# Prijelaz iz relapsno-remitentnog u sekundarno progresivni oblik multiple skleroze u bolesnika liječenih na Klinici za neurologiju KBC Split

**Parčina, Mate Zvonimir**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:646005

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

*Repository / Repozitorij:*

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mate Zvonimir Parčina**

# PRIJELAZ IZ RELAPSNO-REMITENTNOG U SEKUNDARNO PROGRESIVNI OBLIK MULTIPLE SKLEROZE U BOLESNIKA LIJEČENIH NA KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**
**2014./2015.**

**Mentorica:**
**doc.dr.sc. Meri Matijaca**

**Split, srpanj 2015.**

# Sadržaj

**1. Uvod**.....1
1.1. Epidemiologija multiple skleroze.....2
1.2. Etiologija multiple skleroze.....3
1.3. Klinička slika i dijagnostika multiple skleroze.....5
1.4. Klinički tijek multiple skleroze.....8
1.5. Patogeneza i patofiziologija multiple skleroze.....13
1.6. Liječenje multiple skleroze.....17
**2. Cilj istraživanja**.....21
**3. Materijal i metode**.....23
**4. Rezultati**.....25
4.1. Starost pacijenata na početku bolesti.....26
4.2. Trajanje bolesti do prijelaza u SPMS.....27
4.3. Starost pacijenata na prijelazu u SPMS.....29
4.4. EDSS rezultat na prijelazu u SPMS.....31
**5. Rasprava**.....32
**6. Zaključak**.....39
**7. Literatura**.....41
**8. Sažetak**.....47
**9. Summary**.....50
**10. Životopis**.....53

# 1. Uvod

Multipla skleroza je autoimuna upalna demijelinizirajuća i degenerativna kronična bolest središnjeg živčanog sustava. Obilježena je multifokalnim razaranjem mijelina, gubitnkom oligodendrocita te oštećenjem i gubitkom aksona. Glavne kliničke značajke bolesti su predominantna pojavnost u mlađoj životnoj dobi i kod ženskog spola, diseminacija neuroloških znakova bolesti u vremenu i prostoru, progresivnost do trajne neurološke disfunkcije, te velika intraindividualna i interindividualna varijabilnost u kliničkom tijeku bolesti (1). Glavni je uzork neurološke disfunkcije u mladih odraslih, radno sposobnih osoba, (2) imajući tako značajan utjecaj ne samo na individualno zdravlje i kvalitetu života, već i na društvo, državu i ekonomiju u cjelini, pogotovo u područjima visoke prevalencije i incidencije.

Kao jedan od prvih opisa multiple skleroze, odgovarajući po vremenu početka bolesti, trajanje i kliničkog tijeka, spominje se onaj iz nizozemske redovnice iz 14. stoljeća koja je nakon pada s 16 godina počela razvijati progresivne neurološke simptome uključujući slabost udova, gubitak vida i jake glavobolje i bolove u zubima. Nakon smrti s 53 godine kanonizirana je kao sv. Lidvina, svetac zaštitnik klizača na ledu (3). Prvi put je simptome definirao i svrstao kao posebnu bolest francuski neurolog Jean-Martin Charcot 1868. godine iz vlastitih i prijašnjih zapažanja. Opisao je trijas simptoma koji su po njemu bili najbolji klinički faktori za predviđanje dijagnoze te nove bolesti koji su se po njemu nazvali Charcotov trijas, to su: nistagmus, intencijski tremor i skandirajući govor. Također je dobro dokumentirao kognitivna oštećenja pacijenata. Novu bolest je nazvao *sclerosis en plaques*.

Prije Charcota, već je 1838. Robert Carswell u svom neurološkom atlasu opisao patološke promjene u obliku plakova na mozgu i kralježničnoj moždini oboljelih (4), a 1863. švicarski patolog Georg Eduard Rindfleisch opisao je mikroskopski perivenske lezija povezane s upalnim procesom kao i osnovne strukturne promjene kao demijelinizaciju, glijalnu sklerozu i uništenje aksona (5).

### 1.1 Epidemiologija multiple skleroze

Vrhunac pojavnosti multiple skleroze je u ranim 30-im godinama života, a 75% novodijagnosticiranih bolesnika je između 20. i 50. godine (6). No, bolest se može javljati i ranije, sve do prve godine (7), ali i kasnije, do 7. desetljeća.

Žene imaju veći rizik nastupa bolesti s omjerom 2:1 (najveći je u dobi ispod 16 godina) (6). Primjetan je opći trend porasta incidencije i prevalencije u svijetu, pogotovo u

najvećim žarištima.

Geografske varijacije prevalencije i incidencije multiple skleroze su veoma izražene. Povećavaju se odmicanjem od ekvatora prema polovima. Najizraženije su u sjevernim područjima sjeverne polutke. Prevalencija multiple skleroze u Skandinaviji i Škotskoj kreće se između 120-200/100 000 stanovnika, a u ponekim žarištima doseže i do 300/100 000 stanovnika. Incidencija u istom području kreće se u prosjeku 5-6/100 000 stanovnika godišnje (6, 8). Epidemiološki podaci u Hrvatskoj govore o prevalenciji koja se kreće oko 50/100 000 stanovnika. U nekim područjima Hrvatske prevalencija doseže i 122/100 000 s incidencijom od 3.7/100 000 stanovnika godišnje (Gorski kotar), odnosno 134,5 i 193,5/100 000 s incidencijom 4.3 i 5.0/100 000 stanovnika godišnje (Delnice i Čabar) (8, 9).

### 1.2. Etiologija multiple skleroze

Prava etiologija bolesti nije još uvijek poznata. Kao i u drugim kroničnim bolestima nepoznate etiologije pretpostavlja se na nastanak bolesti djeluju 2 velike skupine čimbenika, genetski i okolišni.

Genetska predispozicija za nastanak multiple skleroze najbolje se očituje u obiteljskim studijama. Nećaci i nećakinje oboljelih od multiple skleroze imaju 5-10 puta veći rizik od oboljevanja od opće populacije, braća i sestre 20-30 puta, dok jednojajčani blizanci imaju 200-300 puta veći rizik kod blizanaca u sjevernim područjima, međutim skoro dvostruko manju u području južne Europe (10). Dosad je povezanost s rizikom nastanka MS pokazana za skoro 60 gena od kojih se većina nalazi unutar ili blizu regija bitnih za imunološku funkciju, pogotovo T-staničnu. Većina njih je česta i relativno skromno pridonosi sklonosti za oboljevanje (11). Najranija i najveća povezanost s rizikom za razvijanje bolesti je utvrđena za gen HLA-DRB1*1501, a najizraženija je u populaciji stanovnika sjeverne Europe (6), dok su za neka druga područja utvrđeni geni koji nose veći rizik, npr. u Brazilu DQB1*0602 ili Sardinija DRB1*0301–DQA1*0501–DQB1*020 i DRB1*0405–DQA1*0501–DQB1*0301 haplotipovi. Neki varijante gena djeluju protektivno, kao HLA-A*02, a pogotovo A*02-C*05-B*12 haplotip (12).

Druga skupina su okolišni čimbenici. Velika geografska varijabilnost pojavnosti bolesti može se velikim dijelom prepisati upravo njima. Migracijske studije pokazuju da preseljenje iz regije manjeg rizika u regiju višeg rizika prije ili tijekom adolescencije rezultira povećanjem rizika za razvijanje multiple skleroze na razinu sličnu regiji visokog rizika u koju

su stigli. Međutim, isto to preseljenje nakon adolescencije ne rezultira tim istim povećanjem, već ostaje na razini sličnoj regiji iz koje su došli (6). Prisutan je i tkz. "majčinski faktor" izveden iz činjenice da polubraća i polusestre koji oboje imaju MS imaju dvostruko veću šansu da dijele majku nego oca (13). To ukazuje na mogući okolišni faktor, ali i moguće mitohondrijalno nasljeđivanje predisponirajućih čimbenika. Nijedno dosad nije definitivno utvrđeno. Osim toga, dvojajčani bliznaci, koji ne dijele genom, imaju veću šansu da oboje obole od multiple skleroze nego obična braća i sestre (14). Kao najvažniji okolišni čimbenici navode se deficit vitamina D i infekcija Epstein-Barr virusom (EBV). Više je argumenata u prilog deficitu vitamina D. Oboljeli od multiple skleroze najčešće se rađaju u svibnju, a najrjeđe u studenom na sjevernoj polutci, a obrnuto je na južnoj. Najveći dio trudnoće kod djece rođene u svibnju se odvija tijekom zimskih mjeseci dok je mala količina sunca i UV zračenja potrebnog za produkciju vitamina D u koži. U prilog ide i geografska raspodjela bolesti gdje najveću učestalost pokazuju regije svijeta s najmanjom izloženošću sunčevoj svjetlosti dok prema ekvatoru bolesti praktički nema. Istraživanje je pokazalo da u velikom dijelu svijeta postoji nedovoljna količina UV-B zračenja bar nekoliko mjeseci u godini. Dvije grupe iz sjevernih krajeva sjeverne polutke imaju zamjetno nizak rizik razvitka multiple skleroze, inuiti i eskimi u Sj. Americi i Laponci u Finskoj što se objašnjava visokom količinom vitamina D u ribi i sobovom mesu koji su im gotovo svakodnevna prehrana (6). VDRE, element vezan za promotorske regije mnogih gena, a koji aktivira VDR (vitamin D receptor), otkriven je u promotorskoj regiji HLA-DRB1*1501 gena (15). Deficit vitamina D povezan je i s drugim autoimunim bolestima kao što su diabetes mellitus tip 1, reumatoidni artritis i upalne bolesti crijeva, a veći rizik nosi za žene. EBV infekcija česta je infekcija i oko 90% opće populacije tijekom života je preboli. U slučajevima multiple skleroze s nastupom u odrasloj dobi protutijela na EBV pronađena su u gotovo 100% slučajeva (6). Vjeruje se da bi infekcija u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi, koja u razvijenim zemljama zbog viših higijenskih standarda sve češće nastupa umjesto u dječjoj dobi, bila okolišni čimbenik za nastanak multiple skleroze. Također, u jednom istraživanju je u 21 od 22 uzorka lezija uzetih na autopsiji u limfocitima B unutar lezija pronađen dokaz infekcije (16). Od ostalih infektivnih agensa spominje se *Chlamidia pneumoniae.* Povećana učestalost prisutnosti IgM protutijela na *C. pneumoniae* primjećena je u pedijatrijskoj populaciji s multiplom sklerozom, iako isti rezultat nije repliciran kod odraslih. Također je zamijećena povećana učestalost DNA *C. pneumoniae* u likvoru i povećana količina *C. pneumoniae* specifičnih imonokopleksa u

serumu pacijenata s multiplom sklerozom. Povećan unos masti prehranom jedan je od mogućih objašnjenja geografske raspodjele bolesti. Povećan unos masti u krajevima bliže polovima, a manji prema ekvatoru otprilike odgovara toj raspodjeli. Nekoliko studija koje su proučavale povezanost količine i vrste masti pokazale su povećan rizik oboljevanja kod pacijenata s velikim unosom masti, pogotovo životinjskog podrijetla. Međutim, nije definitivno dokazano da je sama mast odlučujući faktor, tj. nije isključen utjecaj drugih mogućih čimbenika smanjenja ili povećanja u prehrani i stilu života rizika kod pacijenata s "dobrom" i "lošom" prehranom (6). Pušenje je također pokazano kao jedan od rizičnih čimbenika. Prevalencija pušača među oboljelima od multiple skleroze je veća nego u općoj populaciji. Neke studije su uz to pokazale da je pušenje u ranoj dobi povezano s povećanim rizikom progresije i agresivnijeg kliničkog tijeka kod oboljelih od MS. Povezanost s bržim nastupom progresije pokazuje varijabilne rezultate i nije još dokazan kao rizični čimbenik (17). Premda se nastup bolesti u određenog broja pacijenata veže uz nekakav oblik fizičke i/ili psihičke traume, nedovoljno dokaza postoji o njihovoj pravoj etiološkoj povezanosti s bolesti i mala je vjerojatnost da imaju utjecaj na nastanak same bolesti, već najvjerojatnije u opisanim slučajevima služe samo kao okidač za njenu početnu kliničku manifestaciju (6).

### 1.3. Klinička slika i dijagnostika multiple skleroze

Prvi simptomi bolesti najčešće su optički neuritis, simptomi moždanog debla i/ili malog mozga ili inkopletni transverzalni mijelitis. Simptome multiple skleroze u pravilu možemo podijeliti u dvije skupine: sipmtomi ispada i paroksizmalni simptomi.

Simptomi ispada su pozitivni ili negativni neurološki poremećaji konstantnog, ne paroksizmalnog tijeka i trajanja. Optički neuritis javlja se kao prvi simptom u 20% bolesnika i u oko polovice tijekom bolesti. Može biti jednostran ili obostran, a karakteriziran je klasičnim trijasom: postupni gubitak vida, bol pri pokretu očne jabučice i poremećena percepcija boja (diskromatopsija). Sva tri simptoma ne moraju biti prisutna. Osjetni poremećaji se očituju parestezijama, disestezijama ili hipoestezijama, obično udova i lica. Motorički simptomi očituju se motoričkom slabošću udova po tipu oštećenja gornjeg motoneurona i s vremenom se uz slabost razvija spastičnost, pojačani miotatski refleksi i pojava paroloških refleksa. Kombinacija spastičnosti i slabosti udova s drugim poremećajima hoda uzrokuje karakteristični spastično-ataktični hod. Dvoslike su posljedica diskonjugacije pokreta očnih jabučica, najčešće kao posljedica intranuklearne oftalmoplegije. Bolest se često manifestira

znakovima inkompletnog transverzalnog mijelitisa uzrokovana lezijama u kralježničnoj moždini, osobito u stražnjim kolumnama. Ataksija i intencijski tremor posljedica su demijelinizacijskog oštećenja malog mozga i njegovih aferentnih i eferentih putova, kao i osjetnih putova u kralježničnoj moždini (osjetna ataksija). Vrtoglavijce u multiploj sklerozi obično traju nekoliko dana, a nerijetko su praćene nistagmusom, senzornim ispadima na licu ili unilateralnom gluhoćom. Disartrija nastaje kao posljedica spastičnosti, slabosti mišića jezika ili cerebelarnih oštećenja, a ovo potonje uzrokuje tkz. skandirajući govor. Disfagija nastaje obično u kasnijoj fazi bolesti, prvo sa zagrcavanjem tekućine. Faciopareza može biti centralnog ili perifernog tipa, ovisno o lokalizaciji plakova. Umor je vrlo čest i vrlo izražen simptom. Može se pojavljivati neovisno o fizičkom naprezanju i biti dio kliničke slike depresije, koja često prati oboljele od multiple skleroze, ili nesanice. Kognitivni poremećaji također su česti u oboljelih, nalaze se barem u blagom obliku kod 40-70% bolesnika. Očituju se kao poremećaj kratkotrajnog pamćenja, pozornosti i govornih funkcija, a često razvijaju i emocionalnu labilnost i depresiju. Poremećaj fizioloških funkcija pražnjenja čest je i obično vrlo neugodan simptom. Poremećaj kontrole mokrenja očituje se obično kao urgencija mokrenja, inkontinencija, polimikcija, nokturija ili retencija urina s otežanom inicijacijom mokrenja. Konstipacija je vrlo česta, a moguća je kasnije i fekalna inkontinencija. Seksualna disfunkcija je česta smetnja i često podcijenjeni faktor smanjenje kvalitete života. Javlja se u do 80% muškaraca i do 50-70% žena po nekim istraživanjima.

Paroksizmalni simptomi su obično pozitivni neurološki ispadi koji imaju nagli, kratki, paroksizmalni tijek. Uzrokovani su pojačanom mehanoreceptivnošću, ektopičkim izbijanjem ogoljenih neurona i efaptičkim provođenjem živčanih impulsa u lezijama oštećenim dijelovima središnjeg živčanog sustava. Najkarakterističniji je Lhermitteov znak koji karakteriziraju parestezije poput struje niz tijelo prilikom sagibanja glave. On upućuje na prisutnost demijelinizacijskih oštećenja u području vratne kralježnice. Miokimije se obično pojavljuju na m. orbicularis oculi, ali i na drugim mišićima lica. Hemifacijalni i fleksorni tonički spazmi mišića udova obično nastupaju naglo i mogu biti vrrlo bolni te ometati san jer se često javljaju noću. Izaziva ih pokretanje udova, hiperventilacija ili hladnoća. Trigeminalna neuralgija se nerijetko pojavljuje, a za razliku od klasičnog oblika obično se javlja u mlađih osoba, često obostrano, dugotrajno i lancirajućeg je karaktera (1, 18).

Karakteristično za multiplu sklerozu je akumulacija obično varijabilnih kombinacija ovih simptoma tijekom vremena. Njihova dugotrajna i trajna prisutnost znatno utječe na radnu

sposobnost i funkcionalnu aktivnost ovih bolesnika, uključujući onu svakodnevnu. Jedna od glavnih potreba i zadataka neurologa širom svijeta je omogućavanje kvantifikacije težine kliničke slike i funkcionalne nesposobnosti bolesnika kako u kliničke, tako i u istraživačke svrhe. Takva kvantifikacija omogućava dobro i jednoznačno istraživanje i razumijevanje kliničkog stanja pojedinog pacijenta, prirodnog kliničkog tijeka bolesti te djelotvornosti terapije. Danas se najčešće koristi modificirana EDSS (Expanded disability status scale) ljestvica prema Kurtzkeu (19). Ljestvica ima raspon od 0 (uredan neurološki status) do 10 (smrt kao posljedica multiple skleroze) s intervalima od pola boda između punih razina što je čini ljestvicom od ukupno 20 bodova. Njome se ocjenjuje neurološki status 7 glavnih funkcionalnih sustava (FS): vidni sustav, moždano deblo, piramidalni sustav, mali mozak, osjetni sustav, mokrenje/stolica, veliki mozak. (tablica 1.)

| | |
|---|---|
| 0 | Uredan neurološki pregled |
| 1 | Bez nesposobnosti, minimalni znakovi u jednom FS (npr 1 FS s ocjenom 1) |
| 1.5 | Bez nesposobnosti, minimalni znakovi poremećaja u više FS (više FS s ocjenom 1) |
| 2 | Minimalna nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 2, ostali 0 do 1) |
| 2.5 | Minimalna nesposobnost u dva FS (dva FS ocjena 2, ostali 0 do 1) |
| 3 | Umjerena nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 3, ostali 0 do 1) ili blaga nesposobnost u tri ili četiri FS (tri ili četiri FS ocjena 2, ostali 0 do 1) |
| 3.5 | Potpuno pokretan, ali umjerena nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 3) i dva FS ocjena 2; ili dva FS ocjena 2 (ostali 0 do 1) ili 5 FS ocjena 2 (ostali 0 do 1) |
| 4 | Potpuno pokretan bez pomoći, neovisan i aktivan otprilike 12h na dan unatoč razmjerno ozbiljnoj nesposobnosti (jedan FS ocjena 4, ostalo 0-1 ili kombinacija manjih nesposobnosti FS koja nadilazi prethodne razine); sposoban hodati 500 m bez pomoći ili odmora |
| 4.5 | Potpuno pokretan bez pomoći, neovisan i aktivan veći dio dana, može raditi cijeli radni dan, može imati određena ograničenja pune aktivnosti ili zahtijevati minimalnu pomoć. Ima razmjerno ozbiljnu nesposobnost (jedan FS ocjena 4, ostalo 0-1 ili kombinacija manjih nesposobnosti FS koja nadilazi prethodne razine); sposoban hodati 300 m bez pomoći ili odmora |
| 5 | Pokretan bez pomoći ili odmora 200 m; Nesposobnost dovoljno ozbiljna da ometa punu cjelodnevnu aktivnost (npr. cjelodnevni rad bez posebnih uvjeta); obično posljedica jednog FS ocjena 5 ili kombinacije manjih nesposobnosti koji nadilaze one u razini 4 |
| 5.5 | Pokretan bez pomoći ili odmora 100 m; Nesposobnost dovoljno ozbiljna da ograničava cjelodnevnu aktivnost; obično posljedica jednog FS ocjena 5 ili kombinacije manjih nesposobnosti koji nadilaze one u razini 4 |
| 6 | Povremena ili stalna jednostrana pomoć (štap, štaka, oslonac) potrebna za hodanje 100 m s odmorom ili bez njega |

| | |
|---|---|
| 6.5 | Konstantna obostrana pomoć (štapovi, štake, hodalica) potrebni za hodanje 20 m bez odmora |
| 7 | Nesposoban hodati dalje od 5 m, čak i uz pomoć; u osnovi vezan uz kolica, kreće se sam u standardnim kolicima i prebacuje se sam; aktivan u kolicima oko 12 h na dan |
| 7.5 | Nesposoban napraviti više od nekoliko koraka; vezan uz kolica, može zahtijevati pomoć pri prebacivanju; kreće se sam u kolicima, ali ne može izdržati cijeli dan, mogu biti potrebna motorizirana kolica |
| 8 | U osnovi vezan uz krevet, stolicu ili kolica, ali može biti izvan kreveta veći dio dana; sačuvana većina sposobnosti brige o sebi; uglavnom sposoban koristiti se rukama |
| 8.5 | U osnovi vezan uz krevet veći dio dana; sačuvan dio sposobnosti njege o sebi; djelomično se koristi rukama |
| 9 | Bespomoćan bolesnik vezan uz krevet; može komunicirati i jesti/gutati |
| 9.5 | Bespomoćan bolesnik vezan uz krevet; ne može učinkovito komunicirati ili jesti/gutati |
| 10 | Smrt kao posljedica multiple skleroze |

**Tablica 1.** Modificirana Kurtzkeova EDSS ljestvica za procjenu neurološke funkcije i nesposobnosti pacijenata oboljelih od multiple skleroze.

Dijagnoza multiple skleroze postavlja se na temelju kliničke slike kojom se postavlja sumnja na upalni demijelinizacijski proces u središnjem živčanom sustavu sumnjivom na multiplu sklerozu. Potrebno je zadovoljiti uvjete diseminacije u vremenu i prostoru što se može na temelju kliničkih nalaza (2 ili više napadaja s 2 ili više objektivno dokazana oštećenja), ali i uz pomoć parakliničkih metoda kao MRI, VEP i nalaz oligoklonalnih traka u likvoru. Danas se koriste modificirani McDonaldovi kriteriji iz 2010 (20).

### 1.4. Klinički tijek multiple skleroze

Klinički tijek multiple skleroze karakteriziran je dvama kliničkim pojavama - relapsima i progresijom. Relaps (napadaj, egzacerbacija) je klinička manifestacija akutnog, samoograničavajućeg fokalnog upalnog demijelinizacijskog procesa koji karakterizira pojava novog neurološkog simptoma, ponovno javljanje starog ili pogoršanje već postojećeg neurološkog simptoma. Razvija se u pravilu subakutno tijekom nekoliko sati ili dana i traje nekoliko dana do nekoliko tjedana (a najmanje 24-48h), a zatim dolazi do spontanog oporavka, u potpunosti ili djelomično, i nastupa remisija bolesti različito dugog trajanja. Da bi neki simptom bio smatran novim relapsom mora proći najmanje jedan mjesec od nastupa prethodnog relapsa. Simptomi koji nastanu ili se pogoršaju unutar tog vremena smatraju se

dijelom prethodnog relapsa. Neki simptomi bolesti su toliko prisutni i česti kod pacijenata s multiplom sklerozom, npr. umor, da se ne smatraju dokazom relapsa. Osim takvih simptoma među relapse ne ubrajamo i reverzibilne neurološke simptome nastali u pacijenata kao posljedica povišene tjelesne temperature (najčešće uslijed infekcije) ili inducirane velikim fizičkim naporom. Takvi simptomi uzrokovani su prolaznim blokom provođenja u demijeliziranim neuronima (Uhthoffov fenomen) i nazivaju se pseudorelapsi.

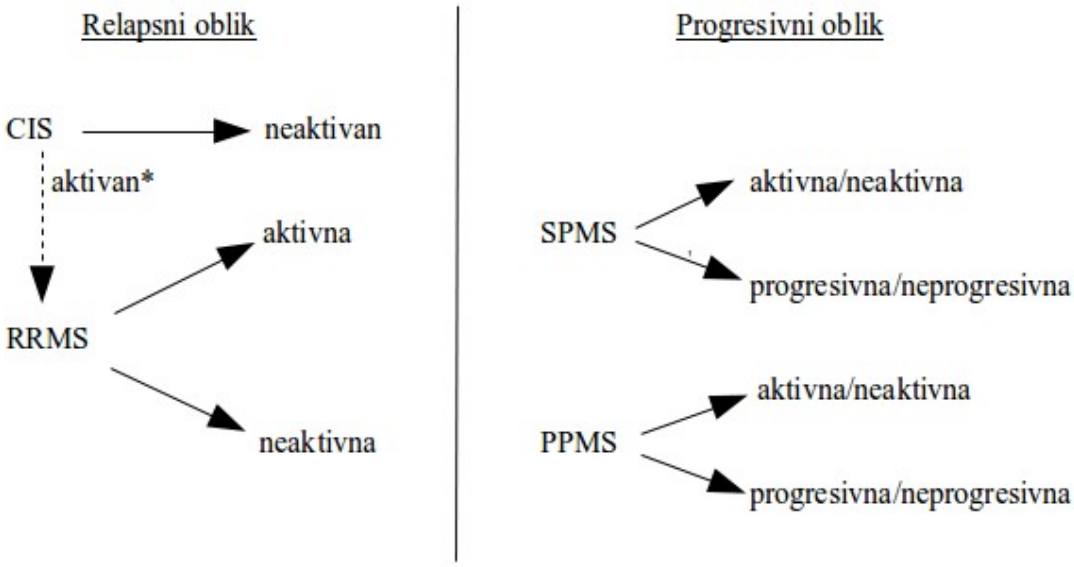
Progresija multiple skleroze klinički se očituje kao kontinuirano, relativno linearno propadanje neuroloških funkcija. Karakterizira ga postupna i dugotrajna pojava ireverzibilnih neuroloških deficita i nesposobnosti. Takva oštećenja se akumuliraju i glavni su čimbenik nastanka trajne nesposobnosti i smanjenja kvalitete života pacijenata. Za početak progresivne faze bolesti obično se uzima takva progresija simptoma koja traje bez remisija 6 ili 12 mjeseci i posljedično se u pravilu postavlja retrospektivno. Jednom započeta, progresija je obično kontinuirano i linearno progresivna i traje tijekom ostatka trajanja bolesti, iako su mogući povremeni platoi i privremena poboljšanja stanja, a dio pacijenata tijekom te faze može imati povremene relapse. Patofiziološka podloga je najvjerojatnije progresivna neurodegeneracija središnjeg živčanog sustava (1, 21).

U kliničkom tijeku multiple skleroze razlikujemo više različitih vrsta i faza. Prije postavljanja same dijagnoze klinički definitivne multiple skleroze postoje dva pojma koja označavaju fazu bolesti koja je sumnjiva na multiplu sklerozu, ali još uvijek ne zadovoljava McDonaldsove kriterije za dijagnozu. Klinički izolirani sindrom (CIS) je prva klinička prezentacija bolesti koja pokazuje znakove upalne demijelinizacije i sumnjiva je na multiplu sklerozu, ali ne zadovoljava kriterije diseminacije u vremenu. Dijagnostički kriteriji se mogu zadovoljiti drugom klinički očitom epizodom upalne demijelinizacije i dokazom barem 2 objektivna oštećenja ili dokazom diseminacije u vremenu i/ili prostoru na MRI. Radiološki izolirani sindrom (RIS) je pojam koji označava slučajan radiološki (MRI) nalaz upalne demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu uz odsustvo kliničkih znakova neurološkog oštećenja. Ovisno o lokalizaciji i morfologiji lezija ti nalazi mogu upućivati na ranu fazu multiple skleroze. Nalazak lezija visoko sugestivnih za demijelinizaciju nose visok rizik razvijanja kliničkih simptoma multiple skleroze u budućnosti (22). Lezije u kralježničnoj moždini, lezije koje se pojačavaju Gd kontrastom i pozitivni nalaz oligoklonalnih traka u likvoru pogotovo povećavaju rizik eventualne dijagnoze u budućnosti (23).

Kod klinički definitivne multiple skleroze (CDMS) razlikujemo 4 oblika kliničkog tijeka bolesti koja možemo podijeliti u 2 skupine: početno relapsni (RRMS i SPMS) i početno progresivni (PPMS i PRMS).

1. Relapsno-remitentni oblik (RRMS) je najčešći klinički oblik multiple skleroze i javlja se u oko 85% slučajeva. Karakteriziran je početkom bolesti s relapsima s potpunim ili nepotpunim oporavkom. Nepotpuni oporavak, tj. zaostajanje rezidualnih deficita (sekvela) moguće je nakon bilo kojeg relapsa bolesti i u pravilu su ireverzibilni i doprinose akumulaciji nesposobnosti pacijenata s multiplom sklerozom. Između relapsa nalaze se razdoblja remisije različite duljine bez novih pogoršanja simptoma.
2. Sekundarno progresivni oblik (SPMS) je karakteriziran kontinuiranom progresijom bolesti i simptoma nakon primarno relapsnog početka bolesti (RRMS). Smatra se prirodnim slijedom bolesti kod takvog tipa inicijalnog tijeka bolesti i s vremenom se dogodi kod većine oboljelih. Oko 40% bolesnika može imati poneke relapse tijekom SPMS.
3. Primarno progresivni oblik (PPMS) karakteriziran je progresijom već od početka bolesti. Mogući su povremeni platoi i blaža poboljšanja, ali nema relapsa.
4. Progresivno relapsni oblik (PRMS) također je, kao i PPMS, karakteriziran inicijalnom progresijom, ali javljaju se povremeni superponirajući relapsi bolesti. Kod ovog oblika, kao i kod PPMS epidemiološki je značajno da je smanjena predominantnost žena, a nastaje u kasnijoj životnoj dobi nego RRMS (21).

Međutim, najnoviji prijedlog *International Advisory Committee on Clinical Trials of MS* eliminira PRMS kao klinički fenotip, već uvodi podjelu na SPMS i PPMS klasificirane kao aktivne/neaktivne (prema prisutnosti kliničkih relapsa ili radioloških znakova aktivnosti bolesti unutar jedne godine) i progresivne/neprogresivne (prema prisutnosti kontinuiranog progresivnog neurološkog oštećenja tijekom jedne godine). Isto tako se RRMS klasificira kao aktivan/neaktivan (22). (Slika 1.)




**Slika 1.** Podjela kliničkih fenotipa multiple skleroze prema reviziji *International Advisory Committee on Clinical Trials of MS u 2013.* Aktivnost se određuje prema prisutnosti kliničkih relapsa i/ili znakova aktivnosti na MRI unutar jedne godine. Progrediranje se procjenjuje prema prisutnosti kontinuiranog progresivnog oštećenja na temelju kliničke procjene unutar jedne godine. Ako procjena nije moguća ocjenjuje se kao "neodređena".

* Ponovno javljanje kliničkog relapsa nakon CIS-a zadovoljava kriterij o diseminaciji u vremenu i klasificira se kao RRMS.

Glavni fokus ovog rada je na prijelazu iz RRMS u SPMS. Važnost te prekretnice u kliničkom tijeku oboljelih od multiple skleroze je višestruka. Velika većina oboljelih (~85%) ima početno relapsno-remitentni oblik kliničkog tijeka bolesti, a većina njih s vremenom prijeđe u SPMS. Ukupni broj pacijenata koji progrediraju ovisio je najviše o vremenu praćenja kohorte u višestrukim istraživanjima prirodnog kliničkog tijeka bolesti. Stopa konverzije iznosi ~2.5% godišnje s obično ravnomjernim nagibom, iako u pojedinim studijama je raspodjela neravnomjerna s većom stopom konverzije u ranijem tijeku bolesti, pogotovo prvih 10 godina, a zatim opada trajanjem bolesti. Vjerojatnost prijelaza raste proporcionalno s trajanjem bolesti (24). Ti podaci nam govore u prilog tome da je prijelaz iz RRMS u SPMS točka u kliničkom razvoju bolesti koju će doživjeti većna bolesnika s multiplom sklerozom. Nakon prijelaza u sekundarno progresivni oblik evolucija bolesti i akumulacija neuroloških oštećenja i nesposobnosti vrlo je slična među različitim progresivnim podtipova (PPMS), nije utjecana starošću na prijelazu, superponiranim relapsima niti nekim faktorima koji su prethodili prijelazu (25). Stopa akumulacije

nesposobnosti nakon prijelaza poprilično je konstantna. Glavni klinički prediktivni faktor za vrijeme potrebno za dosezanje određene razine nesposobnosti na EDSS ljestvici je vrijeme početka progresije. Stoga je jedan od glavnih kliničkih faktora za brže dosezanje različitih stupnjeva nesposobnosti kod ukupne populacije oboljelih od multiple skleroze progresija na početku bolesti, tj. PPMS. Kod oboljelih s početno relapsnim oblikom vrijeme potrebno za dosezanje različitih stupnjeva akumulirane nesposobnosti određeno je ponajviše upravo vremenom trajanja relapsno-remitentnog oblika bolesti do sekundarne progresije. Klinički rizični čimbenici za brži nastup su uglavnom vrlo slični i za jedan i za drugi događaj. Prije svega to je dob na početku bolesti. Bolesnici kojima je bolest nastupila u kasnijoj životnoj dobi imaju prosječno kraće vrijeme trajanja bolesti prije nastupa sekundarne progresije i akumulacije ireverzibilne nesposobnosti. To je ujedno najvažniji i najkonstantniji prediktivni faktor za raniji nastup sekundarne progresije (21, 26). Drugi klinički prediktivni faktori, koji prema svojem značaju variraju od istraživanja do istraživanja, uključuju muški spol, simptomi kao posljedica zahvaćanja kralježnične moždine (kao prvi simptom i kao kasnija prezentacija), nepotpuni oporavak od prvog relapsa, kraći interval između prva dva relapsa, veća učestalost relapsa u prvim godinama bolesti (2 ili 5) i viši EDSS ili više zahvaćenih funkcionalnih sustava u prvih 5 godina bolesti (27, 28).

Zbog svega toga ne čudi da je jedan od primarnih ciljeva imunomodulacijskog liječenja multiple skleroze upravo povećanje latencije između nastupa multiple skleroze i progresije bolesti. Njen učinak se ostvaruje i dobro je istražen i dokumentiran u relapsno-remitentnoj fazi bolesti i koristi se za smanjenje učestalosti relapsa, pobošljanje funkcionalnosti i kvalitete života pacijenata te moguće produljenje latencije sekundarne progresije. Jednom kad kod tih pacijenata nastupi sekundarna progresija, što se može dogoditi s ili bez davanja imunomodujacijskih lijekova, takav tip liječenja više nema značajan učinak i primjena velikog dijela lijekova postaje beskorisna i uzaludna. Stoga sekundarna progresija bolesnika s početno relapsnim oblikom bolesti ujedno predstavlja i kritičnu točku u smislu terapijskih mogućnosti za liječnika i pacijente, ali i psihološka barijera za oboljele jer su im nade u uspješno liječenje veoma smanjene i ne mogu očekivati učinak od lijekova koji su im u prošlosti pomagali ili su barem vjerovali da im pomažu. To može doprinositi osjećaju bespomoćnosti i depresiji oboljelih, kao i okretanju različitim terapijski nedokazanim alternativnim i homeopatskim preparatima kao posljednjoj nadi što nekad, osim bez učinka, može ujedno biti i opasno po bolesnikovo zdravlje.

### 1.5. Patogeneza i patofiziologija multiple skleroze

Multipla skleroza smatra se autoimunom bolešću središnjeg živčanog sustava posredovanom T-stanicama. Ta hipoteza svoju osnovu prije svega ima u uočenoj sličnosti između multiple skleroze i eksperimentalnog autoimunog encefalitisa (EAE) u životinja. EAE se inducira imuniziranjem životinja na proteine ili peptide podrijetlom iz mijelina, kao mijelin-bazični protein (MBP), proteolipidni protein (PLP), mijelin-oligodendrocitni glikoprotein (MOG) i mijelin-asocirani glikoprotein (MAG). Bolest je uglavnom pokretana mijelin-specifičnim CD4+ T-stanicama. Također, klinički tijek EAE može biti relapsno-remitentni i kronično progresivni patološki karakterizirani upalom i demijelinizacijom središnjeg živčanog sustava. Mijelin-specifične T-stanice pronađene su i perifernoj cirkulaciji te likvoru oboljelih od multiple skleroze. Iako se isto mogu naći i u cirkulaciji mnogih zdravih osoba, te T-stanice su aktiviranije i pokazuju memorijski fenotip, za razliku od mirujućeg naivnog fenotipa kod zdravih osoba. To aktivirano stanje mijelin-specifičnih T-stanica je povezano s pojačanom ekspresijom adhezijskih molekula što pojačava mogućnost upalnih stanica za prijelaz krvno-moždane barijere (KMB).

Mehanizam kojim se autoimuna reakcija pokreće, tj. što dovodi do početne aktivacije autoreaktivnih T-stanica nije još uvijek poznat. Jedna od teorija je molekularna mimikrija u kojoj se autoreaktivni T-limfociti aktiviraju zbog križne reaktivnosti između virusnih ili bakterijskih antigena s mijelin-specifičnim antigenima. Druga mogućnost je aktivacija T-stanica na periferiji oslobađanjem samih mijelinskih antigena u perifernu cirkulaciju i aktivacija autoreaktivnih T-limfocita njihovom prezentacijom u perifernim limfnim čvorovima. Činjenica da su mijelin-specifične T-stanice kod oboljelih od multiple skleroze aktiviraniji u periferiji kreirala je hipotezu da je prije u pitanju defektna imunoregulacija zbog zakazivanja centralnih tolerancijskih mehanizama nego povećano stvaranje samih autoreaktivnih T-stanica. Oštećenje oligodendrocita nastaje, smatra se, kao direktna posljedica primarnog upalnog procesa u središnjem živčanom sustavu (29). Međutim, studija Barnetta Prineasa iz 2004., u kojoj su analizirali nalaze obdukcije u bolesnika s multiplom sklerozom koji su umrli tijekom akutnog relapsa bolesti, pokazala je da bi početni korak uništenja mijelina mogla biti kaspazom posredovana apoptoza oligodendrocita koja zatim aktivira medijatore prirođene (mikrogliju) i stečene imunosti (T-limfocite). Primijećeno je oštećenje oligodendrocita u lezijama i prije nastanka upalnog infiltrata i fagocitoze mijelina od strane

mikroglije i makrofaga. Također, pronađeno je da lokalne antigen prezentirajuće stanice mogu obraditi antigene oštećenog mijelina i prijeći kroz KMB u perifernu cirkulaciju do perifernih limfnih čvorova u kojima mogu pokretati ili pojačavati autoimunu reakciju (30).

Prijelaz autoreaktivnih upalnih stanica preko KMB je uglavnom posredovan adhezijskim molekulama, kemokinima i matriks metaloprozeazama (MMP). Ključna adhezijska molekula koja posreduje u eksrtavazaciji upalnih stanica je α4β1 integrin (VLA-4) izražena na površini aktiviranih limfocita koja reagira s VCAM-1 adhezijskom molekulom na kapilarnim endotelnim stanicama središnjeg živčanog sustava. Važnost te interakcije dodatno je potvrđena učinkovitošću monoklonskog protutijela natalizumab koji blokira VLA-4. Kemokini izraženi na luminalnoj strani endotela vežu kemokinske receptore na cirkulirajućim leukocitima i potiču migraciju te određuju podpopulaciju leukocita koja prolazi KMB. MMP su proteolitčki enzimi koji su osim u oštećenju KMB uključeni i u demijelinizaciju, aktivaciju citokina te degeneraciju neurona. Povišena razina MMP-9 je konzistentno potvrđivana u perifernoj krvi te cerebrospinalnom likvoru kod oboljelih od multiple skleroze te je pokazano da te razine koreliraju s kliničkom i radiološkom aktivnošću bolesti.

Patohistološki, lezije u multiploj sklerozi su karakterizirane upalnim infiltratima koji se sastoje od aktiviranih T-limfocita, B-limfocita, plazma stanica i makrofaga. CD4+ T-limfociti nalaze se predominantno perivaskularno i u meningama, dok se CD8+ linfociti nalaze uglavnom u parenhimu lezija (31).

Unutar središnjeg živčanog sustava mijelin specifični CD4+ T-limfociti su reaktivirani od strane antigen prezentirajućih stanica, mikrogije i makrofaga. Oni na svojoj površini prezentiraju mijelinske autoantigene te jednom aktivirane oslobađaju citokine koji usmjeravaju imunološku reakciju prema različitim tipovima diferencijacije limfocita i upalne kaskade te povećavaju permeabilnost KMB i stimuliraju kemotaksiju novih upalnih stanica unutar središnjeg živčanog sustava. Kao što je rečeno, uloga CD4+ T-limfocita smatra se ključnom u patogenezi bolesti. Jedan od razloga je i mogućnost prenošenja EAE na zdrave životinje injiciranjem CD4+ T-stanica. Posebno se pažnja obraća na ulogu različitih podtipova CD4+ T-limfocita koji nastaju iz naivnih T-limfocita pod utjecajem specifične citokinske mikrookoline. Ravnoteža između različitih podtipova tih limfocita je mehanizam pokretanja i održavanj upalne reakcije. S jedne strane su pro-upalni Th1i Th17 naspram protuupalnih Th2 i regulatornih Treg limfocita. Diferencijacija u Th1 uzrokovan je djelovanjem proupalnih citokina poput IL-12 i INF-γ i aktiviraju makrofage koji svojim sekretornim i fagocitnim

funkcijama potiču upalu i eliminiraju intracelularne patogene. Th2 stanice luče protuupalne citokine poput IL-4, prebacuju težište reakcije na humoralni odgovor i usmjereni su prema ekstracelularnim antigenima. Disregulacija ravnoteže između te dvije populacije na srtanu Th1 stanica je odavno primijećena u imunopatogenezi multiple skleroze. Th17 stanice su posebna podgrupa pomoćničkih T-stanica. Nastaju pod utjecajem IL-23 kojeg luče antigen prezetirajuće stanice i sintetiziraju pro-upalne citokine IL-17A i IL-17F koji potiču upalnu kaskadu i dodatno povećavaju propusnost KMB. Pokazano je da se Th17 akumuliraju u mozgu oboljelih. Istraživanja u EAE su pokazala da je supresija Th17 stanica povezana sa smanjenjem težine bolesti. Omjer Th17 prema Th1 se čini kritičnom odrednicom upale u središnjem živčanom sustavu i visoki omjer je povezan s infiltracijom T-stanica i upalom moždanog parenhima. Povećana ekspresija IL-17 stanica je zabilježena u krvi, likvoru i moždanom tkivu oboljelih, a prisutnost Th17 stanica u likvoru pacijenata s MS je značajno viša u vrijeme relapsa nego tijekom remisije. Zbog toga mnogi znanstvenici smatraju da imaju centralnu ulogu u imunopatogenezi bolesti i cilj su nekih oblika imunomodulacijskog liječenja (fingolimod). Regulatorne T-stanice (Treg) se smatraju također važnima u patogenezi. Kod oboljelih od multiple skleroze pokazan je *in vitro* defekt mogućnosti supresije autoreaktivnih T-limfocita kod pacijenata s RRMS, ali ne i u onih sa SPMS. Također, uloga Treg u samom mozgu je dvojbena. Zapravo, Treg nisu ni detektirane u moždanom tkivu oboljelih što može upućivati na manjak Treg posredovane supresije ili defekt u migraciji ili preživljenju tih stanica u središnjem živčanom sustavu (29, 31).

Za ulogu CD8+ limfocita u imunopatogenezi ima više pokazatelja. Kao i za CD4+ pokazano je da prijenos mijelin specifičnih CD8+ u zdravih eksperimentalnih životinja može izazvati nastanak EAE. Ima ih u obilju u upalnom infiltratu u MS lezijama, a u nekim istraživanjima su čak brojniji od CD4+ stanica. Klonalno se dijele i mogu perzistirati unutar središnjeg živčanog sustava godinama te povećavaju krvožilnu permeabilnost u mozgu. Pokazano je da oštećuju oligodendrocite te mogu direktno napraviti transekciju neurona, a njihov broj u lezijama korelira s aksonalnim oštećenjem. To pokazuje da, osim u demijelinizaciji vjerojatno igraju direktnu ulogu i u aksonalnom oštećenju i neurodegeneraciji.

Humoralna imunost posredovana B-limfocitima sve više nalazi svoje mjesto u imunopatogenezi. Izolirane su iz MS lezija i klonalno su proliferirane. Postoji konstantna intratekalna sinteza oligoklonalnih imunoglobulina u likvoru oboljelih tako da je njihovo postojanje koje se dokazuje oligoklonalnim trakama jedan od parakliničkih testova za

dijagnosticiranje bolesti. Mogu također svojom sintezom protutijela na oligodendrocite direktno sudjelovati u demijelinizaciji. Prisutnost agregata B-stanica s germinativnim centrima koji nalikuju folikulima u meningama oboljelih u progresivnoj fazi bolesti ukazuje na održavanje proliferacije, maturacije i diferencijacije u plazma stanice lokalno u središnjem živčanom sustavui nedvojbeno utječu na patogenetski proces. B-limfociti su također cilj nekih imunomodulacijskih lijekova, poput anti-CD20 monoklonskog protutijela rituksimab koji smanjuje antigensku prezentaciju i oslobađanje citokina od strane B-limfocita (29, 31).

Posljedice opisanog upalnog procesa u središnjem živčanom sustavu su oštećenje oligodendrocita, demijelinizacija, remijelinizacija koja duguročno nije adekvatna da nadoknadi oštećenje mijelina, glijalna skleroza, transekcija aksona, neurodegeneracija i atrofija mozga. Oštećenje oligodendrocita i posljedična demijelinizacija uzrokuje usporenje i konačno blok provođenja u zahvaćenim aksonima neurona zbog gubitka brzog, saltatornog načina provođenja živčanog impulsa. Zbog tog bloka nastaju adaptivne promjene na aksolemi gdje nakon 2-3 tjedna preraspodjelom ionskih kanala preko membrane ogoljenih dijelova aksona dolazi do postupnog obnavljanja provodljivosti preko demijeliziranog segmenta. Nekad blok unatoč tomu može perzistirati zbog velikog promjera aksona, velike duljine demijelinizacije, odsutnosti glijalnog pokrivanja i/ili prisutnosti veće količini štetnih faktora poput NO. Ovisno o karakteristikama destrukcije mijelina, patologiji oligodendrocita i prisutnosti upalnih stanica razlikujemo 4 osnovna tipa demijelinizacije (1). Demijelinizacija i posljedične adaptivne promjene su patofiziološka osnova kliničkih relapsa bolesti i postupnog prijelaza u remisiju. Zaostajanje bloka provođenja očituje se kao zaostajanje neuroloških sekveli nakon relapsa. Demijelinizirani aksoni mogu postati ekscitabilniji i generirati ektopične impulse na mjestu demijelinizacije što uzrokuje pozitivne simptome ispada i paroksizmalne simptome bolesti kao toničke grčeve, bolnost, parestezije itd. Također, ti aksoni mogu postati aktivni kao reakcija na mehaničku deformaciju (Lhermitteov znak), a moguće je i efaptičko provođenje impulsa, tj. prijelaz impulsa s jednog na drugi susjedni ogoljeni neuron što uzrokuje uglavnom kratkotrajnu aktivaciju tih neurona i neurološke simptome. Posljedica kronične demijelinizacije su razne strukturne promjene na neuronima. Dolazi do promjene strukture neurofilamenata i aksonalnih citoskeletnih proteina, a aksoni postaju deblji na mjestu demijelinizacije. Nastaje promjena proteina, strukture i podtipova $Na^+$ kanala na paranodalnim spojevima i jukstaparanodalnoj regiji aksona. Voltažni $Na^+$ se raspoređuju duž ogoljene internodalne aksoleme i nastaju agregati 3 puta veći od onih oko

plakova. Aksonalni proteini normalno izraženi paranodalno i jukstaparanodalno postaju difuzno distribuirani duž demijelizirane internodalne regije ili povećani (32).

Za aksonalno oštećenje i neurodegeneraciju se dugo vremena smatralo da nastaje tek u kasnijem razdoblju bolesti, nakon različitog perioda faza demijelinizacije, i da predstavlja odvojenu patofiziološku i kliničku fazu. Novija istraživanja pokazuju da je transekcija aksona prisutna patohistološki i klinički već od samih početaka bolesti, čak i na njenoj prvoj prezentaciji. Patohistološka analiza i MRI spektroskopija pokazuju difuzni aksonalni gubitak i u bijeloj tvari koja se inače čini nezahvaćena na kontrolnoj slikovnoj dijagnostici (33, 34). Neurodegeneracija je podloga ireverzibilnog, progresivnog neurološkog oštećenja koji se klinički očituje kao kronična, progresivna faza bolesti. Iako je prisutna već od početka bolesti i sudjeluje u neurološkim oštećenjima, zbog velike plastičnosti i funkcionalne rezerve središnjeg živčanog sustava prve kliničke prezentacije najčešće su reverzibilne, barem djelomično. Jednom kad se dugotrajnim napretkom i progresijom neurodegeneracije ta plastičnost i funkcionalana rezerva iscrpe daljnje oštećenje aksona vode u kontinuirani i ireverzibilni gubitak neuroloških funkcija, tj. u sekundarnu progresiju (34).

### 1.6. Liječenje multiple skleroze

Liječenje multiple skleroze možemo podijeliti u 3 skupine. Prvo je liječenje relapsa, drugo je simptomatsko liječenje, a treće je imunomodulacijsko liječenje kojim se pokušava utjecati na klinički tijek bolesti.

Tijekom relapsa bolesti koriste se kortikosteroidi u visokim dozama. To je liječenje učinkovito i racionalno samo u relapsima bolesti. Primjenjuju se visoke doze kortikosteroida intravenski obično 3-5 dana.

Simptomatsko liječenje usmjereno je na ublažavanje simptoma koji prate neurološke poremećaje kao spastičnost, otežan hod, dekubitusi, bol, poremećaj govora i gutanja, poremećaji potencije te poremećaji raspoloženja i kognitivnih funkcija (1).

Imunomodulacijsko liječenje provodi se u cilju utjecanja na klinički tijek bolesti mijenjajući imunološki odgovor unutar središnjeg živčanog sustava. Cilj je smanjenje aktivnosti upale, težine i broja relapsa i produljenje latencije do sekundarne progresije bolesti. Među te lijekove svrstavamo interferon beta, glatiramer acetat, fingolimod, alantuzumab, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, dimetilfumarat te i lijekovi koji su još uvijek u fazama ispitivanja.

Interferon beta (INF-β 1a/1b) je među prvim otkrivenim i primijenjenim imunomodulacijskim lijekovima. Ne prelazi krvno-moždanu barijeru, a svoj učinak ostvaruje djelujući na periferne stanice imunološkog sustava. Regulira aktivaciju i proliferaciju T-stanica, potiče fenotipski pomak s Th1 prema Th2, inhibira sekreciju citokina iz T-limfocita i stvaranje MMP-9 te tako smanjuje propusnot KMB. Također potiče sekreciju neurotrofičnih faktora i apoptozu autoreaktivnih T-limfocita (35). Glatiramer acetat je mješavina sintetskih peptida koja oponaša mijelinske proteine koji pokreću autoimuni odgovor u multiploj sklerozi. Kao i interferon, ne prolazi KMB i svoj učinak ostvaruje primarno u perifernom dijelu imunološkog sustava. Potiče fenotipski pomak s Th1 na Th2 stanice koje zatim migriraju su središnji živčani sustav i luče protuupalne citokine te neurotrofični faktor BDNF (36). Oba lijeka imaju približno jednak klinički učinak i smatraju se dobrim izborom za prvu liniju liječenja. Imaju dokazani povoljan učinak na tijek bolesti. Smanjuju učestalost i produljuju vrijeme prijelaza CIS u klinički definitivnu multiplu sklerozu te smanjuju učestalost relapsa u relapsno-remitentnoj fazi bolesti. Međutim, učinak na dugotrajni ishod bolesti nije jasan. Varijabilni su rezultati učinka na produljenje vremena do prijelaza u sekundarnu progresiju, velik dio studija ukazuje na povoljan učinak, no dio njih ne nalazi statistički značajnu djelotvornost na odgodu progresije bolesti (37, 38). Nije pronađen značajan povoljan učinak na odgađanje dugotrajne akumulacije nesposobnosti u kasnijim fazama bolesti. Moguće nuspojave INF-β su lokalne reakcije na mjestu uboda, sindrom nalik na gripu, depresija, povišenje jetrenih enzima, trombocitopenija i leukopenija. Nuspojave glatiramer acetata su lokalne reakcije na mjestu uboda, alergijske reakcije, palpitacije, promjene u krvnoj slici i porast koncentracije jetrenih enzima.

U Hrvatskoj kriteriji za započinjanje imunomodulacijske terapije INF-β i glatiramer acetatom su:

1. Definitivna dijagnoza RRMS
2. Početak bolesti u dobi do 55 godina starosti
3. Trajanje bolesti barem 1 godinu,
4. najmanje 2 liječena relapsa u 2 godine prije početka liječenja
5. EDSS $\leq 4$
6. Odsutnost trudnoće
7. Odsutnost psihičkih poremećaja (samo za INF-β)

Fingolimod je prvi imunomodulacijski lijek odobren za oralnu primjenu. On je antagonist sfingozin-1-fosfatnog receptora (S1P1R). S1P1R igra važnu ulogu u cirkulaciji limfocita kroz limfne čvorove koje je potrebno za prezentaciju autoantigena i održavanje aktivacije autoimunih limfocita. Da bi limfociti izašli iz limfnih čvorova potreban je poseban signal koji se dobija aktivacijom S1P1R. Djelovanjem fingolimoda takvi limfociti ostaju "zatočeni" u limfnim čvorovima. U placebo-kontroliranim pokusima pokazao je smanjenje učestalosti relapsa i proporcije pacijenata s progresijom nesposobnosti (39). U usporednim istraživanjima pokazao se učinkovitijim od INF-β, ali postoje mogući teški neželjeni učinci, kao makularni edem, herpetične infekcije, hepatotoksičnost, bradikardija i razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (40). Zbog toga liječenje fingolimodom treba dobro promisliti i provesti samo kad se zaključi da su dobiti od terapije veći od mogućih ozbiljnih rizika.

Kriteriji za početak liječenja fingolimodom su:

1. Visoko aktivna RRMS s fazama relapsa i remisije u monoterapiji
2. Aktivna bolest unatoč liječenju jednim od lijekova: INF-β, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat (>4 nove T2 lezije na MR nakon godinu dana ili ≥ 2 relapsa)
3. Liječenje najmanje 12 mjeseci berem jednim od lijekova: INF-β, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat (ispunjeni kriteriji za prekid navedene terapije)
4. EDSS ≤ 6
5. Odsutnost trudnoće

Natalizumab i alemtuzumab su monoklonska protutijela koja se koriste u liječenju bolesti. Natalizumab se veže za adhezijsku molekulu α4β1 integrin na površini limfocita te tako onemugućava njihov prijelaz preko KMB i dolazak na mjesto upale u središnjem živčanom sustavu. Osim toga, lijek može smanjivati upalnu aktivnost stanica nakon što su prešle KMB. Alemtuzumab se veže za molekulu CD52 na limfocitima i monocitima što smanjuje njihovu aktivaciju i migraciju na mjesto upale. Relativno je novi lijek, a prvi rezultati pokazuju učinkovitost na smanjenje učestalosti relapsa i usporavanje progresije nesposobnosti u usporedbni s INF-β. Međutim, također ima ozbiljne moguće nuspojave, kao infekcije, poremećaj rada štitnjače te idiopatska trombocitopenična purpura (41).

Kriteriji za početak liječenja alemtuzumabom su:

1. Definitivna dijagnoza RRMS kod odraslih bolesnika
2. Aktivna bolest unatoč liječenju jednim od lijekova: INF-β, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat
3. Ispunjeni kriteriji za prekid terapije s prethodno navedenim lijekovima
4. EDSS ≤ 6
5. Odsutnost trudnoće

Mitoksantron je antineoplastični agens koji inhibira topoizomerazu II što ometa sintezu i popravak DNK. Inhibira funkciju T i B limfocita, makrofaga i antigen prezentirajućih stanica. Zbog agresivnog djelovanja koristi se uglavnom u agresivnom liječenju refraktorne multiple skleroze. Osim u RRMS pokazao je učinak i u progresivnim fazama bolesti (SPMS, PPMS) smanjenjem učestalosti relapsa i usporenjem progresije neurološke nesposobnosti do viših razina EDSS. Važne moguće nuspojave su kardiomiopatija i akutna leukemija (42).

# 2. Cilj istraživanja

Progresija početno relapsnog oblika multiple skleroze u sekundarno progresivni oblik ključna je prekretnica u kliničkom tijeku bolesti, akumulaciji invalidnosti, te terapijskom pristupu kod bolesnika s tim oblikom bolesti. Cilj ovog rada je utvrditi osnovne epidemiološke karakteristike, podatke o kliničkom tijeku i liječenju te stupnju nesposobnosti oboljelih na prijelazu u sekundarno progresivnu fazi bolesti bolesnika liječenih u Klinici za neurologiju KBC Split i njihova analiza u kontekstu otprije poznatih rezultata i zaključaka svjetskih istraživanja o epidemiologiji, kliničkom tijeku i progresiji bolesti. Imunomodulacijsko liječenje može mijenjati klinički tijek bolesti i utjecati na nastup progresije, stoga poseban značaj ima skupina bolesnika koja tijekom svoje relapsno-remitentne faze nije primala nijedan oblik medicinski odobrene imunomodulacijske terapije kao reprezentativni uzorak za prirodni tijek bolesti.

# 3. Materijali i metode

U istraživanju smo se koristili medicinskom dokumentacijom kartoteke Klinike za neurologiju KBC Split i Registrom bolesnika liječenih beta-interferonom i glatiramer acetatom u Klinici za neurologiju KBC Split.

Kriteriji za uvrštenje pacijenata su bili:

1. Postavljena dijagnoza relapsno-remitentnog oblika multiple skleroze.
2. Hospitalizacija na Klinici na neurologiju KBC split u razdoblju 2007.-2014.
3. Tijekom hospitalizacije ili daljnjim praćenjem je utvrđena progresija bolesti u sekundarno progresivni oblik multiple skleroze tj. ireverzibilno progresivno oštećenje neuroloških funkcija u trajanju od najmanje 6 mjeseci.

Uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju retrospektivno su određeni glavni ulazni podaci: starost na početku bolesti, vrijeme trajanja bolesti prije prijelaza u sekundarno progresivni oblik, starost pacijenata pri prelasku u SPMS, EDSS rezultat pacijenata kod prijelaza te oblik i trajanje imunomodulacijskog liječenja ako je ono provedeno.

Primarna mjera ishoda bila je trajanje bolesti do prijelaza u sekundarnu progresiju analizirana u ukupnom uzorku, uzorku pacijenata liječenih i neliječenih imunomodulacijskom terapijom, po spolu i prema starosti na početku bolesti. Kao mjera prirodnog tijeka bolesti uzeta je vrijednost dobivena od pacijenata koji nisu primali imunomodulacijsko liječenje.

Ostale mjere ishoda su:

- Način i trajanje imunomodulacijskog liječenja
- Starost na početku bolesti (ukupni uzorak, prema spolu i liječenju)
- Starost na prijelazu u sekundarnu progresiju (ukupni uzorak, neliječeni, usporedba prema spolu i liječenju imunomodulacijskom terapijom)
- EDSS rezultat na prijelazu u sekundarnu progresiju (ukupni uzorak, neliječeni, usporedba prema dobi početka bolesti, spolu i liječenju imunomodulacijskom terapijom)

Podaci su uneseni u bazu podataka upotrebom programa LibreOffice Calc (The Document Foundation, Berlin, Njemačka), a statistička analiza provedena je pomoću programa Medcalc 15.4. (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

# 4. Rezultati

Kriterij uvrštenja zadovoljilo je 69 pacijenata. Od toga je 22 muškarca (31.9%) i 47 žena (68.1%), omjer žene:muškarci je stoga 2.1:1. 29 pacijenata (42%) je primalo neki oblik imunomodulacijskog liječenja, od toga 9 muškaraca (31%) i 20 žena (69%). Ostatak od 40 pacijenata (58%) nije primalo nijedan oblik imunomodulacijskog liječenja, od toga je 13 muškaraca (32.5%) i 27 žena (67.5%). Svi pacijenti su tijekom relapsa bolesti i hospitalizacije primali kortikosteroidnu terapiju.

Ukupno je 6 imunomodulacijskih lijekova korišteno u terapiji uvrštenih pacijenata, to su INF-β, glatiramer acetat, mitoksantron, alemtuzumab, fingolimod i azatioprin. Najčešće korišteni imunomodulacijski lijek bio je INF-β [28 (96.6%)], zatim glatiramer acetat [5 (17.2%)], fingolimod [2 (6.9%)], mitoksantron [1 (3.4%)], alemtuzumab [1 (3.4%)] pa azatioprin [1 (3.4%]. 19 (65.5%) pacijenata liječenih imunomodulacijskim lijekovima primalo je samo INF- β, 5 (17.2%) pacijenata je primalo INF- β i glatiramer acetat, 1 (3.4%) pacijent je primao INF- β i fingolimod, 1 (3.4%) pacijent je primao INF- β i mitoksantron, 1 (3.4%) pacijent je primao INF- β i azatioprin, 1 (3.4%) pacijent je primao samo fingolimod i 1 (3.4%) pacijent je liječen samo alemtuzumabom.

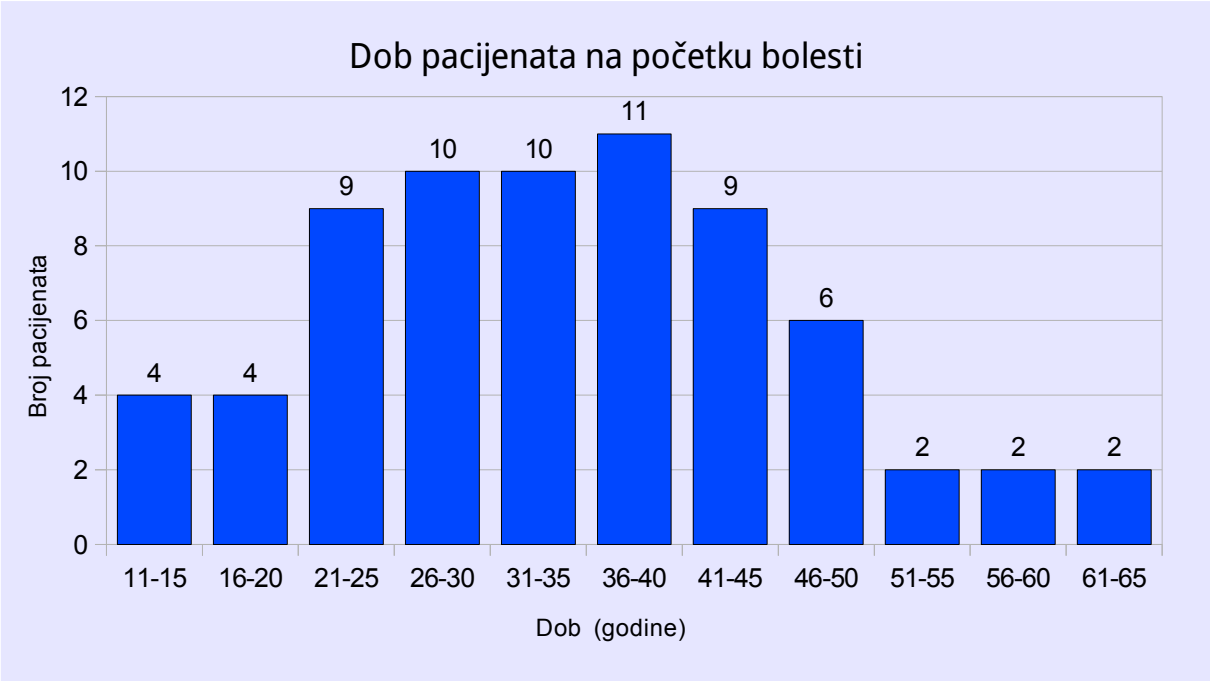
Medijan trajanja imunomodulacijskog liječenja kod liječenih pacijenata bio je 3 (0.5-12) godine. (Tablica 2.)

| Trajanje liječenja | N (%) |
|---|---|
| ≤ 1 g | 9 (31) |
| 1-2 g | 4 (13.8) |
| 2-5 g | 10 (34.5) |
| ≥ 5 g | 6 (20.7) |

**Tablica 2.** Trajanje imunomodulacijskog liječenja prije prijelaza u SPMS kod pacijenata s multiplom sklerozom liječenih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007.-2014.

### 4.1. Starost pacijenata na početku bolesti

Prosjek starosti pacijenata na početku njihove bolesti iznosi 34.7 (SD 11.9) godina. Najmanja dob na početku bolesti bila je 12 godina, a najveća 63 godine. Raspodjela pacijenata po dobi u petogodišnjim intervalima pokazuje najveću učestalost početka bolesti među uključenim pacijentima u 3. i 4. desetljeću. Kod 49 (71%) pacijenata bolest je počela između 21 i 50 godina života. (Slika 2.)




**Slika 2.** Starost pacijenata na početku bolesti, a koji su prešli u SPMS u (n = 69) hospitaliziranih bolesnika na Klinici za neurologiju KBC Split od 2007.-2014.

Analiza starosti na početku bolesti između spolova u cijelom uzorku pokazala je veću prosječnu starost na početku bolesti kod muškaraca za 5.8 godina (p = 0.056). (tablica 3.) Pacijenti koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom bili su prosječno 7.5 godina stariji od skupine pacijenata koja je primala imunomodulacijsku terapiju u relapsno-remitentnoj fazi bolesti.

### 4.2. Trajanje bolesti do prijelaza u SPMS

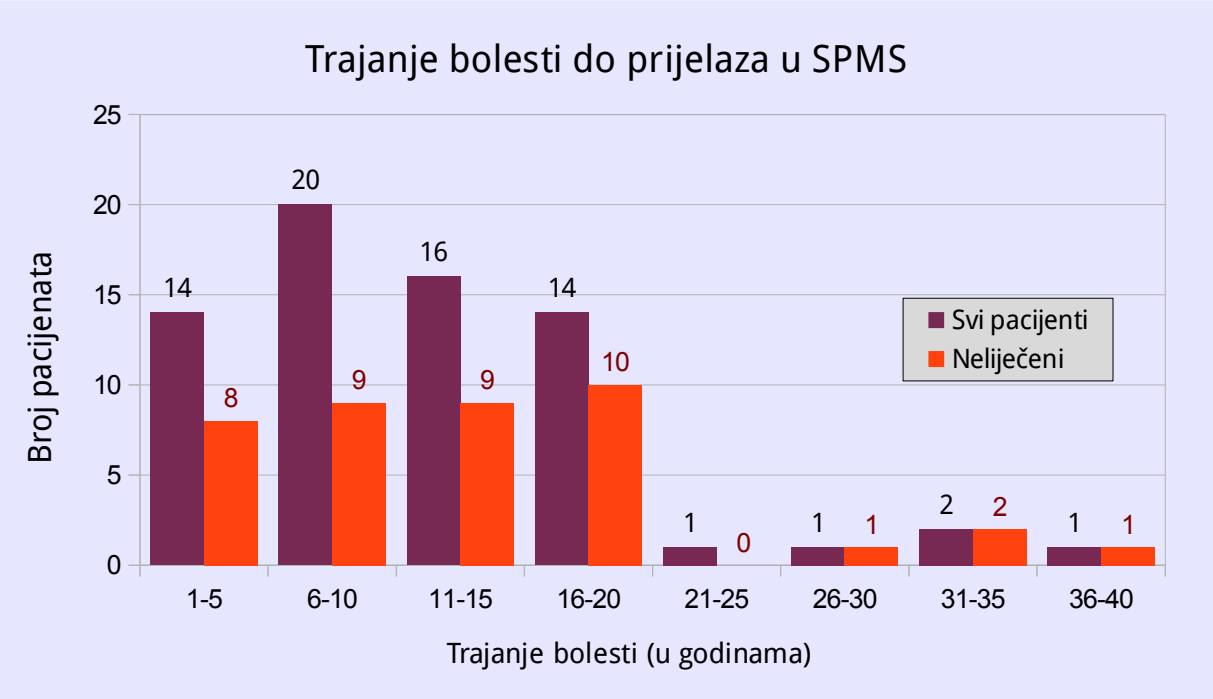
Medijan trajanja bolesti od prvih poznatih simptoma do utvrđenog prijelaza u sekundarno progresivni oblik u cijelom uzorku iznosi 11 godina, 25 % pacijenata u SPMS je prešla unutar 6 godina, a 75% unutar 16 godina. Najkraće vrijeme trajanja bilo je 2 godine, a najdulje 37 godina.

Medijan trajanja bolesti u uzorku pacijenata koji tijekom relapsno-remitentnog tijeka bolesti nisu liječeni imunomodulacijsko terapijom bio je 11,5 godina (25% - 6, 75% - 18). Raspon vremena trajanja je bio 2-37 godina. Raspodjela pacijenata prema vremenu trajanja bolesti nalazi se na *slici 3.*

Analizirao sam podatke trajanja bolesti između spolova. Analiza unutar cijelog uzorka,

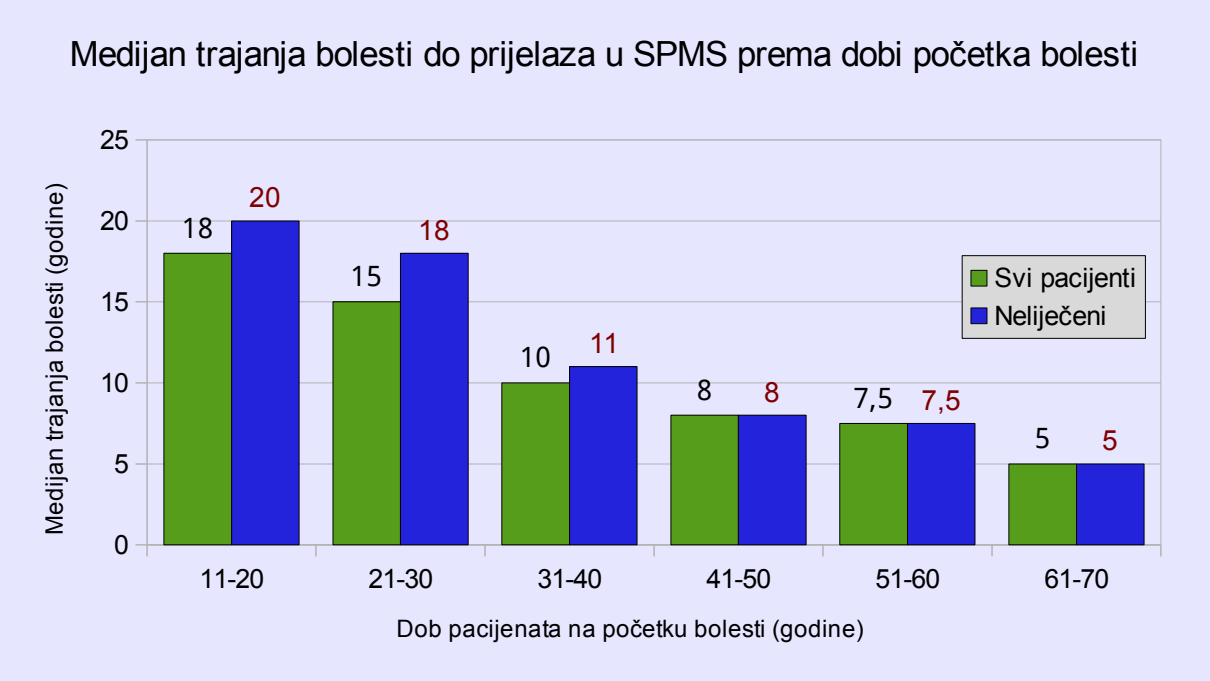
i liječenih i neliječenih pacijenata, pokazala je da je medijan trajanja bolesti do sekundarne progresije kod muškaraca bio 4 godine kraći ($p = 0.053$). Analiza trajanja samo među neliječnim pacijentima ($n = 40$) kojima tijek bolesti tijekom relapsno-remitentne faze bolesti nije nimalo utjecan danas prihvaćenim imunomodulacijskim lijekovima pokazala je da je medijan trajanja bolesti do sekundarne progresije među muškim pacijentima bio za 8 godina kraći ($p < 0.05$). (Tablica 3.)

Nije pronađena statistički značajna razlika među medijanima trajanja bolesti do progresije među skupinama pacijenata liječenih i neliječenih imunomodulacijskom terapijom za vrijeme relapsno-remitentnog kliničkog tijeka bolesti. (tablica 4.)




**Slika 3.** Trajanje bolesti od prvih simptoma do sekundarne progresije kod bolesnika hospitaliziranih na Klinici na neurologiju KBC Split 2007. - 2013.

Medijan trajanja bolesti do prijelaza u godinama također sam analizirao u ovisnosti o dobi na početku bolesti (slika 4.). Najduže trajanje bolesti do sekundarne progresije imali su oni u kojih je bolest počela unutar prva 3 desetljeća života 20 i 18. Već kod bolesnika u 4. desetljeću života medijan trajanja bolesti je opao na polovicu vrijednosti, a kod bolesnika s najkasnijim početkom, iza 60 godina, bolesti medijan vremena do sekundarne progresije je pao na četvrtinu. ($p < 0.05$)



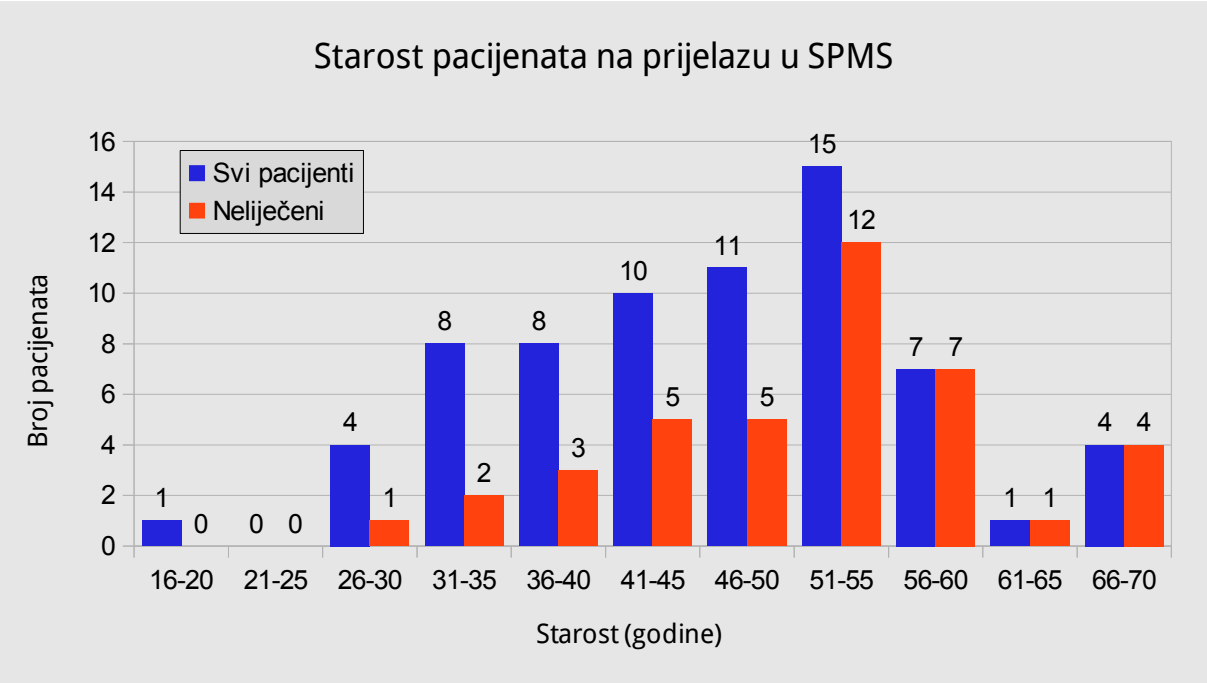

**Slika 4.** Medijan trajanja bolesti do prijelaza u SPMS kod bolesnika hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007. - 2013. raspoređenih prema dobi pacijenata na početku bolesti (10-godišnji interval)

### 4.3. Starost pacijenata na prijelazu u SPMS

Prosjek starosti na prijelazu u SPMS u uzorku svih pacijenata u sekundarnoj progresiji bio je 46.5 (SD 10.6) godina. Najmlađi pacijent na prijelazu u SPMS imao je 19 godina, a najstariji 70 godina. U uzorku pacijenata koji za vrijeme RRMS nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom prosjek starosti je bio 51 (SD 9.5) godina. Raspon starosti u neliječenih pacijenata bio je 29-70 godina. (Slika 5.)

Nije pronađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata na prijelazu u SPMS između spolova ni u ukupnom uzorku ni u uzorku samo pacijenata koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom. (Tablica 3.)

Analiza pacijenata na osnovu liječenja imunomodulacijskom terapijom ukazala je da su pacijenti koji nisu liječeni tim tipom terapije bili 10.6 godina stariji od liječenih pacijenata na prijelazu u sekundarnu progresiju. (Tablica 4.)




**Slika 5.** Starost pacijenata na prijelazu u SPMS kod pacijenata hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007. - 2013.

**Tablica 3.** Usporedba značajki među spolovima na prijelazu u SPMS kod bolesnika liječenih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007. -2013.

| | ukupno | | | neliječeni | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | muškarci | žene | | muškarci | žene | |
| Starost na početku bolesti* | 38,6 (13,0) | 32,8 (10,9) | p = 0,056† | 44,5 (12,4) | 34,6 (11,6) | p < 0,05† |
| Trajanje bolesti do prijelaza# | 8 (2-20) | 12 (3-37) | p = 0,053§ | 7 (2-18) | 15 (3-37) | p < 0,05§ |
| Starost pri prijelazu* | 47,7 (11,7) | 46,1 (10,5) | p = 0,58† | 53,3 (10,9) | 49,9 (8,8) | p = 0.29† |
| EDSS pri prijelazu# | 4 (3-7,5) | 5 (2-8,5) | p = 0,28§ | 4 (3-6) | 4,5 (2-7) | p = 0,59§ |

* Izraženo kao aritmetička sredina (standardna devijacija) u godinama

# Izraženo kao medijan (raspon) u godinama

† Studentov t-test

§ Mann-Whitney test

### 4.4. EDSS rezultat na prijelazu u SPMS

EDSS je mjera ukupnog neurološkog oštećenja i nesposobnosti bolesnika. Unutar cijelog uzorka medijan (raspon) EDSS rezultata bio je 4.5 (2 - 8.5). Najčešći EDSS bio je 4 [20 (29%)], zatim 5 [18 (26.1%)], 4.5 [7 (10.1%)], 6 [7 (10.1%)], 3.5 [3 (4.3%)], 6.5 [3

(4.3%)], 5.5 [2 (2.9%)], 8.5 [2 (2.9%)] te 2, 7 i 7.5 po 1 (1.5%). Medijan (raspon) EDSS među pacijentima koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom bio je također 4,5 (2-7). Nije bilo statistički značajne razlike u EDSS na prijelazu u SPMS između spolova. (Tablica 3.) Između pacijenata liječenih i koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom također nije pronađena nije pronađena značajna razlika u EDSS na prijelazu u sekundarnu progresiju, (Tablica 4.) kao ni među skupinama po dobi početka bolesti (p = 0.19). (Slika 6.)

**Tablica 4.** Usporedba značajki između pacijenata liječenih i neliječenih imunomodulacijskom terapijom na prijelazu u SPMS kod bolesnika liječenih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007. - 2013.

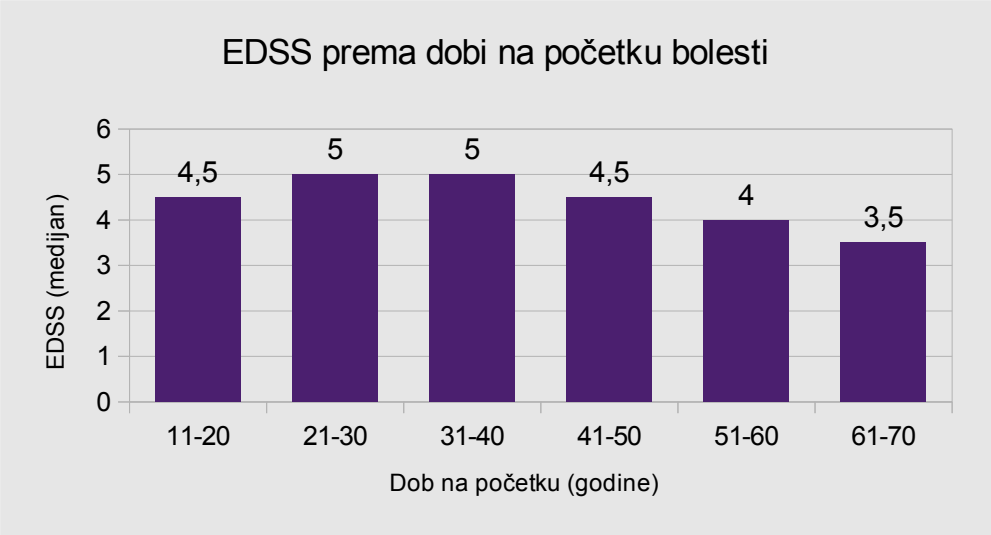
| | Liječeni | Neliječeni | |
|---|---|---|---|
| Starost na početku bolesti* | 30,3 (9,4) | 37,8 (12,6) | $p < 0,05^{\dagger}$ |
| Trajanje bolesti do prijelaza# | 9 (2-24) | 11,5 (2-37) | $p = 0,23^{\S}$ |
| Starost pri prijelazu* | 40,4 (9) | 51 (9,5) | $p < 0,01^{\dagger}$ |
| EDSS pri prijelazu# | 5 (3,5-8,5) | 4,5 (2-7) | $p = 0,066^{\S}$ |

* Izraženo kao aritmetička sredina (standardna devijacija) u godinama

\# Izraženo kao medijan (raspon) u godinama

† Studentov t-test

§ Mann-Whitney test




**Slika 6.** Medijan EDSS-a pacijenata na prijelazu iz RRMS u SPMS prema skupinama po starosti na početku bolesti kod hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC Split 2007. - 2013.

# 5. Rasprava

Multipla skleroza kronična je, progresivna, onesposobljavajuća bolest koja u pravilu zahvaća mladu, radno sposobnu populaciju. Prijelaz iz relapsno-remitentnog u sekundarno progresivni klinički tijek bolesti velika je prekretnica u kliničkoj slici i životu tih bolesnika i fizički i psihički. Stoga je za klinički pristup oboljelima od multiple skleroze važno upoznati njihove osobine koje se vežu uz prijelaz u sekundarnu progresiju, epidemiološke i kliničke, te pokušati odrediti kliničke i parakliničke prediktivne čimbenike koji će nam pokušati pomoći u predviđanju kliničkog tijeka bolesti u ovoj inače vrlo klinički varijabilnoj bolesti, kako između pojedinih oboljelih, tako i u kliničkog prezentaciji pojedinačnog oboljelog tijekom njegovog života. Velike i duge prospektivne kohortne kliničke studije po tom pitanju provode se dugi niz godina na višestrukim lokacijama u svijetu, pogotovo u područjima visoke prevalencije kao što su sjever Europe i Sj. Amerike. Najpoznatije kohorte su u Götteborgu, Vancouveru, Londonu (Ontario, Kanada) i Lyonu. Njihova uloga je proučavati prirodni klinički tijek multiple skleroze (eliminirajući utjecaj imunomodulacijskih lijekova) te omogućiti liječnicima uvid u karakteristike te kliničke značajke koje utječu na prvu prezentaciju bolesti, prijelaz iz prve prezentacije u klinički definitivnu multiplu sklerozu, učestalost relapsa i oporavak od njih, prijelaz u sekundarnu progresiju bolesti, akumulaciju neuroloških oštećenja i nesposobnosti tijekom vremena te, naravno, smrtnost oboljelih (21). Struktura ovog rada i ograničen broj uzoraka za provođenje istraživanja na toj razini onemogućuje nam donošenje zaključaka vrste i težine kao prethodne velike kohortne studije, ali uzevši u obzir veliki klinički značaj sekundarne progresije bolesti i manjak istraživanja na Klinici za neurologiju KBC Split i Hrvatskoj koji se bave tom prekretnicom mislim da će prikaz epidemioloških i kliničkih karakteristika bolesnika na prijelazu u SPMS te sakupljeni podaci koristiti boljem razumijevanju tih pacijenata te služiti kao podloga za buduća istraživanja kliničkog tijeka bolesti i liječenja multiple skleroze.

Omjer muškaraca i žena u uzorcima iznosi oko 2/3 ukupnog broja i otprilike je jednak u ukupnom uzorku (68.1%) te podskupinama pacijenata liječenih i neliječenih imunomodulacijskom terapijom (69% i 67.5%). Takav omjer odgovara raspodjeli učestalosti bolesti među spolovima u provedenim epidemiološkim studijama (6). Spol pacijenata dakle nije utjecao na sam ishod bolesti te su muškarci i žene u približno istom omjeru prelazili iz relapsno-remitetntnog tijeka u sekundarnu progresiju.

Trajanje bolesti do prijelaza u progresiju jedna je od najvažnijih izlaznih vrijednosti opservacijskih istraživanja o kliničkom tijeku bolesti i kontroliranim kliničkim pokusima koji

ispituju učinak imunomodulacijskih lijekova. Glavna mjera trajanja u tim istraživanjima je regresijskim analizama utvrđeno vrijeme potrebno da 50% oboljelih u ukupnom praćenom uzorku prijeđe u sekundarnu progresiju. Vremena dobivena u tim istraživanjima pomalo variraju. U prvom redu ovisi o istraživanoj populaciji oboljelih. Istraživanja koja su procjenjivala trajanje bolesti do progresije u populaciji svih pacijenata, dakle uključujući i bolesnike s primarno progresivnim tipom bolesti, došla su do rezultata od približno 9-11 godina potrebnih da ukupno 50% pacijenata od prve prezentacije bolesti razvije progresivnu fazu bolesti (43). Drugi način gledanja na vrijeme potrebno za nastup progresije je uzimanje u obzir samo pacijenata s početno relapsno-remitentnom fazom bolesti i trajanje tog tipa kliničke slike do sekundarne progresije. To je, uz to, primjenjivije na ovaj rad koji je istraživao samo prijelaz u sekundarno progresivni oblik, bez uključenja pacijenata s pimarnom progresijom. Medijan vremena potreban za prijelaz u sekundarnu progresiju i tu varira po studijama, ali najveći dio njih taj broj stavlja oko 19 godina (27, 43), dok je kod kohorte u Londonu u Ontariju medijan prelaska u cijelom uzorku bio 15 godina (25). Unutar skupine pacijenata koji su tijekom trajanja promatranja prešli u sekundarno progresivni oblik, trajanje bolesti je variralo znatno (1 - 36 godina), a medijan trajanja bolesti u Londonu bio je 9 godina, s tim da je 25% pacijenata u SPMS prešlo nakon 5, a 75% nakon 15 godina trajanja bolesti (25). U ovom radu u obzir su uzeti samo pacijenti koji su do tada ili nedugo natom prešli u SPMS. Medijan trajanja bolesti do prijelaza kad se u obzir uzmu svi pacijenti bio je 11 godina, 25% s najbržom progresijom prešlo je unutar prvih 6 godina, a 25% s najsporijom progresijom nakon 16 godina. Uzevši u obzir samo pacijente iz skupine pacijenata koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom, koji bolje predstavljaju prirodan tijek bolesti, medijan trajanja bolesti bio je 11,5 godina, 25% s najbržom progresijom prešla je unutar 6 godina, a 25% s najsporijom nakon 18 godina.

Starost na prijelazu u sekundarnu progresiju je također zanimljiv podatak. Starost oboljelih, tj. duljina trajanja života prije progresivnog neurološkog propadanja nesumnjivo je važna stavka u kvaliteti života oboljelih. U ispitivanom uzorku pacijenata sa SPMS, prosječna starost u kojoj je kod pacijenata nastupila progresija bila je 46.5 godina. Uzevši u obzir reprezentativniju populaciju za prirodni tijek bolesti, samo pacijente neliječene imunomodulacijskom terapijom, prosjek starosti bio je 51 godina života. Preko 50% pacijenata je doživljelo prijelaz unutar 40-55 godina života. U ranom i agresivnom nastupu bolesti prijelaz u sekundarnu progresiju može se dogoditi već unutar adolescentne dobi.

Najmlađi pacijent u ovom ispitivanju SPMS prešao je prije napunjenih 20 godina života. Dugoročna prognoza takvog kliničkog tijeka je vrlo loša. Rezultati kohortnih kliničkih istraživanja oko toga se često razlikuju, a variraju od 39 godina (44) do 53 godine (45). Poklapanje dobi početka SPMS i primarno progresivnog tipa bolesti u nekim istraživanjima jedno je od temelja koncepta da su multipla skleroza s primarno relapsnim početkom (RRMS i SPMS) te s primarno progresivnim nastupom (PPMS i PRMS) u osnovi jedna te ista bolest, s razlikom što u potonjem slučaju zbog nepoznatog razloga izostaju kliničke manifestacije demijelinizacije u obliku relapsa dok ne nastupi progresija (44). Međutim, takvi nalazi nisu jedinstvenim za sva istraživanja na tu temu (6).

Starost pacijenata na početku bolesti je osim epidemiološki važnog podatka jedan od najvažnijih prediktivnih čimbenika za nastup niza važnih obilježja prezentacije i kliničkog tijeka bolesti, uključujući i sekundarnu progresiju. Prosječna dob početka bolesti kod oboljelih u uzorku pacijenata s SPMS bila je 34.7, a skoro 71% oboljelo je unutar raspona 21-50 godina što je odgovara približno drugim istraživanjima koji srednje vrijeme nastajanja procjenjuju oko 31 godine (26, 44). Vrijeme nastupa bolesti dosad je najpotvrđeniji i najizraženiji prediktor duljine trajanja bolesti, tj. brzine nastupa sekundarne progresije. Nastup progresije pogotovo se ubrzava kod nastupa bolesti nakon 40. godine života kad medijan nastupa pada i ispod trećine one kod nastupa ispod 20. godine života kad je rizik najmanji (26). Moji rezultati također govore u prilog tome. Medijan trajanja bolesti značajno pada nakon 30., prije čega iznosi 20 i 18 godina, a nakon 50. godine pada na gotovo trećinu trajanja (7.5 g.) pa na četvrtinu (5 g.) nakon 60. godine. Osim za nastup sekundarne progresije, starost na početku bolesti je važan prediktivni čimbenik za brzinu nastupa razlitih stupnjeva akumulirane nesposobnosti na EDSS ljestvici, najvažniji iza vremena nastupa primarne ili sekundarne progresije (27).

Pronađeno je statistički značajna razlika u dobi početka bolesti između pacijenata liječenih i neliječenih imunomodulacijskim lijekovima, što je vjerojatno odraz kriterija za uključenje u terapiju što isključuje pacijente s nastupom u najkasnijoj dobi. Odraz toga je vjerojatno i prosječno kasnija dob za 10.6 godina u kojoj nastaje sekundarna progresija bolesti kod neliječenih pacijenata. Liječenje imunomodulacijskim lijekovima nije statistčki značajno utjecalo na vrijeme potrebno do progresije kod izdvojenih pacijenata, unatoč izmjerenoj razlici medijana od 2,5 godine. Liječenje imunomodulacijskom terapijom u RRMS primalo je manje od polovine bolesnika (42%), a najčešće korišteni lijek u bio je INF-β, u gotovo svih

pacijenata, pa glatimer acetat. Ta dva lijeka prva su linija imunomodulacijske terapije. Ostali lijekovi korišteni, kao fingolimod, alemtuzumab i mitoksantron, koriste se kao eksalacijska terapija u slučaju agresivnog tijeka i neadekvatnog učinka prve linije terapije ili u sklopu kontroliranih kliničkih studija učinkovitosti lijekova (46). INF-β i glatiramer acetat u relapsno remitetntoj fazi bolesti smanjuju učestalost i produljuju vrijeme prijelaza CIS u klinički definitivnu multiplu sklerozu, smanjuju upalnu aktivnost u središnjem živčanom sustavu te smanjuju učestalost i težinu relapsa. Trenutne smjernice, međutim, zahtjevaju da bolest traje najmanje godinu dana i uz najmanje 2 relapsa unutar posljednje 2 godine kako bi se filtrirali pacijenti s aktivnijom bolešću, obično mlađi, u kojih je ta terapija učinkovitija, ali isto tako sužava broj kvalificiranih pacijenata i onemogućava početak terapije u najranijem razdoblju bolesti, pogotovo u prijelazu iz CIS u klinički definirani oblik. Učinak na prijelaz u sekundarnu progresiju je faktor od interesa za rezultate ovog rada. Taj učinak je, međutim, još uvijek dvojben. Mnogi klinički pokusi pokazali su da produljuju razdoblje latencije do sekundarne progresije, ali neki to djelovanje osporavaju, kao kohortna studija Zheng et. al iz 2015. koja je u usporedbi duljine trajanja bolesti pacijenata liječenih INF-β godina sa suvremenom kohortom te sa povijesnom skupinom pacijenata pokazala da nema učinka na odgodu prijelaza u sekundarnu progresiju unutar 6 godina praćenja (37, 38). Nedostatak dugotrajnih kontroliranih kliničkih pokusa s malo utjecaja zbunjujućih čimbenika i veliki postotak gubitka pacijenata tijekom praćenja i odustajanje od terapije razlog su još uvijek nedovoljnom shvaćanju utjecaja ovih općeprihvaćenih lijekova na kritičnu prekretnicu u tijeku bolesti oboljelih od multiple skleroze. Progresija bolesti zbog ne djelovanja lijeka ili agresivnog kliničkog tijeka bolesti je ujedno i najčešći uzrok prekida liječenja pacijenata na imunomodulacijskoj terapiji i odgovoran je za oko 50% prekida. Sljedeći najčešći su osobna odluka pacijenta te nuspojave liječenja, od čega najčešće pojava ili pogoršanje depresije pacijenta (47). Razlog je to tomu da velik dio ispitanika prekida imunomodulacijsku terapiju već u ranoj fazi liječenja. Medijan ukupnog vremena liječenja među ispitanicima bio je 3 godine, dok je samo 6 pacijenata liječeno preko 5 godina trajanja. Ovaj rad kao predmet istraživanja uzeo je samo pacijente u SPMS tako da nije u mogućnosti primjereno procijeniti ukupni učinak imunomodulacijske terapije na pacijente s multiplom sklerozom. Također, odustajanje od terapije, poglavito u u ranom tijeku liječenja što je velik dio obuhvaćenih pacijenata i napravio, znak je mogućeg refrakternog i agresivnijeg tijeka bolesti što može rezultirati povećanim brojem takvih pacijenata među pacijentima s SPMS nego u općoj

populaciji oboljelih. Dodatne kliničke kohortne studije i randomizirani kontrolirani pokusi potrebni su na razini Hrvatske kako bi se procijenio učinak samog imunomodulacijskog liječenja te učinkovitost i opravdanost načina pristupa tom liječenju u hrvatskog zdravstvenom sutavu.

Razlike među spolovima izražene su u multiploj sklerozi na mnogim značajkama. Osim već navedene predominacije žena u ukupnom broju oboljelih, tj. povećanoj podložnosti žena oboljevanju, mnoge razlike nalaze se i u kliničkom tijeku bolesti. Žene razvijaju bolest u prosječno mlađoj dobi od muškaraca (48). Takav rezultat zabilježen je i u ovom radu tako da je prosjek starosti u kojoj je bolest nastupila bio za 5.8 godina viši od onoga kod žena, a u skupini neliječenih pacijenata čak 9.9 godina. Muškarci ujedno imaju prosječno kraće trajanje bolesti prije nastupa sekundarne progresije i do 6.5 godina (25, 26). U ovom radu također je unutar skupine obljelih u SPMS pronađeno kraće trajanje bolesti do sekundarne progresije s razlikom medijana od 4 godine (12 i 8) unutar cijelog uzorka te čak 8 (15 i 7) godina unutar skupine pacijenata koji nisu primali imunomodulacijsko liječenje. Žene su također prema nekim istraživanjima prosječno starije na prijelazu u SPMS nekoliko godina (26). Ovdje, međutim, nismo našli statistički značajnu razliku u starosti na prijelazu između spolova.

EDSS kao ocjena sposobnosti i neurološkog stanja pacijenata važna je kliničko obilježje pacijenata. Prijelazom u sekundarno progresiju slijedi klinički tijek u kojem dolazi do ubrzano, kontinuiranog i ireverzibilnog neurološkog oštećenja i nesposobnosti. EDSS na prijelazu nam ukazuje na početnu točku iz koje pacijenti ulaze u to neizvjesno i nepoćudno razdoblje svoje bolesti. Medijan EDSS na prijelazu u SPMS kod ispitivanih pacijenata bio je 4,5 u ukupnom uzorku i među samo neliječenim pacijentima, a najčešći EDSS rezultati su bili 4 i 5. To znači da su pacijenti na prijelazu najčešće bili samostalni i pokretni bez pomoći najmanje 200 metara uz samostalnu aktivnost većim dijelom dana ili uz djelomično ograničenu radnu sposobnost. Nije pronađena statistički značajan utjecaj ni dobi početka bolesti, spola ni liječenja imunomodulacijskom terapijom na EDSS rezultat na prijelazu. Drugi kliničke značajke na nastupu sekundarne progresije ovdje nisu razmatrane. Za buduće istraživanje u ovakvom uzorku predlažem razmotriti zastupljenost pojedinih simptoma i učestalost i težina zahvaćanja pojedinih funkcionalnih sustava i dijelova tijela bolesnika pri prijelazu.

Prirodna povijest bolesti te čimbenici koji utječu na pojavu i klinički tijek bolesti u

Hrvatskoj i Dalmaciji su slabo istraženi. Uzevši u obzir geografske varijacije koje obilježavaju multiplu sklerozu i specifičnosti okolišnih čimbenika i načina života, poglavito u mediteranskim dijelovima Hrvatske, veća istraživanja s većim brojem uzoraka na razini regije i države su potrebna da bi upoznali specifičnosti bolesti na našim odjelima i prilagodili pristup oboljelima te njihovoj terapiji, pogotovo imunomodulacijskoj. Uključivanje većeg broja pacijenata u postojeće imunomodulacijske terapije i u ispitivanje novih testiranih i eksperimentalnih imunomodulacijskih lijekova potrebno je za analiziranje i pronalazak optimalnih smjernica liječenja.

# 6. Zaključak

Prijelaz iz početno relapsno-remitetntnog tijeka bolesti u sekundarno progresivni oblik kritična je točka u kliničkom tijeku bolesti i funkcionalne sposobnosti oboljelih od multiple skleroze. Među pacijentima u SPMS na Klinici za neurologiju KBC Split trajanje bolesti do progresije u ukupnom uzoruku bio je 11 godina, a među pacijentima koji su imalu prirodni tijek bolesti, tj. čiji tijek bolesti nije utjecan imunomodulacijskim lijekovima, 11.5 godina. To je za 2.5 godina više od dostupnih usporedivih vrijednosti iz prethodih studija o kliničkom tijeku bolesti.

Razlike među spolovima opažene su i u ovom radu. Muškarci su prosječno bili stariji na nastupu bolesti i brže su dolazili do progresije. Medijan je bio 8 godina neđu neliječenima što je otprilike u razini nekih prethodno poznatih podataka o kliničkom tijeku bolesti.. Međutim, nisu nađene značajne razlike u starosti na nastupu progresije te EDSS rezultatu na prijelazu. Najčešće korišteni lijekovi u imunomodulacijskoj terapiji bili su interferon-β i glatiramer acetat, a medijan trajanja liječenja bio je 3 godine. Nešto starija dob na nastupu bolesti i nastupu progresije kod pacijenata koji nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom naspram onih liječenih najvjerojatnije je odraz kriterija za imunomodulacijsku terapiju koji isključuju pacijente s početkom bolesti u najkasnijim razdobljima. Značajna razlika u trajanju bolesti nije zamijećena.

Starost pacijenata na prijelazu (prosjek 51 godina među neliječenima) je nešto ispod granicama raspona usporedivih podataka iz studija o prirodnom tijeku bolesti koje navode da je 53 godine.

EDSS na prijelazu u progresivni oblik u većine pacijenata je u rasponu 4-5. Pacijenti na prijelazu najčešće su bili samostalni i pokretni bez pomoći najmanje 200-500 metara uz samostalnu aktivnost većim dijelom dana ili uz djelomično ograničenu radnu sposobnost i svakodnevno funkcioniranje bez pomoći. Nije bilo utjecaja starosti na nastupu, spola ni imunomodulacijskog liječenja na EDSS pacijenata na prijelazu.

Nalazi u ovom radu indikativni su za moguće prediktivne faktore tijeka bolesti, ali ne uspijevaju sa sigurnošću utvrditi uzročnost ni značaj pojedinih faktora. U nedostatku adekvatnih studija u Splitu i u Hrvatskoj može poslužiti kao baza za buduća, veća, istraživanja o prirodnom kliničkom tijeku bolesti te djelovanju i smjernicama o imunomodulacijskom liječenju na području Dalmacije i Hrvatske.

# 7. Literatura

1. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb. Medicinska naklada. 2009. str. 303-323
2. Ryan M, Deno S, Zwibel HL. Review of the Clinical Debate Regarding Interventions for Multiple Sclerosis. J Manag Care Pharm. 2009;15(1).
3. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? Acta neurologica Scandinavica. 1979. p. 189–92.
4. Compston a. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(10):1249–52.
5. Lassmann H. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354(1390):1635–40.
6. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. insights to disease pathogenesis. 1st ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 231-266 p.
7. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. Brain Dev. Elsevier; 2015 Jun 27;25(4):229–32.
8. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006;13(7):700–22.
9. Sepčić J, Materljan E, Antonelli L, et al. Multiple sclerosis cluster in Gorski Kotar, Croatia, Yugoslavia. In: Battaglia MA, ed. Multiple sclerosis research. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science, 1989: 165–169.
10. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. Ann Neurol. 2006;60(1):56–64.
11. Berge T, Leikfoss IS, Harbo HF. From identification to characterization of the multiple sclerosis susceptibility gene CLEC16A. Int J Mol Sci. 2013;14(3):4476–97.
12. Link J, Kockum I, Lorentzen ÅR, Lie B a., Celius EG, Westerlind H, et al. Importance of human leukocyte antigen (HLA) class I and II alleles on the risk of multiple sclerosis. PLoS One. 2012;7(5).
13. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IML, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. Lancet. Elsevier; 2015 Jun

27;363(9423):1773–4.

14. Willer CJ, Dyment D a, Risch NJ, Sadovnick a D, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(22):12877–82.

15. Ramagopalan S V., Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment D a., et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet. 2009;5(2):1–6.

16. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. J Exp Med. 2007;204(12):2899–912.

17. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Smoking and multiple sclerosis: An updated meta- analysis. PLoS One. 2011;6(1):2–7.

18. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. 1st ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 269-290 p.

19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–52.

20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J a., Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302.

21. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. 1st ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 343-369 p.

22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a., Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278–86.

23. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian a., Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72(9):800–5.

24. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. Lancet

Neurol. 2006;5(4):343–54.

25. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(1):67–75.

26. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Progression in multiple sclerosis: Further evidence of an age dependent process. J Neurol Sci. 2007;255(1-2):35–41.

27. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. Brain. 2003;126(4):770–82

28. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2003;9(3):260–74.

29. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol. 2012 Jan;142(1):2–8.

30. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and Remitting Multiple Sclerosis: Pathology of the Newly Forming Lesion. Ann Neurol. 2004;55(4):458–68.

31. Selter R, Hemmer B. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. ImmunoTargets Ther. 2013;2:21–30.

32. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. 1st ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 89-99 p.

33. Criste G, Trapp B, Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis. Causes and mechanisms. 1st ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 101-113 p.

34. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, Rudick R a. Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Relationship to Neurological Disability. Neurosci. 1999 Jan 1;5(1):48–57.

35. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. CNS Drugs. New Zealand; 2011 Jun;25(6):491–502.

36. Johnson KP. Glatiramer acetate and the glatiramoid class of immunomodulator drugs in multiple sclerosis: an update. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Expert Opinion; 2010 Apr 19;6(5):643–60.

37. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2012 May 31;

38. Zhang T, Shirani a., Zhao Y, Karim ME, Gustafson P, Petkau J, et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015;22(6):990–1000.

39. Chun J, Hartung H. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2010;33(2):91–101.

40. Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402–15.

41. O'Connor PW, Oh J. Disease-modifying agents in multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122(C):465–601.

42. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. 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(18):1463–70.

43. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2003;9(3):260–74.

44. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. Brain. 2006;129(3):606–16.

45. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(9):1039–43.

46. Kes VB, Zavoreo I, Šerić V, Solter VV, Cesarik M, Hajnšek S, et al. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. Acta Clin Croat 2012; 51:117-135

47. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in

multiple sclerosis. Mult Scler. England; 2005 Jun;11(3):306–9.

48. Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Ben-Shlomo Y, Pickersgill T, Robertson N. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple

# 8. Sažetak

**Cilj istraživanja:** Cilj je bio prikupiti i analizirati epidemiološke i podatke o kliničkom tijeku bolesti pacijenata liječenih u Klinici za neurologiju KBC Split na prijelazu u sekundarno progresivni oblik multiple skleroze i usporedba tih podataka s otprije poznatim rezultatima kliničkim istraživanjima kliničkog tijeka bolesti i liječenja te utvrđenim prediktivnim čimbenicima vezanim uz sekundarnu progresiju.

**Materijal i metode:** Izvršeno je retrospektivno presječno istraživanje. Izdvojeni su pacijenti (n = 69) hospitalizirani u razdoblju 2007.-2013. s utvrđenom dijagnozom relapsno-remitentne multiple skleroze kojma je tijekom hospitalizacije ili naknadnim praćenjem utvrđen prijelaz u sekundarno progresivnu multiplu sklerozu. Obrađeni su podaci iz povijesti bolesti o spolu, vrsti i trajanju imunomodulacijskog liječenja, starosti na početku bolesti, trajanju bolesti do prijelaza u sekundarnu progresiju, starosti na prijelazu te EDSS rezultatu. Posebna pažnja pridana je skupini pacijenata koji nisu primali nikakav oblik imunomodulacijske terapije zbog bolje reprezentativnosti u razmatranju prirodnog kliničkog tijeka bolesti.

**Rezultati:** Najčešće primjenjivani imunomodulacijski lijekovi bili su interferon-β (96.6%) i glatiramer acetat (17.2%). Ostali korišteni lijekovi su fingolimod, alemtuzumab, mitoksantron i azatioprin. Medijan trajanja liječenja bio je 3 godine. Prosjek starosti na početku bolesti bio je 34.7 (SD 11.9) godina. Medijan trajanja bolesti do sekundarne progresije u ukupnom uzorku bolesnika u SPMS bio je 11 (25% - 6, 75% - 15) godina, a među pacijentima bez imunomodulacijskog liječenja 11.5 (25% - 6, 75% - 18) godina. Najdulje trajanje bolesti do progresije imali su pacijenti s početkom bolesti unutar prva 3 desetljeća života (medijan 20 i 18 godina), a nakon 50. godine je medijan trajanja do SPMS pao na 7,5 godina i nakon 60. godine na 5 godina. Trajanje bolesti do progresije bilo je statistički značajno kraće, za 8 godina, kod muškaraca u odnosu na žene u skupini neliječenih pacijenata. Između pacijenata koji su primali imunomodulacijsku terapiju i onih koji nisu nije pronađena značajna razlika u vremenu trajanja bolesti do progresije. Prosječna starost na prijelazu u ukupnom uzorku bila je 46.5 (SD 10.6), a 51 (SD 9.5) kod pacijenata bez imunomodulacijske terapije. Nije pronađena značajna razlika u starosti na prijelazu među spolovima, dok su neliječeni pacijenti prosječno u starijoj dobi, za 10.6 godina, prelazili u SPMS. Medijan EDSS na prijelazu u progresiju bio je 4,5, a 65.2% pacijenata je imalo raspon EDSS 4-5. Nije uočena značajna razlika u EDSS među spolovima, skupinama po liječenju ni početku trajanja bolesti.

**Zaključak:** Trajanje bolesti do sekundarne progresije među izdvojenim pacijentima bilo je za medijan od 2.5 godina dulje od onog u usporedivim studijama kliničkog tijeka bolesti.

Značajna razlika u trajanju bolesti pronađena je među spolovima, s kraćim trajanjem kod muškaraca, te u skupinama prema starosti na nastupu bolesti, pogotovo u skupinama iznad 40. godine. Starost na prijelazu bila je prosječno 51g kod neliječenih pacijenata i u gornjim granicama prijašnjih usporedivih rezultata. Najčešće korišteni lijekovi u terapiji bili su interferon-β i glatiramer acetat, a medijan trajanja liječenja 3 godine. Značajna razlika među liječenim i neliječenim pacijentima primijećena je na starosti nastupa i progresije što je vjerojatno odraz kriterija za primjenu terapije koji isključuju najstarije pacijente. EDSS rezultat bio je u 2/3 slučajeva u rasponu 4-5 s medijanom od 4,5. Nije bilo značajnih razlika u EDSS među uspoređivanim skupinama. Rezultati su indikativni za moguće čimbenike rizika u kliničkom tijeku bolesti i mogu služiti kao osnova za buduća, veća, istraživanja kliničkog tijeka bolesti na razini Klinike i države.

# 9. Summary

**Diploma Thesis Title**

Onset of Secondary Progresion from Relapsing Remitting Multiple Sclerosis among Patients Treated on Clinic of Neurology in KBC Split

**Objectives:** The objective was to gather and analyse epidemiological data and data on clinical course of patients treated on Clinic of neurology of KBC Split on the onset of secondary progression of multiple sclerosis and comparison with previously known resulsts and data from clinical studies of natural history and treatment of multiple sclerosis and the established prediction factors of secondary progression.

**Patients and Methods:** A retrospective cross-section study was conducted. Patients (n=69) were included from the medical documentation of Clinic of neurology. The criteria of inclusion were hospitalization during 2007.-2013., previous diagnosis of relapsing remitting multiple sclerosis and secondary progression established during the course of hospital stay or on their follow-up. Data on gender, type and duration of immunomodulatory treatment, age at desease onset, duration of the disease before progression, age at onset of progression and EDSS score. Special consideration was given to the subgroup of patients who recieved no immunomodulatory treatment as they are more representive of natural course of the disease.

**Results:** The most frequently used immunomodulatory drugs were interferon-β (96.6%) and glatiramer acetate (17.2%). Other used drugs were fingolamid, alemtuzumab, mitoksantron and azatioprin. The median of duration of immunomodulatory treatment was 3 years before progression onset. The average age of onset was 34.7 (SD 11.9) years. The median age of duration of the diease before progression was 11 (25% - 6, 75% - 15) years in the entire sample and 11.5 (25% - 6, 75% - 18) years among patients with no immunomodulatory treatment. The duration before progression was among patients with age at onset in first 3 decades (median 20 and 18 years) and after 60. year the median fell to 7,5 years from 50-60 and 5 years after 60 years. Disease duration before progression among untreated patients was singnificantly, by median of 8 years, shorter in males than females. No significant difference was fount in disease duration between patients treated and untreated with imunomodulatory drugs. Average age at progression onset was 46.5 (SD 10.6) years in the entire sample and 51 (SD 9.5) years among untreated patients. No significant difference was found in age at onset of progression between genders, and a significant lower age at progression onset by an average of 10.6 years among patients treated with immunomodulatory drugs. Median of

EDSS score at onset of progression was 4,5 and 65.2% of patients had a score in the range of 4-5. No significant difference in EDSS score was noticed between genders, groups by treatment or by age at onset.

**Conclusion:** Disease duration before secondary progression among selected patients was for a median of 2,5 years longer than the one in comparable data in previous natural history studies. There was a significatly shorter duration of the disease among males and in group of pages with a later age at disease onset, especially after 40 years of life. The average age at progression onset was 51 years among patients untreated with immunomodulators which is near the upper limit of the range in comparable data form previous studies. Immunomodulators mostly used were interferon-β and glatiramer acetate and the medain time of treatment was 3 years. There was a significant difference in age at disease and progression onset between treated and untreated patient which is probably due to inclusion criteria in immunomodulatory treatment that excludes the patient among oldest at onset. EDSS score in 2/3 of cases was in the range of 4-5 with a median of 4,5. There was no significant difference in EDSS score between compared subgroups. These results are indicative of possible prediction factors in the clinical course of multiple sclerosis and my be used as a baseline for further, larger, multiple sclerosis natural history and treatment studies nationwide.

# 10. Životopis

# Mate Zvonimir Parčina

**Datum i mjesto rođenja:**

- 4. rujna 1990. godine u Splitu

**Državljanstvo:**

- hrvatsko

**Adresa stanovanja i kontakt:**

- Kranjčevićeva 39, 21000 Split
- e-mail: mateparcina@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 1997. – 2005. Osnovna škola "Gripe" Split
- 2005. – 2009. V. gimnazija "Vladimir Nazor", Split
- 2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

**Strani jezici:**

- Engleski jezik
- Njemački jezik
- Talijanski jezik