. Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009;5:553–60. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.139.
9. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Río J, Calabrese M, Cocco E i sur.; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016;87:134–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002830.
10. Sormani MP, Truffinet P, Thangavelu K, Rufi P, Simonson C, De Stefano N. Predicting long-term disability outcomes in patients with MS treated with teriflunomide in TEMSO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e379. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000379.
11. Leray E, Yaouanq J, Le Page E i sur. Evidence of a two stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–13. DOI: 10.1093/brain/awq076.

12. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A i sur. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914–29. DOI: 10.1093/brain/awq118.
13. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR i sur. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808–17. DOI: 10.1093/brain/awm329.
14. Leocani L, Rocca MA, Comi G. MRI and neurophysiological measures to predict course, disability and treatment response in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29:243–53. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000333.
15. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S i sur. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs* 2017;31:33–50. DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8.
16. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Press Med* 2015;44(4 Pt 2):e137–51. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.02.008.
17. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:329–33. DOI: 10.1016/j.msard.2015.04.006.
18. Goldman MD. Case-based Considerations in Clinical Practice for Multiple Sclerosis. *AAN Annual Meeting Programs: C109 – Multiple Sclerosis Overview II*; 2018.
19. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, Sloan CS, Welling A, Poole BD. B cell epitope spreading: mechanisms and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2015;163:56–68. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.11.001.
20. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S i sur. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9(Suppl 1):S5–S48. DOI: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
21. Montalban X, Gold R, Thompson AJ i sur.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96–120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
22. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA i sur. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:777–88. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Mario Habek, dr. med.
Referentni centar za poremećaje autonomnoga
živčanog sustava
Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
e-mail: mario.habek@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. 9. 2018./September 3, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. 9. 2018./September 30, 2018

