

# Primjena lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i cijepljenje kod osoba s multipom sklerozom

---

Čarija, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:479657>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**LUKA ČARIJA**

**PRIMJENA LIJEKOVA KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI I CIJEPLJENJE KOD  
OSOBA S MULTIPOM SKLEROZOM**

**DIPLOMSKI RAD**



ZAGREB, 2024

Prema zahtjevima za diplomiranje, sljedeći diplomski rad je izrađen u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za neurologiju, pod mentorstvom dr.sc.Tereze Gabelić, dr. med., te podnesen na ocjenu tijekom akademske godine 2023/2024.

## KRATICE

AHSCT	Autologna hematopoetska transplantacija matičnih stanica
ARR	Godišnja stopa relapsa (od <i>eng. Annual relapse rate</i> )
BBB	Krvno-moždana barijera (od <i>eng. Blood brain barrier</i> )
CIS	Klinički izolirani sindrom
CNS	Središnji živčani sustav (od <i>central nervous system</i> )
CSF	Cerebrospinalna tekućina
DMT	Terapija koja mjenja tijek bolesti
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
EBV	Epstein-Barr virus
EDSS	Prošireni status invaliditeta (od <i>eng. Expanded Disability Status Scale</i> )
GA	Glatiramer acetat
HBV	Hepatitis B virus
HLA	Humani leukocitni antigen
HSC	Hematopoetske matične stanice (od <i>eng. Hematopoetic stem cells</i> )
HSV	Herpes simplex virus
IFN	Interferon
IL-10	Interleukin-10
IL-4	Interleukin-4
MHC	Glavni histokompatibilni kompleks (od <i>eng. Major histocompatibility complex</i> )
MRI	Magnetna rezonanca
MS	Multipla skleroza
PPMS	Primarno progresivna multipla skleroza
RRMS	Relapsno-remitentna multipla skleroza
S1P	Sfingozin 1-fosfat
S1PR	Receptor sfingozina 1-fosfata
SPMS	Sekundarno progresivna multipla skleroza

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
---------------	---

2. OPĆENITO O MULTIPLOJ SKLEROZI .....	2
EPIDEMIOLOGIJA .....	2
PATOGENEZA MULTIPLE SKLEROZE .....	3
ULOGA LIMFOCITA B U PATOGENEZI MULTIPLE SKLEROZE: .....	3
3. KLINIČKA OBILJEŽJA MULTIPLE SKLEROZE .....	5
4. DIJAGNOZA .....	9
5. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE .....	12
INTERFERONI .....	14
GLATIRAMER ACETAT .....	14
DIMETIL FUMARAT .....	15
TERIFLUNOMID .....	16
NATALIZUMAB .....	16
FINGOLIMOD .....	17
ANTI-CD20 PROTUTIJELA (OKRELIZUMAB, RITUKSIMAB, OFATUMUMAB) .....	18
KLADRIBIN .....	20
ALEMTUZUMAB .....	20
6. SIMPTOMATSKA TERAPIJA MULTIPLE SKLEROZE: .....	22
SPASTIČNOST.....	22
UMOR .....	23
LIJEČENJE BOLI .....	23
LIJEČENJE URINARNE DISFUNCKIJE .....	24
LIJEČENJE SEKSUALNE DISFUNKCIJE.....	25
LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA.....	26
LIJEČENJE TREMORA I ATAKSIJE .....	26

LIJEČENJE DISFAGIJE .....	
27	
7. CIJEPLJENJE U MULTIPLOJ SKLEROZI .....	28
VAŽNOST CIJEPLJENJA I CIJEPLJENJE KAO PREVENTIVNA MJERA U RAZVOJU INFEKTIVNE BOLESTI .....	
28	
RAZMATRANJE SIGURNOSTI I UČINKOVITOSTI CIJEPLJENJA KOD OSOBA SA MULTIPLIM SKLEROZOM: IZAZOVI I PERSPEKTIVE .....	
29	
8. ZAKLJUČAK .....	39
9. ZAHVALA .....	40
10. LITERATURA .....	41

## **SAŽETAK**

**NASLOV: PRIMJENA LIJEKOVA KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI I CIJEPLJENJE  
KOD OSOBA S MULTIPOM SKLEROZOM**

**AUTOR: LUKA ČARIJA**

Multipla skleroza (MS) je kronična, autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava koju karakteriziraju upala, demijelinizacija i neurodegeneracija. S obzirom na širok spektar simptoma, uključujući motoričke, senzorne, vizualne i kognitivne poremećaje, MS značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Iako etiologija MS-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, poznato je da ključnu ulogu imaju genetski, imunološki i okolišni čimbenici. MS je bolest s velikim varijacijama u prezentaciji i progresiji, često opisana kao "bolest s tisuću lica." Terapijski pristupi u MS-u fokusiraju se na modifikaciju tijeka bolesti, smanjenje učestalosti relapsa, progresiju onesposobljenosti i ublažavanje simptoma. Uz već poznate terapije, istražuju se i novi lijekovi koji ciljaju specifične patološke mehanizme MS-a. Cijepljenje protiv različitih infekcija od ključne je važnosti za osobe s MS-om, s obzirom na njihovu povećanu ranjivost prema infekcijama. Međutim, sigurnost i učinkovitost cijepljenja kod ove populacije još uvijek su predmet istraživanja. Postojeće smjernice preporučuju cijepljenje protiv gripe, pneumokoka i drugih preventabilnih bolesti, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli učinci cijepljenja na tijek MS-a i imunološki odgovor bolesnika. Unatoč značajnom napretku u razumijevanju i liječenju multiple skleroze, bolest ostaje izazov za bolesnike i liječnike. Razumijevanje složenih imunoloških mehanizama i utjecaja genetskih i okolišnih čimbenika ključno je za razvoj novih terapija. Osim toga, cijepljenje predstavlja važan aspekt preventivne skrbi za osobe s MS-om, naglašavajući potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se osigurala njihova sigurnost i učinkovitost. Ovaj rad pruža sveobuhvatan pregled trenutnog stanja znanja o MS-u, uključujući etiologiju, dijagnostiku, liječenje i potencijalne smjerove za buduća istraživanja.

**KLJUČNE RIJEČI:** multipla skleroza, cijepljenje, autoimunost, demijelinizacija

**ABSTRACT**

**TITLE:** ADMINISTRATION OF DISEASE-MODIFYING DRUGS AND VACCINATION FOR INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

**AUTHOR:** LUKA ČARIJA

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system characterized by inflammation, demyelination, and neurodegeneration. Given the wide spectrum of symptoms, including motor, sensory, visual, and cognitive disorders, MS significantly impacts the quality of life of affected individuals. Although the etiology of MS is not yet fully understood, it is known that genetic, immunological, and environmental factors play crucial roles. MS is a disease with great variability in presentation and progression, often described as the "disease with a thousand faces." Therapeutic approaches in MS focus on modifying the disease course, reducing the frequency of relapses, disability progression and alleviating symptoms. In addition to traditional therapies, new drugs targeting specific pathological mechanisms of MS are being investigated. Vaccination against various infections is crucial for patients with MS, given their increased vulnerability to infections. However, the safety and efficacy of vaccination in this population remain subjects of research. Current guidelines recommend vaccination against influenza, pneumococcus, and other preventable diseases, but further research is needed to better understand the effects of vaccination on the course of MS and the immune response of patients. Despite significant progress in understanding and treating multiple sclerosis, the disease remains a challenge for patients and clinicians. Understanding the complex immunological mechanisms and the impact of genetic and environmental factors is key to developing new therapies. Additionally, vaccination represents an important aspect of preventive care for MS patients, highlighting the need for further research to ensure their safety and efficacy. This paper provides a comprehensive overview of the current state of knowledge about MS, including its etiology, diagnosis, treatment, and potential directions for future research



**KEYWORDS:** multiple sclerosis, vaccination, autoimmunity, demyelination

## UVOD

Multipla skleroza (MS) predstavlja kompleksnu autoimunu bolest središnjeg živčanog sustava, koju karakteriziraju demijelinizacija i oštećenje mijelina te neurodegeneracija. Ova bolest ima značajan utjecaj na život oboljelog, s raznolikim spektrom simptoma koji se mogu manifestirati kao motorički, senzorički, vizualni ili kognitivni poremećaji (poznata i kao "bolest s tisuću lica"). Iako etiologija MS-a nije u potpunosti razjašnjena, značajnu ulogu imaju genetski, imunološki i okolišni čimbenici. Ovaj pregledni rad će se usredotočiti na pristupe liječenju MSa, s posebnim naglaskom na razmatranje različitih terapija i potencijalno višestruke koristi cijepljenja. Analizirat će se dostupne terapijske opcije koje ciljaju specifične patološke mehanizme MS-a. Dodatno, istražiti će se uloga cijepljenja u kontekstu MS-a, s osvrtnom na aktualna istraživanja i preporuke relevantnih stručnih tijela. Cilj ovog preglednog rada je pružiti sveobuhvatan uvid u terapijske strategije koje se primjenjuju u liječenju MS-a, kao i raspravu o potencijalnoj koristi cijepljenja u upravljanju ovom bolešću. Krićka analiza dostupnih podataka omogućit će bolje razumijevanje trenutnog stanja terapijskih pristupa te potencijalnih smjerova za buduća istraživanja i kliničku praksu u ovoj kompleksnoj neurološkoj bolesti.

### 1.) OPĆENITO O MULTIPLOJ SKLEROZI

MS je kronična, autoimuna bolest CNS-a koja rezultira upalom, demijelinizacijom i neurodegeneracijom. U patološkom smislu, MS karakterizira stvaranje lezija ili plakova u

bijeloj i sivoj tvari mozga i leđne moždine, gdje imunološki sustav napada mijelin, zaštitnu ovojnicu živčanih vlakana. Ovaj proces dovodi do oštećenja prijenosa živčanih impulsa, što rezultira širokim spektrom neuroloških simptoma i progresivnim pogoršanjem funkcionalnih sposobnosti bolesnika.

## 1.1) EPIDEMIOLOGIJA

MS je češća u žena nego u muškaraca (2-3:1) te se smatra da žene imaju višu prevalenciju, raniji početak bolesti, nižu prevalenciju primarno-progresivne MS i na kraju sporiju progresiju invalidnosti od muškaraca. Bolest se pojavljuje u 70 % bolesnika između 20. i 40. godine života, ali vrlo rijetko prije 10. i nakon 60. godine života. Postoje i razlike u pojavnosti među kliničkim oblicima MS-a. RRMS nastupa ranije, između 25. i 30. godine dok PPMS u prosjeku nastupa između 35. i 39. godine (1).

Uzevši u obzir geografsku distribuciju, uočava se raspodjela u tri zone. Zoni visoke prevalencije pripada sjeverna Europa i sjeverna Amerika gdje je prevalencija bolesti >30/100.000 stanovnika. Zoni srednje prevalencije pripada područje južne Europe te južni dijelovi SAD-a sa prevalencijom od 5-30/100.000 stanovnika i na kraju zoni niske prevalencije pripada područje Azije i Južne Amerike sa prevalencijom od 5/100.000 stanovnika. Sukladno navedenim zonama, uočava se geografski gradijent sjever-jug (1). Najviša prevalencija MS u svijetu je u Škotskoj gdje iznosi 193/100.000 stanovnika i posebno visokom prevalencijom u tzv. cluster područjima kao što su otoci Orkney (402/100.000 stanovnika), Shetlanski otoci (295/100.000 stanovnika) i grad Aberdeen (229/100.000 stanovnika) (1). Genska predispozicija igra važnu ulogu jer je genska predispozicija važan čimbenik u pojavljivanju bolesti te učestalost obiteljskog pojavljivanja MS-a iznosi 20 u slučaju da su oba roditelja bolesna, a u slučaju da je jedan roditelj bolestan, rizik od obolijevanja iznosi 2% (1). Vrlo važnu povezanost gena predstavlja veza između MS i HLA klase 2. gena na kromosomu 6. Najvjerojatniji gen povezan sa MS jest HLA-DRB1 (\*1501) koji je prisutan u 48% oboljelih. Kako i svaka druga autoimuna bolest tako i MS ima bitnu poveznicu između genske predispozicije i okolišnih čimbenika. Među okolišnim čimbenicima ispitivanih u MS-u pojavljuju se Epstein-Barr virus (EBV), izloženost UV zračenju, pušenje te manjak vitamina D što bi donekle išlo u prilog geografskoj distribuciji. Od ostalih čimbenika spominju se i humani herpesvirus 6 (HHV6), varicella zoster, CMV i virusi herpesa simpleksa 1 i 2 (1).

Prevalencija MS-a u Hrvatskoj iznosi 143.8/100 000 (2).

## 1.2) PATOGENEZA MULTIPLE SKLEROZE

Upala bijele i sive tvari u CNS-u, uzrokovana infiltracijom imunoloških stanica i citokina, temeljni je uzrok oštećenja kod MS-a. Mnoga istraživanja sugeriraju da intervencija pomoćnih T stanica (poznatih i kao CD4+ T stanice) i stečenih imunoloških odgovora, pokrenutih interakcijom između antigen-prezentirajućih stanica (APC) i T limfocita, igraju ključnu ulogu u nastanku i napredovanju MS-a (3). Patogene molekule aktiviraju specifične citokine poput interleukina (IL)-12, IL-23 i IL-4, koji potiču diferencijaciju CD4+ T stanica u fenotipe Th1, Th2 ili Th17, s različitim sposobnostima oslobađanja citokina. Interferon gama (IFN $\gamma$ ) i faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) su ključni proinflamatorni citokini proizvedeni od strane Th1 stanica, dok Th2 stanice proizvode protuupalne citokine poput IL-4 i IL-13 (3). Ovi citokini imaju ulogu u smanjenju patološke upale i poticanju regeneracije tkiva. Th17 stanice, s druge strane, izazivaju upalu oslobađajući citokine poput IL-17, IL-21, IL-22 i IL-26 (3).

Novija istraživanja ukazuju na ulogu autoimunih reakcija u MS-u, posebno na povezanost između imunološkog odgovora i genetske predispozicije. Osim toga, istraživanja su identificirala nove potencijalne čimbenike okoliša, poput specifičnih virusnih i bakterijskih agensa, koji mogu izazvati imunološki odgovor koji doprinosi razvoju MS-a (3). Uključivanje ovih novih spoznaja u razumijevanje patogeneze MS-a omogućava razvoj novih terapija usmjerenih na suzbijanje autoimunih procesa i zaustavljanje progresije bolesti. Stoga, razumijevanje složenih imunoloških mehanizama postaje sve važnije za poboljšanje liječenja i ishoda kod osoba s MS-om (3).

### 1.3) ULOGA LIMFOCITA B U PATOGENEZI MULTIPLE SKLEROZE:

Iako su T stanice općenito smatrane glavnim doprinositeljima upalne demijelinizacije u MS-u, sve veći broj dokaza sugerira značajnu ulogu B stanica u patogenezi bolesti. Osim lučenja protutijela, B stanice sudjeluju u antigen-prezentaciji, proizvodnji proinflamatornih citokina i kemokina te stvaranju toksičnih faktora koji oštećuju SŽS u MS-u. Važnost B stanica u MS-u potvrđena je kliničkim ispitivanjima koja su otkrila da su monoklonska protutijela anti-CD20 iznimno učinkovita u suzbijanju novih relapsa bolesti (4–7). Periferne B stanice osoba s MS-om pokazuju poremećene proinflamatorne odgovore citokina, a deplecija B stanica rezultira značajno smanjenim proinflamatornim odgovorima CD4+ i CD8+ T stanica, kao i mijeloidnih stanica (4–7). Osim toga, B stanice imaju sposobnost proizvodnje protuupalnih citokina poput faktora rasta transformacije beta (TGF- $\beta$ 1), IL-35 i IL-10. Rastući dokazi sugeriraju sudjelovanje B stanica u MS-u, iako njihove uloge nisu potpuno razjašnjene. Abnormalnosti u funkciji B stanica u MS-u obuhvaćaju proizvodnju proinflamatornih citokina, disfunkciju regulatornih B stanica i stvaranje ektopičnih limfoidnih struktura u SŽS-u (4–7). Također se

razmatra uloga Epstein-Barr virusa (EBV) u prekomjernoj aktivaciji B stanica i imunološki učinci terapijskih pristupa u MS-u, s fokusom na B stanice. Otkriće oligoklonalnih traka u likvoru bolesnika s MS-om 1960. godine prvo je ukazalo na važnost B stanica u MS-u, dok su studije na miševima 1999. pokazale ključnu ulogu B stanica u patologiji MS-a. Anti-CD20 terapija s deplecijom B stanica pokazala se izuzetno učinkovitom u smanjenju broja relapsa i usporavanju invaliditeta kod MS-a. U multiploj sklerozi, B-stanice igraju ključnu ulogu u uzroku bolesti. One djeluju kao profesionalne prezentacijske stanice antigena (APC), prepoznajući antigene putem B-staničnog receptora i prezentirajući ih T-stanicama putem glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II (MHC II), a osim toga, B-stanice mogu prepoznati i unutarnje "konformacijske" proteinske antigene (4–7). U miševima s genetskim promjenama koje sadrže mijelinski specifične B i T-stanice, prisutnost ovih stanica uzrokuje eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE), model za MS. U bolesnika s aktivnom MS, B-stanice pokazuju povećane razine MHC II i CD80, sugerirajući njihovu pojačanu ulogu kao APC (4–7). B-stanice također proizvode različite citokine, uključujući i pro- i anti-upalne citokine. U MS-u, postoji neravnoteža u proizvodnji citokina s povećanom sekrecijom proupalnih citokina poput IL-6, TNF- $\alpha$ , i smanjenom proizvodnjom protuupalnog IL-10 (4–7). Osim toga, B-stanice mogu proizvesti protutijela koja ciljaju strukture CNS-a, poput mijelina, astroglije i neuroglijalnih stanica, što može doprinijeti patologiji MS-a. U neuromijelitis optica spektrum bolesti (NMOSD) i demijelinizaciji povezanoj s anti-MOG protutijelima, glavni pokretač bolesti je periferno generirani imunološki odgovor koji cilja strukture CNS-a, s pozitivnim AQP4 i MOG antitijelima (4–7). U MS-u B-stanice utječu na patogenezu i u periferiji i unutar CNS-a, neovisno o perifernim protutijelima (4–7). Stoga se razvijaju strategije liječenja koje ciljaju specifične aspekte patogeneze, uključujući selektivno uklanjanje diferenciranih B-stanica, ometanje njihove aktivacije ili suzbijanje pro-upalnog odgovora protutijela (4–7).

## 2.) KLINIČKA OBILJEŽJA MULTIPLE SKLEROZE

Poznavanje spektara kliničkih oblika MS-a omogućuje ispravnu i brzu dijagnozu, terapiju i na kraju bolji ishod same bolesti. Razlikujemo tri glavna klinička oblika MS-a, a to su:

- 1.) Relapsno - remitirajući oblik (RRMS)
- 2.) Primarno - progresivni oblik (PPMS)
- 3.) Sekundarno – progresivni oblik (SPMS)

Relapsno – remitirajući oblik MS-a je ujedno i najčešći oblik koji se pojavljuje u 80-85% slučajeva, karakteriziran brzim epizodama novonastalih neuroloških deficita koji su popraćene

fazama djelomičnog ili potpunog oporavka (1). Prema McDonald kriterijima iz 2017. bolesnik mora imati:

- a.) dokaze o oštećenju središnjeg živčanog sustava koje se širi u prostoru, odnosno pojavljuje se u više regija živčanog sustava.
- b.) dokaze o oštećenju koje se širi tijekom vremena, odnosno javlja se u različitim vremenskim točkama (1).

Najčešći simptomi su zahvaćanje optičkog živca koje se manifestira u obliku optičkog neuritisa koji dovodi do bolnog jednostranog ili dvostranog zamućenja ili gubitka vida, zahvaćanje moždanog debla čije zahvaćanje rezultira mnogobrojnim simptomima ovisno o dijelu moždanog debla koji je zahvaćen (kao što su vertigo, ataksija, promjene u hodu, diplopija i brojni drugi), te na kraju zahvaćanje kralježnične moždine čiji simptomi mogu biti hemipareze/paralize te hipo/anestezije (1). Napadaj (relaps) bolesti smatra se simptomom koji bolesnik opisuje subjektivno ili objektivno uočenim znakovima akutnog upalnog procesa u CNS-u, bez prisutnosti temperature ili infekcije, u trajanju od 24 sata (1).

TABLICA 1. Dijagnostički kriteriji iz 2017. za multiplu sklerozu kod bolesnika s početnim napadajem. Preuzeto i modificirano prema Thompson et al. 2018 (8)

Broj lezija s objektivnim kliničkim dokazima	Dodatni podaci potrebni za dijagnozu
≥2 klinička napada, ≥2 lezije	Nijedan*
≥2 klinička napada, 1 lezija (i jasni povijesni dokazi o prethodnom napadu koji uključuje leziju na različitom anatomskom mjestu†)	Nijedan*
≥2 klinička napada, 1 lezija	Diseminacija u prostoru dokazana dodatnim kliničkim napadom koji uključuje različito mjesto u CNS-u ili MRI‡
1 klinički napad, ≥2 lezije	Diseminacija u vremenu dokazana dodatnim kliničkim napadom ili MRI§ ILI dokazivanje CSF-specifičnih oligoklonalnih traka¶
1 klinički napad, 1 lezija	Diseminacija u prostoru dokazana dodatnim kliničkim napadom koji uključuje različito mjesto u CNS-u ili MRI‡ I   Diseminacija u vremenu dokazana dodatnim kliničkim napadom ili MRI§ ILI dokazivanje CSF-specifičnih oligoklonalnih traka¶

Ako su 2017 McDonald kriteriji ispunjeni i nema boljeg objašnjenja za kliničku prezentaciju, dijagnoza je multipla skleroza. Ako se sumnja na multiplu skleroza zbog klinički izoliranog sindroma, ali McDonald kriteriji iz 2017. nisu potpuno ispunjeni, dijagnoza je moguća multipla skleroza. Ako se tijekom evaluacije pojavi druga dijagnoza koja bolje objašnjava kliničku prezentaciju, dijagnoza nije multipla skleroza. Napad je definiran u panelu 1. \*Nisu potrebni dodatni testovi za dokazivanje diseminacije u prostoru i vremenu. Međutim, osim ako MRI nije moguće napraviti, MRI mozga treba biti učinjen u svim pacijentima kod kojih se razmatra dijagnoza multiple skleroze. Osim toga, MRI leđne moždine ili pregled CSF-a treba razmotriti u pacijenata s nedovoljno kliničkih i MRI dokaza koji podržavaju multiplu skleroza, s prezentacijom različitim od tipičnog kliničkog izoliranog sindroma ili s atipičnim značajkama. Ako su slike ili drugi testovi (npr. CSF) poduzeti i negativni, treba biti oprezan prije postavljanja dijagnoze multiple skleroze i razmotriti alternativne dijagnoze. †Klinička dijagnoza temeljena na objektivnim kliničkim nalazima za dva napada je najsigurnija. Razumni povijesni dokazi za jedan prošli napad, u odsutnosti dokumentiranih objektivnih neuroloških nalaza, mogu uključivati povijesne događaje sa simptomima i evolucijom karakterističnom za prethodni upalni demijelinizacijski napad; barem jedan napad, međutim, mora biti podržan objektivnim nalazima. U odsutnosti rezidualnih objektivnih dokaza, potreban je oprez. ‡MRI kriteriji za diseminaciju u prostoru opisani su u panelu 5. §MRI kriteriji za diseminaciju u vremenu opisani su u panelu 5. ¶Prisustvo CSF-specifičnih oligoklonalnih traka ne pokazuje diseminaciju u vremenu samo po sebi, ali može zamijeniti zahtjev za demonstracijom ove mjere.

Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) oblik je multiple skleroze koji se pojavljuje u 10-15% slučajeva, a karakterizira ga postupno, kontinuirano pogoršavanje tegoba te kontinuirani napredak neuroloških deficita. Za razliku od RRMS-a, nema faze remisije bolesti (1). PPMS se najčešće prezentira u obliku mijelopatije što predstavlja generalizirani pojam za oštećenje kralježničke moždine, a rjeđe se prezentira kao sindrom moždanog debla, cerebeluma ili simptomima optičkog neuritisa (1). Među češćim simptomima koji se pojavljuju su otežan hod, spastičnost, gubitak kontrole sfinktera, poremećaji ravnoteže i slabost, a senzorni simptomi su rjeđi nego kod RRMS-a. Kao i kod RRMS-a postoje i McDonald kriteriji za PPMS, a oni označuju progresiju bolesti unutar godinu dana, retrospektivno ili prospektivno, a uz to su potrebna dva od sljedećih kriterija:

- a) potvrđena diseminacija u vremenu prikazana kroz prisutnost jedne ili više T2 lezija tipičnih za MS u mozgu

- b) dokazana diseminacija u vremenu u kralježničnoj moždini prikazana kroz prisutnost jedne ili više T2 lezija
- c) pozitivan nalaz likvora prikazan kroz prisutnost oligoklonalnih vrpca ili visok IgG indeks (1)

TABLICA 2. Dijagnostički kriteriji za PPMS prema Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al Lancet Neurol. 2018 (8)

Bolesnici sa sljedećim kriterijima mogu biti dijagnosticirani kao primarno progresivna multipla skleroza:

1 godina progresije invaliditeta (procijenjena retrospektivno ili prospektivno), bez obzira na klinički relaps.
Plus, dva od sljedećih kriterija:
• Jedna ili više T2-hiperintenzivnih lezija karakterističnih za multiplu sklerozu u jednom ili više sljedećih područja mozga: periventrikularna, kortikalna ili juktakortikalna, ili infratentorijska
• Dvije ili više T2-hiperintenzivnih lezija u kralježničnoj moždini
• Prisutnost CSF-specifičnih oligoklonalnih traka

Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) oblik je multiple skleroze koji se nastavlja kao klinički tijek na RRMS, a javlja se u neliječenih osoba u prosjeku 20 godina od postavljanja inicijalne dijagnoze RRMS-a (1). Faktori rizika povezani s napredovanjem prema SPMS uključuju stariju dob na početku MS-a, muški spol, ranu visoku učestalost relapsa, dulje trajanje bolesti, viši početni EDSS rezultat, veći rani porast EDSS rezultata, veću količinu T2 lezija, zahvaćenost leđne moždine i manji volumen mozga (9). Analiza 806 pacijenata pokazala je da se rizik od ulaska u sekundarnu progresivnu fazu povećavao proporcionalno s trajanjem bolesti, dok starija dob na početku i visoka rana učestalost relapsa također povećavaju rizik (9).

Klinička dijagnoza SPMS-a je izazovna i obično retrospektivna, temeljena na povijesti pogoršanja nakon početnog relapsnog tijeka bolesti (9). Iako standardizirana definicija SPMSa nije široko prihvaćena, obično se definira kao pogoršanje neovisno o relapsima tijekom najmanje šest mjeseci (9). Dugoročno pogoršanje može se događati kod pacijenata s RRMSom neovisno o relapsima, a gubitak funkcije često ostaje neprimijećen (tzv. "tiho napredovanje"). RRMS i SPMS tvore kontinuum bolesti bez jasne granice između njih, pa period dijagnostičke neizvjesnosti može trajati gotovo tri godine. Jedna studija pokazala je da period neizvjesnosti traje  $2,9 \pm 0,8$  godina od prvog posjeta s predloženim napredovanjem do definitivne dijagnoze SPMS-a (9). Kašnjenje u dijagnozi može biti uzrokovano suptilnim indikatorima SPMS-a i preklapanjem kliničkih karakteristika MS-a s normalnim starenjem. Dijagnoza SPMS-a zahtijeva najmanje šest mjeseci simptoma napredovanja, a glavne metode dijagnostike



uključuju testove neurološke funkcije, kao što su kvantificirani testovi hodanja, testovi ravnoteže, te mjerenja volumena leđne moždine i atrofije kortikalnog sivog tkiva (9). Rani dijagnostički markeri za SPMS uključuju trajne i progresivne neurološke promjene kroz najmanje šest mjeseci, povećanje invaliditeta neovisno o relapsima, te promjene u MRI-u kao što su atrofija mozga i smanjenje volumena sivog tkiva (9). Više puta su napravljeni pokušaji da se SPMS klinički definira, ali ne postoji standardizirana definicija koja je široko prihvaćena. Postojeće definicije se oslanjaju na EDSS za procjenu progresije invaliditeta, što vodi do repeticije jer je SPMS definiran poremećajem hoda (9). Definicije temeljene na EDSS-u imaju dobru specifičnost, ali lošu osjetljivost jer ne identificiraju pacijente kod kojih je progresija vođena funkcionalnim domenama poput kognicije i umora (9).

TABLICA 3. Dijagnostički kriteriji za SPMS prema Cree et al., 2021 (9)

Progresija EDSS-a: 1 bod ako je EDSS <6 ili 0,5 ako je EDSS ≥ 6,0
EDSS ≥ 4
Funkcionalni sustav piramidalnih (FS) bodova = 2
Potvrđeno tijekom ≥ 3 mjeseca
PIRA - progresija neovisna o aktivnosti relapsa

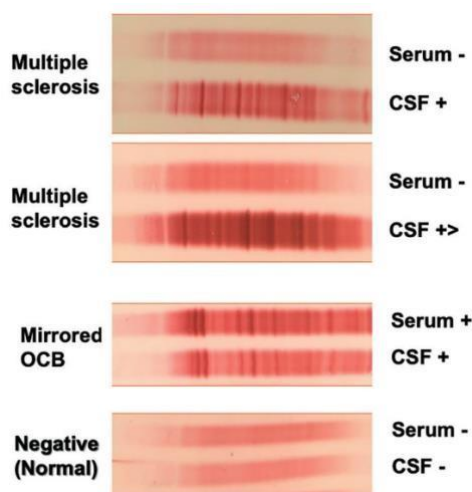
### 3.) DIJAGNOZA

Prve kliničke simptome/tegobe bolesti nazivamo klinički izoliranim sindromom (CIS – od *eng. clinically isolated syndrome*) dok se ne zadovolje kriteriji za dijagnozu MS-a. Statistički gledano, najčešće zahvaćena područja u CIS-u su vidni živac, moždano deblo i kralježnična moždina (1). Za postavljanje dijagnoze MS-a, ukoliko su simptomi tipični, potrebno je zadovoljiti McDonald kriteriji koji su zadnje revidirani 2017. godine. Ukoliko klinička slika nije jasna te su slikovni nalazi atipični, tada je potrebno razmisliti o alternativnim dijagnozama. Važno je napomenuti da simptomi moraju trajati duže od 24 sata i javljati se kao zasebne epizode odvojene najmanje 1 mjesec, a uz kliničku sliku glavni testovi koji se koriste za potporu dijagnozi su magnetska rezonancija (MR) i analiza cerebrospinalne tekućine (CSF) (8).

Kod djela bolesnika uz nalaz demijelinizacijskih lezija na MR-u primijećeno je i nakupljanje kontrasta u istima. Propuštanje intravenskog kontrasta - gadolinija uzrokovano je oštećenjem krvno-moždane barijere, što se često javlja u ranim fazama razvoja MS lezija i ukazuje na akutnu upalu (8). Gadolinijско pojačanje obično traje nekoliko tjedana, ali rezidualni MS plak ostaje vidljiv kao područje hiperintenziteta (što ukazuje na leziju) na MR snimkama s FLAIR ili T2-weighted tehnikom (8).

Lumbalna punkcija je korisna, posebno u dvojbenim slučajevima i u svim slučajevima sumnje na PPMS (10). Abnormalnosti u CSF-u uključuju pleocitozu mononuklearnih stanica i povišenu razinu intratekalno (unutar ili se pojavljuje u prostoru ispod arahnoidne membrane mozga ili kralježnične moždine) sintetiziranog IgG. Oligoklonalne trake odražavaju proizvode usmjerene imunološke reakcije aktiviranih B stanica u središnjem živčanom sustavu. Abnormalna intratekalna sinteza gama globulina, mjerena povišenim IgG indeksom ili prisutnošću dvije ili više zasebnih oligoklonalnih traka koje nisu prisutne u uparenom serumskom uzorku, prisutna je kod više od 90% pacijenata s MS-om (10). Povišena intratekalna proizvodnja protutijela također se može koristiti za ispunjavanje kriterija "diseminacije u vremenu" kod bolesnika koji se javljaju s prvom kliničkom manifestacijom MS-a (10). Unatoč osjetljivosti metode, povišenje proizvodnje protutijela u SŽS-u nije specifično za MS, već se pojavljuje i kod infekcija, a zaključno tome prisutnost polimorfonuklearnih leukocita, eozinofila ili izrazito povišena ukupna razina proteina trebali bi dovesti dijagnozu u pitanje isto kao i prisutnost više od 50 stanica/mm<sup>3</sup> (10).

Osim MR-a i lumbalne punkcije, evocirani potencijali smatraju se korisnima za procjenu provodljivosti živčanih puteva u središnjem živčanom sustavu (8).



Nakon što se postavi sumnja na MS kao najizgledniju etiologiju simptoma bolesnika, pristupa se evaluaciji pomoću McDonald kriterija, što uključuje diseminaciju u prostoru i diseminaciju u vremenu (1). Diseminacija u prostoru označava uključenost više zahvaćenih područja unutar središnjeg živčanog sustava, a diseminacija u vremenu označava postojanje aktivnosti bolesti kroz vrijeme (1).

Zadovoljenje kriterija diseminacije u vremenu moguće je i neurološkim pregledom na temelju kliničke slike, gdje pacijent ima objektivne znakove zahvaćanja barem dvaju područja SŽS-a ili objektivni klinički dokaz o zahvaćanju jednog područja SŽS-a i anamnestički simptom koji se objektivno može dokazati, a funkcionalno obuhvaća drugo područje SŽS-a (1). Objektivnim kliničkim nalazom smatraju se dokazi utvrđeni neurološkim pregledom, nalazi vidnih evociranih potencijala te dokaz demijelinizirajućih lezija na MR-u koji objašnjavaju ranije simptome. Ukoliko se objektivno može dokazati zahvaćanje samo jednog područja SŽS-a, tada se primjenjuju kriteriji koji uključuju MRI, gdje se dokazuje prisutnost barem jedne T2 lezije u minimalno 2 od 4 dijela SŽS-a, koji uključuju periventrikularni, kortikalni/jukstakortikalni, infratentorijalni prostor te kralježničnu moždinu (1). Iako MS plakovi mogu zahvatiti subkortikalnu bijelu tvar, lezije na ovom mjestu ne smatraju se dijagnostičkim jer su slične lezije povezane s drugim patologijama (10).

Zadovoljenje kriterija diseminacije u vremenu na temelju kliničke slike prisutno je ako bolesnik u anamnezi ima minimalno dva napadaja (relapsa) bolesti. Ukoliko ima samo jedan, tada se na temelju kontrolnog MR-a dokazuju nove T2 lezije i/ili lezije koje nakupljaju gadolinij u usporedbi sa prethodno učinjenim MR-om, neovisno o vremenu snimanja prethodno učinjenog MR-a ili istodobna prisutnost gadolinij-pozitivnih i gadolinij-negativnih lezija u bilo kojem razdoblju (1). Nalaz likvora nije potreban kao što je to bio slučaj prije, ali njegova važnost i dalje je prisutna iz razloga što pomaže u procjeni drugih etiologija kada je dijagnoza upitna (1).

### 3.1) ULOGA MAGNETNE REZONANCE U POSTAVLJANJU DIJAGNOZE MULTIPLE SKLEROZE:

Uvođenje MR-a početkom 1980-ih godina predstavljalo je prekretnicu u dijagnostici i terapiji MS-a, omogućujući preciznu vizualizaciju lezija u mozgu i kralježničnoj moždini. MR je postao ključan instrument u dijagnostici i praćenju MS-a, a kontinuirani tehnički napredak omogućio je sveobuhvatnije razumijevanje patofiziologije ove bolesti. Standardni protokoli MR-a, poput

T2-weighted i FLAIR sekvenci, široko se koriste u kliničkoj praksi za identifikaciju MS lezija (12). Međutim, napredne tehnike poput magnetizacijskog transfera (MT) i magnetske rezonancijske spektroskopije (MRS) pružaju veću dijagnostičku preciznost, iako su ograničene zbog varijabilnosti i troškova (12). Identifikacija MS lezija u mozgu i kralježničnoj moždini obično se provodi kroz T2-weighted i FLAIR sekvence (12). Dijagnostički kriteriji zahtijevaju prisutnost određenog broja lezija u određenim područjima CNS-a, uz predloženo dodavanje vidnog živca kao petog područja za poboljšanu dijagnostiku (12). Atrofija mozga i kralježnične moždine ima ključnu ulogu u MS-u te se često koristi kao mjerilo u terapijskim ispitivanjima. Napredne tehnike, poput volumetrijske analize, omogućuju dodatne uvide u ove procese, što pruža važne informacije o progresiji bolesti. Snimanje kralježnične moždine predstavlja poseban izazov, ali nove tehnike omogućuju precizniju dijagnozu i procjenu oštećenja u ovom području (12). Osim toga, tehnike poput T2-weighted snimanja omogućuju otkrivanje nakupljanja željeza u mozgu i kralježničnoj moždini, što je povezano s napredovanjem MS-a (12). Unatoč napretku u novim tehnikama MR-a, standardni protokoli i dalje igraju važnu ulogu u dijagnostici MS-a zbog svoje visoke osjetljivosti. Međutim, daljnji razvoj i standardizacija naprednih tehnika mogli bi pružiti još veće uvide u patofiziologiju MS-a i poboljšati kliničku praksu (12).

#### 4.) LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE

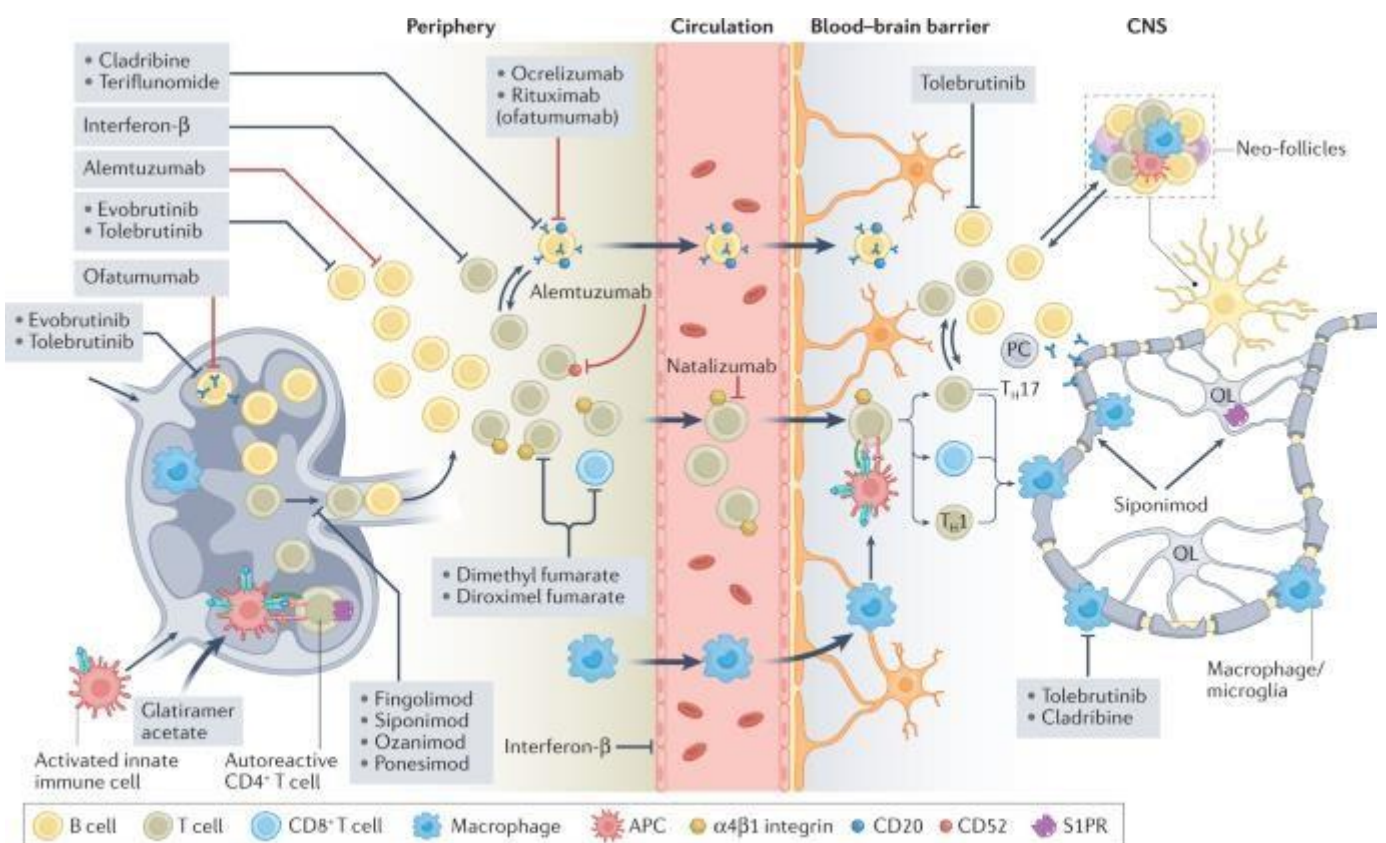
##### 4.1) LIJEČENJE RELAPSA:

Standardna terapija za liječenje relapsa multiple skleroze (MS) usporediva je s praksom tretiranja egzacerbacija drugih autoimunih bolesti. Uključuje pulsnu terapiju kortikosteroidima, koja podrazumijeva intravensku primjenu metilprednizolona u dozi od 0,5 do 1 grama tijekom 3 do 5 dana, uz provođenje intenzivne interdisciplinarnе fizikalne rehabilitacije (13). U slučaju nedovoljne učinkovitosti pulsne terapije kortikosteroidima u poboljšanju egzacerbacije, preporučuje se primjena plazmafereze (13). Važno je napomenuti da kortikosteroidi nisu učinkoviti u prevenciji relapsa MS-a, već samo u terapiji samih relapsa (13). Ova spoznaja dovodi do zaključka da kortikosteroidi nisu optimalan izbor za dugoročnu terapiju zbog nedostatka djelotvornosti u sprječavanju relapsa, kao i zbog mogućih sistemskih nuspojava poput razvoja ijatrogenog Cushingovog sindroma, osteoporoze, aseptičke nekroze zglobova, adrenalne insuficijencije itd.

##### 4.2) LIJEČENJE KOJE MIJENJA TIJEK BOLESTI:

Terapija koja mijenja tijek bolesti (*engl. Disease-Modifying Therapy - DMT*) ključna je komponenta u liječenju multiple skleroze. MS je bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada

mijelinsku ovojnicu živčanih vlakana, što rezultira upalom, oštećenjem živčanih stanica i pojavom simptoma kao što su gubitak osjeta, slabost mišića, koordinacijski problemi i vidni poremećaji (1). Cilj terapije koja mijenja tijekom bolesti kod MS-a jest smanjiti učestalost i težinu relapsa (perioda pogoršanja simptoma) te usporiti progresiju bolesti. Ove terapije djeluju na različite načine, no njihov glavni cilj je moduliranje imunološkog odgovora kako bi se smanjila upala i oštećenje mijelinske ovojnice (1). Važno je naglasiti da odabir terapije koja mijenja tijekom bolesti kod MS-a ovisi o individualnim karakteristikama bolesnika, uključujući stupanj bolesti, prisutnost komorbiditeta, planiranje trudnoće i toleranciju na određene lijekove. Redovito praćenje od strane neurologa od ključne je važnosti kako bi se prilagodila terapija i osigurala optimalna kontrola bolesti .



**Slika 2.** Ciljna mjesta djelovanja trenutnih terapija koje mijenjaju tijekom bolesti kod MS-a prema Bierhanslu L, Hartungu HP, Aktasu O, Rucku T, Rodenu M, Meuthu SG Nat Rev Drug Discov. 2022 (14)

#### 4.2.1) INTERFERONI

Prvi put opisani 1957. godine, interferoni pripadaju skupini citokina koji su svoj naziv dobili zbog mogućnosti inhibicije replikacije virusa. Od tada nadalje provedena su brojna istraživanja o interferonima  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  (1). Istraživanja su dokazala da su najučinkovitiji u liječenju MS interferoni  $\beta$  dok interferoni  $\gamma$  mogu prouzročiti nastanak relapsa. Mehanizam djelovanja interferona u patogenezi MS-a nije u potpunosti razjašnjen, međutim obuhvaća inhibiciju diferencijacije, proliferacije i aktivacije T-limfocita koji su reaktivni na mijelin, sudjeluju u preusmjeravanju proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru, inhibiraju prolazak T-limfocita kroz krvno-moždanu barijeru te pokazuju neuroprotektivno djelovanje (1). Liječenje interferonom počinje se malom dozom koja se postupno povećava do željene doze održavanja. Takav režim je prihvaćen zbog nuspojava koje mogu pratiti više doze interferona, a dijele se na lakše i teške. Lakše nuspojave obuhvaćaju simptome slične gripu poput umora, mialgije, temperature, bolova u kostima te lokalnih reakcija kože na mjestu uboda dok one teške nuspojave obuhvaćaju depresiju, suicidalne ideje i nekrozu na mjestu injekcije (1). Bolesnici liječeni interferonom mogu imati u laboratorijskim nalazima povišene jetrene enzime te leukopeniju (1). Opisane su i pojave neutralizirajućih protutijela na interferone. Sukladno navedenim nuspojavama kontraindikacije za primjenu interferona jest postojanje depresije. Interferoni se mogu primjenjivati za vrijeme trudnoće i u doba laktacije (1).

#### 4.2.2) GLATIRAMER ACETAT

Polipeptid glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina je prvi put sintetiziran 1967. godine u svrhu indukcije eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa u životinjskih modela kako bi se stvorila klinička slika multiple skleroze na životinjskom modelu (15,16). Obzirom da su životinjski modeli pokazivali znakove usporavanja progresije bolesti isto kao i nemogućnost indukcije bolesti u onih koji su prethodno primili glatiramer-acetat (GA), napravljena su istraživanja koja su potvrdila učinkovitost glatiramer-acetata u liječenju RRMS-a te je odobren 1996. godine za liječenje MS-a. Unatoč nejasnom mehanizmu djelovanja, brojna istraživanja ukazuju kako GA nalikuje mijelinskom bazičnom proteinu (MBP) te je utvrđeno da se kompetitivno i antagonistički veže za glavne komplekse histokompatibilnosti (MHC) II, čime blokira i/ili istiskuje antigene mijelina da budu prezentirani T-limfocitima (15,16). Osim toga, dodatno djeluje potičući diferencijaciju T-limfocita prema Th2 profilu umjesto Th1 profilu što znači da potiče protuupalni profil T-limfocita. GA-specifične Th2 stanice mogu prijeći krvnomoždanu barijeru (BBB) i oslobađati protuupalne i zaštitne citokine poput IL-4, IL-5, IL-10,

TGF- $\beta$  i IL-13, koji mogu zaustaviti imunološki odgovor te pospješiti popravak i regeneraciju tkiva (15,16). Zanimljivo je da su studije pokazale kako GA-aktivirane Th2 stanice povećavaju izlučivanje zaštitnih neurotrofnih faktora, uključujući inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (IGF-1), IGF-2 i neurotrofni čimbenik izveden iz mozga (BDNF) (15,16). Brojne studije su pokazale sličan učinak i sigurnosni profil u usporedbi sa interferonom  $\beta$  (15,16). Slične nuspojave su lokalne reakcije kože na mjestu aplikacije GA s tim da se mogu pojaviti i druge nuspojave poput boli u prsištu, tahikardija, dispneja, stezanje u grlu te tjeskobe, ali za razliku od IF- $\beta$  može se primjenjivati u ljudi koji boluju od depresije. Kontraindikacije postoje ukoliko je bolesnik alergičan na glatiramer-acetat ili sastavne komponente lijeka.

#### 4.2.3) DIMETIL FUMARAT

Studija ENDORSE predstavlja ključni doprinos istraživanju dugoročne sigurnosti i učinkovitosti dimetil fumarata u liječenju RRMS (17). Ova istraživanja sukladno istraživačkim skupinama uključila su bolesnike koji su prethodno sudjelovali u kliničkim ispitivanjima lijeka, što je omogućilo praćenje njihovog zdravstvenog stanja tijekom višegodišnjeg perioda (17). Tijekom 13 godina praćenja, bolesnici su sustavno procjenjivani za broj relapsa, promjene u MRI nalazima mozga i kralježnične moždine te za opće stanje i toleranciju na lijek. Rezultati su nedvosmisleno pokazali da je DMF značajno smanjio učestalost relapsa u usporedbi s placebom te da je u većini bolesnika očuvao ili poboljšao funkcionalnu sposobnost, što potvrđuje njegovu dugoročnu učinkovitost (17). Uz to, učestalost nuspojava bila je relativno niska, a najčešće su se javljali blagi do umjereni gastrointestinalni simptomi i reakcije na koži, što ukazuje na dobru podnošljivost lijeka (17). Zaključno, studija ENDORSE ističe DMF kao stabilnu, sigurnu i djelotvornu terapiju za RRMS (17).

#### 4.2.4) TERIFLUNOMID

Po mehanizmu djelovanja inhibitor sinteze pirimidina, teriflunomid je odobren 2013. godine za liječenje RRMS-a u državama Europske unije. Istovjetno fingolimodu, primjenjuje se oralnim putem. Mehanizam djelovanja teriflunomida se očituje u mogućnosti lijeka da selektivno i reverzibilno inhibira dihidro-orotat dehidrogenazu, značajan mitohondrijski enzim u procesu

sinteze pirimidina, što dovodi do smanjenja proliferacije aktiviranih T i B limfocita bez izazivanja stanične smrti (18,19). Kliničko istraživanje pod nazivom TEMSO (TERiflunomide Multiple Sclerosis Oral) dokazalo je značajan pad broja relapsa u grupama bolesnika koje su koristile teriflunomid u dozama od 7 mg i 14 mg u usporedbi sa placebo grupom međutim učestalost nuspojava i nuspojave zbog kojih su pojedini bolesnici prestali koristiti teriflunomid bile su prisutne u sve tri skupine u gotovo sličnim omjerima (18,19). Navedene česte nuspojave su povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, mučnina, alopecija, a teške nuspojave su neutropenija i limfocitopenija, povišeni krvni tlak i ozbiljne infekcije (18,19). Sukladno navedenim nuspojavama, lijek je kontraindiciran pri planiranju trudnoće, tijekom dojenja te kod teških jetrenih bolesnika (1).

#### 4.2.5) NATALIZUMAB

Natalizumab pripada skupini humaniziranih monoklonskih protutijela koja se vežu na receptorsku molekulu  $\alpha 4\beta 7$ -integrin koju eksprimiraju svi leukociti osim neutrofila. Oštećenje koje se događa tijekom aktivne upale unutar SŽS-a se pripisuje migraciji i aktivnosti Tlimfocita nakon što migriraju kroz zid krvne žile, preko krvno-moždane barijere u SŽS. Uspješnost migracije kroz zid krvne žile ovisi o mogućnosti leukocita da eksprimira na svojoj površini adhezijske molekule među koje pripadaju i integrini, te da se pomoću adhezijskih molekula vežu na adhezijske molekule roda VCAM-4 na endotelnim stanicama. Ukoliko su uvjeti migracije zadovoljeni tada T-limfocit nesmetano prolazi u sva tkiva, pa tako i u SŽS.

Ukoliko postoji blokada integrina na površini leukocita pomoću protutijela kao što je natalizumab tada migracija neće biti uspješna čime se sprječava mogućnost razvitka upale unutar tkiva SŽS-a. Posljedično tome, natalizumab sprječava broj i opseg oštećenja u RRMS-u. Brojne analize cerebrospinalne tekućine su pokazale smanjene količine leukocita nakon terapije natalizumabom, a brojne studije su pokazale povišene količine limfocita, predominantno limfocita B, u perifernoj krvi (20). Zbog povećane incidencije progresivne multifokalne leukoencefalopatije, uzrokovane virusom John Cunningham (JCV), neophodno je redovito mjerenje seroloških razina protutijela na JC virus kako bi se procijenio rizik od obolijevanja od ove oportunističke infekcije (20). Incidencija progresivne multifokalne leukoencefalopatije povećava se s izloženošću natalizumabu (10), a ovaj rizik može se stratificirati prema razinama protutijela na virus John Cunningham u serumu. Inače asimptomatska infekcija, JC virus se reaktivira slabljenjem ili kompromitacijom imunološkog sustava, što se događa korištenjem natalizumaba (10). Kod bolesnika koji nemaju protutijela protiv virusa, rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije je minimalan, manji od



1:10.000 (10). Stoga se natalizumab općenito preporučuje samo za pacijente negativne na protutijela. Produljenje intervala doziranja s 4 na 6 tjedana čini se da značajno smanjuje rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije za više od 90% kod seropozitivnih pacijenata, pružajući korisnu strategiju za smanjenje rizika (10). Suprotno tome, kod pacijenata koji su pozitivni na protutijela, rizik može biti visok, iznositi  $\geq 1,1\%$  godišnje (10). Nedostatak natalizumaba je taj što njegovo prekidanje može izazvati povratak aktivnosti bolesti, problem koji se može javiti kod pacijenata koji se ne pridržavaju terapije, koji serokonvertiraju na virus John Cunningham ili koji prekinu terapiju prije pokušaja začeća.

#### 4.2.6) FINGOLIMOD

Odobren 2010. godine u SAD-u kao prvi oralni lijek za liječenje RRMS-a gdje se koristi i kao prva linija liječenja, u Europi je registriran 2011. godine kao druga linija liječenja RRMS-a. Obzirom na oralni način primjene, umjesto aplikacije putem injekcija, mnogo je privlačniji bolesnicima za uporabu, dobro se apsorbira i unos hrane ne utječe na apsorpciju lijeka (21,22). Mehanizam djelovanja se zasniva na strukturnoj analognosti sfingozinu koji se veže za sfingozin-1-fosfatne receptore (S1PR) pomoću kojih limfociti posreduju svoj izlazak iz limfoidnih tkiva čime ulaze u perifernu cirkulaciju, a preko koje dolaze do ciljnih područja tijela, uključujući i CNS. Fingolimod, nakon procesa apsorpcije, prolazi proces fosforilacije čime postaje fosforilirani modulator S1P receptora što znači da se njegovim vezanjem na S1P receptor, on internalizira u stanicu čime se smanji koncentracija receptora na površini te to posljedično dovodi do sekvestracije limfocita u limfoidnom tkivu čime se smanji njihov broj u perifernoj cirkulaciji (21,22). Fingolimod se primjenjuje svakodnevno u obliku oralnog pripravka u dozi od 0,5 mg dnevno. Postoje brojne studije koje su istraživale učinkovitost ovisnu o dozi međutim došlo se do zaključka da viša doza, iako izlaže bolesnike većem sigurnosnom riziku, nije dovela do značajno povećane učinkovitosti (21,22). Uzimajući u obzir nuspojave, opisani kardiovaskularni učinci fingolimoda uključuju usporavanje broja otkucaja srca i atrioventrikularni blok u trenutku prve doze, a smatra se da su ovi učinci ovisni o dozi i da su specifično povezani s vezanjem lijeka na receptore sfingozin-1-fosfata u atrijskim miocitima (21,22). Početak usporavanja srčanog ritma bilježi se dva sata nakon primjene prve doze, a najnižu točku doseže 4-5 sati nakon primjene prve doze da bi učinak usporavanja počeo slabiti 6 sati iza primjene prve doze (21,22). Druga bitna nuspojava u kliničkim studijama bila je reaktivacija herpes zoster virusa zabilježena kod bolesnika koji su primali dozu od 1.25 mg fingolimoda, a ukupno su zabilježena dva fatalna slučaja (21,22). Od ostalih nuspojava spominju se makularni edem ovisan o dozi zabilježen kod bolesnika koji su uzimali dozu od

1.25 mg i povišenje jetrenih transaminaza, a obje nuspojave nestaju nakon prestanka uzimanja lijeka (21,22). Posljedično navedenim nuspojavama, indicirano je nadziranje vitalnih znakova bolesnika zbog potencijalne bradikardije, napraviti nalaze vrijednosti jetrenih transaminaza te preporučiti bolesniku oftalmološke preglede zbog potencijalnog makularnog edema. Uzimajući u obzir planiranje trudnoće, preporuča se prestanak uzimanja fingolimoda dva mjeseca prije planiranja trudnoće i preporuča se prestanak primjene lijeka za vrijeme dojenja jer lijek prelazi u mlijeko dojilja. Lijek je kontraindiciran u osoba koje su nedavno preboljele infarkt miokarda, osoba s dekompenziranim srčanim zatajenjem, anginom pektoris te QT intervalom > 500 ms (21,22).

#### 4.2.7 ANTI-CD20 PROTUTIJELA (OKRELIZUMAB, RITUKSIMAB, OFATUMUMAB)

Okrelizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo koje ciljano uništava CD20+ B stanice, predstavlja ključnu terapiju u liječenju MS-a. Naglasak je na njegovoj mogućnosti da selektivno djeluje na B stanice koje eksprimiraju CD20, čuvajući postojeću humoralnu imunost i kapacitet za obnovu B stanica obzirom da nezrele B stanice ne eksprimiraju CD20 antigen (23). Ova terapija temelji se na potentnim monoklonskim protutijelima koja ciljaju površinski antigen CD20 na B stanicama pomoću kojih imunski sustav domaćina uništava B stanice preko procesa stanične citotoksičnosti posredovane protutijelima i procesom apoptoze. U konačnici učinak se ostvaruje prekidom migracije B stanica iz periferije u SŽS, smanjenom prezentacijom antigena B stanica T stanicama, modulacijom lučenja proinflamatornih citokina od strane B stanica i smanjenom aktivacijom i diferencijacijom u plazma-stanice koje luče imunoglobuline. Njegova intravenozna primjena svakih šest mjeseci omogućuje brzu infuziju u trajanju od oko 2 sata, zadržavajući pri tome stabilan sigurnosni profil (23). Klinički uspjeh okrelizumaba ne samo da je promijenio paradigmu liječenja MS-a, nego je i osnažio novo razumijevanje uloge B stanica u patofiziologiji bolesti. U fazama III ispitivanja, okrelizumab je značajno smanjio godišnju stopu relapsa za 46% i 47% u odnosu na interferon  $\beta$ -1a, uz poboljšanje drugih kliničkih parametara (23). Analize su potvrdile i njegovu dugotrajnu učinkovitost tijekom 7,5 godina praćenja, ističući gotovo potpuno suzbijanje aktivnosti bolesti na MR-u i manji volumen atrofije mozga (23). U studiji ORATORIO, okrelizumab je pokazao značajno smanjenje progresije invaliditeta kod bolesnika s progresivnom primarnom MS-om u usporedbi s placeboom (23). Njegova terapijska učinkovitost, podržana MR mjerenjima lezija i kliničkim parametrima, potvrđuje njegovu ulogu u liječenju MS-a. Okrelizumab ostaje ključna opcija za kontrolu progresije bolesti kod bolesnika s MS-om, uključujući i one s progresivnom primarnom MS-om, za koje trenutno ne postoje druge odobrene terapije. Rituksimab,

monoklonsko protutijelo usmjereno protiv B-limfocita putem CD20 receptora, pokazalo je značajnu učinkovitost u liječenju autoimunih bolesti poput MS-a i poremećaja iz spektra neuromijelitisa optika (NMOSD) (24). Ciljana interakcija s B-stanicama pruža terapijske koristi uz relativno niski rizik od nuspojava. Iako službeno nije odobren za MS, rituksimab je često preferirana opcija zbog dokazane učinkovitosti i povoljnog profila sigurnosti (24). Dostupni podaci iz kliničkih studija i stvarnog svijeta potvrđuju njegovu učinkovitost i sigurnost u liječenju relapsno-remitirajuće MS i primarno progresivne MS. Pažljivo praćenje je preporučljivo radi mogućeg rizika od infekcija, uključujući mjerenje imunoglobulina i cijepljenje prije početka terapije (24). Unatoč potencijalu kao alternativa okrelizumabu, odabir između ova dva lijeka zahtijeva temeljito razmatranje zbog razlika u imunogenosti (24).

Dodatna istraživanja su potrebna kako bi se optimiziralo doziranje i smanjio rizik od infekcija, posebno kod PPMS-a (24). Ofatumumab, potpuno humano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD20 antigena na površini B limfocita, demonstrirao je značajnu terapijsku korist u liječenju relapsirajućih oblika multiple skleroze u provedenim kliničkim ispitivanjima faze III (25). Usporedba s teriflunomidom, uobičajenim tretmanom za ovu populaciju bolesnika, otkrila je dosljedno niže godišnje stope relapsa te smanjenje broja lezija na mozgu kod bolesnika koji su primali ofatumumab (25). Analize sigurnosti i podnošljivosti ukazuju na povoljan profil, s lokalnim reakcijama na mjestu injekcije kao najčešćim nuspojavama. Istovremeno, dugoročna primjena nije pokazala povećani rizik od ozbiljnih infekcija (25). Subkutana primjena omogućuje praktičnost i veću autonomiju bolesnika u primanju terapije.

#### 4.2.8) KLADRIBIN

Kladribin, analog purinskog nukleozida, selektivno smanjuje broj perifernih limfocita bez značajnog utjecaja na stanice urođenog imunološkog sustava. Djeluje kao selektivna terapija za obnovu imunološkog sustava, pružajući kratkotrajnu imunosupresiju. Glavni sigurnosni rizik je infekcija herpes zosterom, a ne povećava kratkoročni do srednjoročni rizik od maligniteta (26).

Učinkovit je u RRMS-u, smanjujući stope relapsa i poboljšavajući MR pokazatelje. U fazi III ispitivanja (CLARITY), kladribin tablete su pokazale bolje rezultate u usporedbi s placebo (26). U 96-tjednom ispitivanju, 1326 bolesnika je nasumično primilo 3,5 mg/kg, 5,25 mg/kg kladribina ili placebo u dva ciklusa godišnje (26). Primarni cilj bio je stopa relapsa nakon 96 tjedana, dok su sekundarni ciljevi uključivali udio bolesnika bez relapsa, vrijeme do progresije invaliditeta i MR pokazatelje. Studija je potvrdila učinkovitost i sigurnost kladribina, unatoč zabilježenim nuspojavama poput infekcija, limfopenije, i rijetkih ozbiljnih nuspojava poput

maligniteta i smrtnih slučajeva (26). Stoga, važno je pažljivo pratiti pacijente tijekom terapije kladribinom radi otkrivanja i upravljanja potencijalnim nuspojavama (26).

#### 4.2.9) ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje cilja selektivno antigen CD52 na T- i B-limfocitima. Liječenje ovim protutijelom rezultira deplecijom cirkulirajućih B- i Tlimfocita, što dovodi do smanjenja broja relapsa kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze. Postupak terapije sastoji se od dva ciklusa. Prvi terapijski ciklus uključuje infuziju alemtuzumaba od 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (27). Nakon 12 mjeseci od prvog ciklusa, primjenjuje se drugi ciklus, koji se sastoji od 1 infuzije dnevno tijekom 3 uzastopna dana (27). Klinička ispitivanja, uključujući faze II i III, pokazala su da alemtuzumab ima veću učinkovitost u usporedbi s aktivnim komparatorom interferonom (IFN)  $\beta$  1a, čak i kod bolesnika koji su imali nepovoljan odgovor na druge terapije (27). Analize dugoročnih učinaka također su pokazale stabilizaciju ili poboljšanje stanja kod većine bolesnika tijekom višegodišnjeg praćenja. Ovi podaci ukazuju na alemtuzumab kao značajno terapijsko sredstvo za RRMS (27). Osim toga, međunarodne studije su pokazale da je alemtuzumab nadmoćan u smanjenju stope relapsa u usporedbi s drugim lijekovima kao što su IFN  $\beta$  i fingolimod, te da ima sličan učinak kao i natalizumab (27). U kliničkim studijama alemtuzumaba opisano je nekoliko nuspojava, uključujući reakcije povezane s infuzijom, infekcije dišnih puteva, autoimune reakcije i trombocitopeniju (27). Reakcije povezane s infuzijom su bile najčešće, a uključivale su glavobolju, osip, pireksiju i druge simptome (27). Također su prijavljene infekcije, posebno virusi herpesa, te autoimune bolesti poput bolesti štitnjače. Također je zabilježeno nekoliko slučajeva akutne trombocitopenije. Upravljanje nuspojavama uključuje premedikaciju, kao i praćenje bolesnika nakon terapije (27).

## 5. SIMPTOMATSKA TERAPIJA MULTIPLE SKLEROZE:

Široka rasprostranjenost demijelinizacijskih lezija u multiploj sklerozi dovodi do istovjetno širokog spektra mogućih simptoma koji se mogu pojaviti tijekom razvoja i napredovanja bolesti. Obzirom na uključenost SŽS-a u aktivnostima svih organa tako simptomi zahvaćaju različite organe i organske sustave te postoji potreba za ublažavanjem simptoma te posljedično poboljšanje kvalitete života.

### 5.1) LIJEČENJE SPASTIČNOSTI

Spastičnost kod MS-a može pogoršati kvalitetu života povećanjem umora, boli, anksioznosti, invaliditeta, posturalnih deficita i visokog rizika od pada (28). Spastičnost se javlja kao simptom oštećenja gornjeg motoneurona, odnosno descendnih spinalnih puteva, čime se gubi inhibitorno-modulacijski učinak na donji motoneuron te posljedično nastaje povećan mišićni tonus koji bolesnik ne može kontrolirati. Spastičnost može biti tonična, s kontinuirano povišenim mišićnim tonusom, ili fazična, s intermitentno povišenim tonusom te vrlo čestim pojavom grčeva. Sve navedeno dovodi do pogoršanja kvalitete života povećanjem umora, boli, anksioznosti, invaliditeta, posturalnih deficita i visokog rizika od pada (28). Postoji više pristupa liječenju spastičnosti kao što su fizikalna terapija, transkranijalna magnetska stimulacija, primjena antispastičnih lijekova poput baklofena (oralno ili intratekalno) te

botulinum toksina A (28). Fizikalna terapija čini osnovu za ublažavanje i liječenje spastičnosti jer smanjuje abnormalne ulazne senzorne signale koji se pojavljuju unutar refleksnog luka. Ostale korisne nefarmakološke terapije su hidroterapija, transkutana električna živčana stimulacija poznatija po akronimu TENS i terapija hlađenjem. Govoreći o farmakološkom pristupu liječenja spastičnosti, koriste se baklofen od 30 do 75 mg, podijeljen u tri dnevne doze i tizanidin od 12 do 24 mg koji su pokazali sličnu učinkovitost, a ukoliko postoji refrakternost na oralnu primjenu lijeka, koristi se kontinuirana intratekalna infuzija baklofena (1). Baklofen djeluje kao agonist GABA<sub>A</sub> receptora na pre- i postsinaptičkim neuronima unutar SŽS-a čime djeluje inhibitorno na transmisiju mono- i polisinaptičkih refleksnih lukova unutar kralježnične moždine čime utječe na osnovni patofiziološki mehanizam spastičnosti (1). Tizanidin smanjuje spastičnost uzrokujući presinaptičku inhibiciju motornih neurona putem agonističkog djelovanja na alfa-2 adrenergičkim receptorima (1).

## 5.2) LIJEČENJE UMORA

Među osobama s multiplom sklerozom, umor je najčešći i jedan od najtežih simptoma, ali je zbog svoje složenosti i subjektivnosti često zanemaren i slabo shvaćen. Pojavljuje se u oko 90% oboljelih te je definiran kao subjektivni manjak fizičke i mentalne energije koji interferira s uobičajenim ili željenim aktivnostima bolesnika (1). Postoje brojne pretpostavke i istraživanja o patofiziologiji umora u sklopu multiple skleroze, a neka od njih pokazuju značajno povećanje ekspresije TNF- $\alpha$  mRNA, razine TNF- $\alpha$  i razine interferona- $\gamma$  kod umornih bolesnika s MS-om u usporedbi s ne-umornim (29). Uz to i niske razine kortizola i niske razine dehidroepiandrosterona povezane su sa sindromom kroničnog umora što implicira uključenost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (29). Nadalje, istraživanja magnetske rezonantne spektroskopije (MRS) pokazala su značajna smanjenja omjera N-acetilaspargata i kreatina (NAA/Cr) u više regija mozga kod osoba s MS-om koji imaju umor u usporedbi s onima koji nemaju umor (29). Osim primarnih uzroka umora, umor može proizaći iz povezanih stanja ili nakupljanja tereta bolesti. Važno je razmotriti specifične uzroke kao što su poremećaj spavanja, depresija i stupanj invalidnosti. Umor se pojavljuje neočekivano u sklopu multiple skleroze i bez vanjskog uzroka, za razliku od uobičajenog umora koji se pojavljuje nakon fizičkog i psihičkog rada (29). U liječenju umora postoji nefarmakološki pristup koji uključuje fizikalnu terapiju, aerobnu fizičku aktivnost i terapiju hlađenjem dok farmakološki pristup uključuje antidepressive iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) te

amantadin, korišten kao antivirusni lijek koji ima utjecaj na dopaminergični i noradrenergični sustav (1).

### 5.3) LIJEČENJE BOLI

Bol koju osjećaju osobe s MS-om obično je posljedica oštećenja živčanog sustava tijekom razvoja bolesti te se obično može klasificirati kao centralna neuropatska bol (rjeđe kao periferna ili nociceptivna bol). Najčešći simptomi uključuju disestetičku bol u udovima, bolne toničke grčeve, Lhermitteov znak, trigeminalnu neuralgiju, glavobolje i bolove u donjem dijelu leđa (30) te zahvaćaju 40-80% oboljelih. Postoje četiri oblika boli u oboljelih od MS-a, a to su kontinuirana centralna neuropatska bol (disestezijska udova), intermitentna centralna neuropatska bol (trigeminalna neuralgija), mišićno-koštana bol (lumbosakralna) te mješovita neuropatska i neneuropatska bol (glavobolja) (30). Centralna neuropatska bol, najčešći tip boli u oboljelih od MS-a, proizlazi iz primarnog oštećenja SŽS-a. Proces demijelinizacije i aksonskog oštećenja dovode do centralne hiperekscitabilnosti te se neuropatska vrsta boli pojavljuje sekundarno oštećenjima parijetalnog korteksa ili talamusa gdje se nalaze senzorne projekcije (30). Pretpostavlja se da zbog nedostatka normalnih aferentnih impulsa, neuroni u SŽS-u odgovorni za primanje signala boli povećaju ekspresiju natrijevih i kalcijevih kanala čime postaju hiperekscitabilni, a tako podraženi neuroni u području lezije uzrokuju spontana ektopična pražnjenja koja se šire efaptički, odnosno umjesto prijenosa impulsa preko dendrita i aksona, prijenos se događa putem električnih polja što izaziva simptom boli (30). Trigeminalna neuralgija (TN) vjerojatno je najpoznatiji neuropatski sindrom boli kod multiple skleroze (30). Pojavljuje se u području inervacije trigeminusa i karakterizira je paroksizmalna bol koja je poput uboda, probadanja, žarenja, ili "električne" boli. Bol ima nagli početak, izuzetno je jaka i često je popraćena karakterističnom grimasom na licu. Traje do nekoliko desetaka sekundi, iznimno i nekoliko minuta pa nestaje. Bol se može pojaviti spontano ili biti izazvana stimulansima na određenim područjima lica ili usta. Blagi dodir ili iritacija u području zone okidanja izaziva bol. U 90% oboljelih pojavljuje se u području V2 i V3 grane trigeminalnog živca te oboljeli od MS-a imaju 20 puta veću šansu za razvoj TN-a od opće populacije (30). Posmrtna analiza oboljelih od MS-a pokazuje da su uzroci trigeminalne boli povezani sa demijelinizacijskim lezijama odnosno plakovima u ponsu (30). Prva linija liječenja je karbamazepin, a ukoliko on dovede do neželjenih pogoršanja simptoma MS-a, onda se mogu koristiti okskarbazepin, gabapentin ili lamotrigin.

#### 5.4) LIJEČENJE URINARNE DISFUNKCIJE

Pojavljuje se u oko 75% oboljelih od MS-a tijekom bolesti (1). Kontrola mokraćnog mjehura te funkcije poput pražnjenja i zadržavanja mokraće su pod kontrolom voljnog i autonomnog živčanog sustava pri čemu simpatički dio kontrolira zadržavanje mokraće zbog kontrakcije gornjeg uretralnog sfinktera dok parasimpatički dio uzrokuje kontrakciju mišića detruzora čime kontrolira pražnjenje mjehura (1). Voljna komponenta živčane kontrole mokraćnog mjehura se sastoji od vanjskog uretralnog sfinktera kojeg inerviraju vlakna pudendalnog živca. Gledajući kompleksnu inervaciju mokraćnog mjehura, zaključuje se da je to složen mehanizam međudjelovanja aferentnih i eferentnih vlakana kralježnične moždine, moždanog debla i kortikalnog mikcijskog centra (1). Poremećaji mokrenja u oboljelih od MS-a se javljaju u tri oblika: poteškoće zadržavanja urina, poteškoće započinjanja pražnjenja i kombinirane poteškoće (1). Kada bolesnik ima poremećaj zadržavanja urina to označava prekomjernu aktivnost mišića detruzora, odnosno prekomjernu aktivnost parasimpatičkog sustava stoga su lijekovi izbora iz skupine antimuskarinika od kojih se koriste oksibutinin u dozi od 5 mg 2-3 puta na dan, imipramin i solifenacin sukcinat (1). Ukoliko bolesnik ima poremećaj pražnjenja mokraćnog mjehura što označava prekomjernu aktivnost simpatičkog živčanog sustava, tada se koriste blokatori  $\alpha$  adrenergičnih receptora poput fenoksibenzamina (1). Pri korištenju  $\alpha$  blokatora kao nuspojava može se javiti hipotenzija.

#### 5.5) LIJEČENJE SEKSUALNE DISFUNKCIJE

Osobe s multiplom sklerozom suočavaju se s raznovrsnim izazovima, uključujući spastičnost, senzorne deficite, poremećaje mokraćnog mjehura i crijeva, umor te seksualnu disfunkciju (SD). Seksualna disfunkcija, koja pogađa između 50-90% muškaraca i 40-80% žena s MS-om, ima značajan utjecaj na kvalitetu njihovog života (31,32). Ona je rezultat primarnih neuroloških lezija i sekundarnih neuroloških oštećenja te se manifestira na različite načine kod muškaraca i žena. Razlozi seksualnih problema kod osoba s MS-om mogu se podijeliti u tri skupine: izravno oštećenje živčanih putova, neizravni simptomi (npr. gubitak osjeta ili grčevi, umor, inkontinencija, slabosti mišića) koji ometaju seksualno funkcioniranje te psihička stanja koja nastaju zbog bolesti (npr. anksioznost, depresija, promjene slike o tijelu) (31). Osobe oboljele od MS-a mogu također imati i druga stanja koja povećavaju rizik od seksualnih problema, kao što su prekomjerna tjelesna težina, ovisnost o alkoholu i šećerna bolest, a i različiti lijekovi mogu dovesti do seksualnih teškoća (31). Liječenje SD kod pacijenata s MS-om uključuje farmakološke i ne-farmakološke pristupe. Farmakološki tretmani obuhvaćuju lijekove kao što su inhibitori fosfodiesteraze 5, sildenafil, u dozi od 50 do 100 mg koji se uzima jedan sat prije



planirane seksualne aktivnosti, androgeni od kojih su najpoznatiji metiltestosteron i dehidroepiandrosteron koji povećavaju libido, posebice u žena, a za problem vaginalne lubrikacije postoje razni lubrikanti, gelovi i kreme. Ne-farmakološki pristupi uključuju vježbe, tehnike svjesne prisutnosti i korištenje specifičnih uređaja. Istraživanja su pokazala da kombinacija fizičkih vježbi i farmakoloških tretmana može donijeti obećavajuće rezultate u poboljšanju seksualne funkcije (31,32). Uključivanje neurologa, ginekologa, urologa, fizioterapeuta, psihijatra i drugih zdravstvenih stručnjaka ključno je za učinkovito upravljanje seksualnom disfunkcijom i poboljšanje kvalitete života osoba s MS-om. No, unatoč prevalenciji ovih problema, samo mali postotak bolesnika otvoreno razgovara o svojim seksualnim poteškoćama sa svojim liječnicima, često izazvanih sramom ili strahom (31). Stoga je važno stvoriti otvoreno i podržavajuće okruženje kako bi se potaknula komunikacija i omogućilo adekvatno liječenje. Osim neuroloških aspekata, važno je također uzeti u obzir i emocionalne i fizičke čimbenike koji mogu doprinijeti seksualnim problemima (31). Tehnike stimulacije, poput primjene vibratora, mogu biti korisne u postizanju seksualnog uzbuđenja i orgazma kod osoba s MS-om, a njihova primjena može se prilagoditi individualnim potrebama i preferencijama (31,32).

## 5.6) LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA

Problemi sa spavanjem često su prisutni kod osoba s MS-om, s prevalencijom od 25% do 54% u tijeku bolesti (33). Studija Čarnicka i sur. je imala za cilj istražiti odnos između noćne polisomnografije (PSG) i subjektivnih simptoma kao što su kvaliteta sna, umor i povećana dnevna pospanost kod osoba s MS-om. Zaključeno je da je prisustvo sindroma nemirnih nogu (RLS) glavni čimbenik lošeg sna, umora i dnevne pospanosti kod bolesnika s MS-om, dok poremećaji disanja u snu utječu samo na umor (33). Dopaminergički agonisti, kao što su pramipeksol u dozi od 0,125 mg do 0,5 mg i ropinirol u dozi od 0,25 mg do 4 mg, pokazali su se učinkovitima u liječenju sindroma nemirnih nogu te se uzimaju 2-3 sata prije spavanja. Pored medikamentozne terapije, bolesnicima se preporučuju lagane šetnje, mlake kupke, topli napitci te relaksirajuća intelektualna aktivnost kao dodatne metode za poboljšanje kvalitete sna. Ova saznanja ističu važnost ciljane dijagnoze i liječenja RLS-a i drugih poremećaja sna kako bi se poboljšala ukupna skrb za osobe s MS-om (33).

## 5.7) LIJEČENJE TREMORA I ATAKSIJE

Tremor je prepoznat kao jedan od najvažnijih simptoma multiple skleroze, koji značajno utječe na kvalitetu života, a pojavljuje se u oko 75% oboljelih. Nastaje kao posljedica oštećenja malog

mozga i njegovih neuronskih puteva (1). Epidemiološke studije pokazuju varijabilnu prevalenciju tremora kod MS-a, što može biti posljedica različitih metoda procjene i definicija tremora. Klinički, tremor kod MS-a najčešće se manifestira kao posturalni ili intencijski tremor, dok je pravi, ekstrapiramidni tremor u mirovanju rijetkost (34). Tremor se može pojaviti u različitim dijelovima tijela, uključujući ruke, glavu i trup, te može varirati u težini, od blagih do ozbiljnih slučajeva koji značajno narušavaju svakodnevne aktivnosti bolesnika. U liječenju tremora kod MS-a koriste se različite metode, uključujući medikamentoznu terapiju, fizikalnu terapiju i neurokirurške intervencije (1). Medikamentozna terapija često uključuje korištenje lijekova kao što su beta-blokatori, antikonvulzivi i benzodiazepini, iako je njihova učinkovitost ograničena i varijabilna (34). Fizikalna terapija može uključivati tehnike kao što su ciljana vježba i upotreba ortopedskih pomagala kako bi se smanjila težina simptoma i poboljšala funkcionalna sposobnost bolesnika (34). Duboka stimulacija mozga (DBS), koja cilja dentatorubro-talamični trakt, pokazuje određeni uspjeh u smanjenju tremora kod MS-a, iako nije prikladna za sve oboljele (34). Studije su također istaknule važnost pravilne funkcionalne povezanosti cerebelarnih jezgri i senzomotornog korteksa u razumijevanju patofiziologije tremora (34). Neurofiziološki nalazi sugeriraju da disfunkcija u ovim neuralnim mrežama doprinosi nastanku i održavanju tremora. Zaključno, tremor predstavlja značajan izazov za osobe s MS-om, ali i za njihove liječnike. Bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama i razvoj prilagođenih terapijskih pristupa ključni su za poboljšanje kvalitete života osoba s MS-om koji pate od tremora. Istraživanja koja se bave neurofiziološkim aspektima tremora i nove metode liječenja pružaju nadu za buduće intervencije koje bi mogle učinkovito kontrolirati ovaj iscrpljujući simptom (34).

## 5.8) LIJEČENJE DISFAGIJE

Disfagija, odnosno poteškoće s gutanjem, predstavlja značajan izazov u terapiji osoba oboljelih od multiple skleroze, često dovodeći do ozbiljnih komplikacija i smanjenja kvalitete života. Uzroci disfagije mogu obuhvatiti oštećenja u strukturama poput kortikobulbarnog živčanog trakta, malog mozga, moždanog debla i donjih kranijalnih živaca, kao i kognitivne poremećaje (35,36). Disfagija može znatno utjecati na kvalitetu života te povećati rizik od dehidracije, aspiracije hrane, aspiracijske pneumonije i malnutricije, što posljedično može rezultirati povećanom smrtnošću u kasnim fazama bolesti. Trenutne dijagnostičke metode za disfagiju kod MS-a podijeljene su na objektivne i subjektivne kategorije, svaka s vlastitim alatima, uređajima i upitnicima. Analiza je pokazala da 38% odraslih s MS-om pati od poteškoća s gutanjem, što dovodi do različitih fizičkih i socijalnih posljedica (35,36). Istraživanje je također

ukazalo na smanjenje rezultata u svim domenama kvalitete života povezane s gutanjem kod odraslih s MS-om i disfagijom, potvrđujući time visoku učestalost ovog stanja u MS populaciji (35,36). Naglasak je stavljen na ranu intervenciju logopeda radi adekvatnog upravljanja disfagijom i poboljšanja kvalitete života. Važna je edukacija bolesnika i njihovih obitelji o pravilnom izboru i pripremi hrane, tehnici polaganog žvakanja manjih količina hrane uz istovremeno pijenje hladnih tekućina. Učinci inhibitora acetilkolinesteraze pokazali su prolazni pozitivan utjecaj na poremećaje gutanja, otvarajući time mogućnosti za dodatna istraživanja i terapijske pristupe u ovoj populaciji.

## 6.) CIJEPLJENJE U MULTIPLOJ SKLEROZI

Cijepljenje je od vitalnog značaja za očuvanje zdravlja i prevenciju ozbiljnih bolesti, a njegova važnost posebno dolazi do izražaja u slučaju osoba koje imaju dijagnozu MS-a. S obzirom na potencijalno oslabljeni imunološki sustav tijekom liječenja i povećani rizik od infekcija kod osoba s MS-om, cijepljenje postaje ključno za sprječavanje ozbiljnih bolesti koje bi mogle dodatno pogoršati njihovo stanje. Ovaj rad će istražiti važnost cijepljenja u kontekstu multiple skleroze, ističući kako pravilno cijepljenje može poboljšati kvalitetu života osoba s ovom bolešću i zaštititi ih od komplikacija povezanih s infekcijama. Osim samog cijepljenja, bitan je i pristup liječnika bolesniku obzirom da se otpor prema cjepivima javlja u sve izraženijoj mjeri stoga brižan pristup i objašnjenje postupka i plana cijepljenja igraju važnu ulogu. Postoje mnoge kontroverze vezano za cijepljenje, primjerice slučaj razvoja MS-a nakon primitka cjepiva za hepatitis B 1990. godine, a osim razvoja MS-a, povijesna opažanja postvakcinalnog encefalomijelitisa ili pojave/relapsa drugih demijelinizirajućih bolesti nakon cijepljenja također su pridonijeli obrambenom stavu javnosti prema cjepivima (37). Srećom, unazad dva desetljeća, više studija pokazalo je odsutnost uzročne veze između cijepljenja i pojave ili relapsa MS-a (37). Dostupni dokazi sugeriraju da cijepljenja protiv hepatitisa B, humanog papiloma virusa, gripe, tetanusa, difterije, pertusisa, dječje paralize, bacilusa Calmette-Guérin (BCG), tifusa, krpeljnog encefalitisa ili cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR-a) ne povećavaju rizik od razvoja MS-a (37). Zaključno navedenom, za osobe s MS-om koje ne primaju imunoterapiju, koristi većine cjepiva znatno nadmašuju bilo kakve potencijalne rizike. Preuzeto iz podataka o HIV virusu, preporuča se da broj CD4 od 200 stanica/ $\mu$ L može biti prikladna granična vrijednost ispod koje se cijepljenje živim cjepivima ne bi trebalo davati (37).

### 6.1) VAŽNOST CIJEPLJENJA I CIJEPLJENJE KAO PREVENTIVNA MJERA U RAZVOJU INFEKTIVNE BOLESTI

Cijepljenje je vitalna preventivna mjera koja igra ključnu ulogu u zaštiti pojedinaca i zajednica od infektivnih bolesti. Osnovni mehanizam cijepljenja leži u poticanju imunološkog sustava da prepozna i stvori obrambeni odgovor na određeni patogen, poput virusa ili bakterije, bez izlaganja organizma punom obliku bolesti. Uobičajeni postupak cijepljenja uključuje primjenu oslabljenih, umrtvljenih ili djelomično čistih dijelova patogena ili njihovih toksina. Kada organizam primi cjepivo, imunološki sustav prepoznaje ove komponente kao strane i pokreće imunološki odgovor. To obično uključuje proizvodnju protutijela i aktivaciju imunoloških stanica koje su odgovorne za eliminaciju patogena. Nakon cijepljenja, tijelo razvija specifičan imunitet protiv određene bolesti, što znači da će biti spremno za borbu protiv patogena ako dođe u kontakt s njim u budućnosti. Ovaj imunitet može pružiti zaštitu od razvoja bolesti ili barem ublažiti njezine simptome.

## 6.2) RAZMATRANJE SIGURNOSTI I UČINKOVITOSTI CIJEPLJENJA KOD OSOBA SA MULTIPLOM SKLEROZOM: IZAZOVI I PERSPEKTIVE

Osobe koji boluju od MS-a često se liječe različitim lijekovima koji djeluju djelomično immunosupresivno, čime se oslabljuje obrambeni sustav organizma i povećava osjetljivost na razne bolesti. Osobe s multiplom sklerozom koje primaju ove lijekove mogu biti u riziku od reaktivacije latentnih patogena, pogoršanja asimptomatskih kroničnih infekcija, dobivanja novih infekcija i suočavanja s težim tijekom uobičajenih infekcija (38). Mnoge od ovih bolesti mogu se putem cijepljenja spriječiti ili se može smanjiti rizik od razvoja težih simptoma.

Međutim, u kliničkoj praksi još uvijek postoji neizvjesnost oko optimalnog vremena i načina provođenja cijepljenja kako bi se postigli najbolji rezultati za bolesnika, a istovremeno izbjegla interferencija s imunomodulacijskom terapijom (38).

Prvo pitanje koje zahtijeva odgovor jest „Jesu li cjepiva štetna odnosno sigurna za upotrebu obzirom da potiču isti imunosni sustav koji šteti oboljelima od MS-a?“ (38).

Odgovor na ovo pitanje i buduća pitanja sadrži rad napravljen od strane Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (ECTRIMS) te Europske akademije za neurologiju (EAN). Istraživanja su pokazala da uobičajena cjepiva, kao što su cjepiva protiv gripe, tetanusa ili hepatitisa B, ne povećavaju rizik od pogoršanja simptoma ili napredovanja invaliditeta kod multiple skleroze, a došlo se i do sličnog rezultata nakon cijepljenja BCG-om (38). Nadalje se potvrđuje zaključak da u bolesnika koji ne primaju ili primaju DMT, cjepiva nisu povezana sa rizikom od relapsa/egzacerbacije te sa progresijom invaliditeta, korist cijepljenja nadjačava potencijalne rizike i da se inaktivirana cjepiva mogu koristiti kod svih osoba koji primaju DMT (38). Drugim riječima, kada imunizacija inaktiviranim cjepivima nije moguća prije početka

liječenja, inaktivirana cjepiva mogu se dati u bilo koje vrijeme, uz razmatranje ponovne imunizacije nakon što se liječenje završi i imunološki sustav oporavi naprimjer oporavak limfopenije, restitucija humoralnog imuniteta (37). Što se tiče živih atenuiranih cjepiva, tu se dolazi do zaključka da se mogu sigurno koristiti kod osoba s multiplom sklerozom koji ne primaju DMT ili kod onih koji primaju DMT (interferone ili glatiramer acetat), ali bi se trebala izbjegavati kod bolesnika koji primaju sljedeće terapije: dimetil fumarat (DMF), teriflunomid, modulator sфингоzin-1-fosfata, natalizumab, kladribin, alemtuzumab ili monoklonska protutijela protiv CD20 zbog mogućeg razvoja infekcije povezane sa cjepivom, naročito cjepiva poput MMR, varicella-zoster virusa (VZV) te cjepiva protiv žute groznice, i slabijeg imunološkog odgovora na cjepivo (38).

**Tablica 4.** Cijepljenje i terapija koja mijenja tijekom bolesti. Preuzeto i modificirano prema Reyes et al. 2020 (37)

RAZRED	CIJEPLJENJE	KOMENTAR
Interferon $\beta$	Održavanje terapije koja mijenja tijek bolesti	Sigurno i učinkovito.
Glatiramer acetat	Održavanje terapije koja mijenja tijek bolesti	Sigurno. Cijepljenje protiv gripe koje sadrži inaktivirane viruse može biti manje učinkovito.
Teriflunomid	Održavanje terapije koja mijenja tijek bolesti	Inaktivirani antigeni (prvo cijepljenje) i reaktivacijski antigeni su sigurni i učinkoviti. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine tijekom terapije i šest mjeseci nakon nje. Treba uzeti u obzir dugi poluživot teriflunomida.
Dimetil fumarat	Imunosupresivna terapija	Inaktivirani antigeni i reaktivacijski antigeni su sigurni i učinkoviti. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine dok se limfocitni brojevi ne oporave nakon prestanka terapije. Preporučuje se screening za MMR i VZV.
Fingolimod	Imunosupresivna terapija	Inaktivirana cjepiva mogu biti manje učinkovita za vrijeme terapije i do dva mjeseca nakon nje. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine tijekom ovog razdoblja. Preporučuje se screening za MMR i VZV prije početka terapije. Cijepljenje protiv HPV-a preporučuje se prije početka terapije.
Natalizumab	Imunosupresivna terapija	Sačuvani imunološki odgovori na inaktivirane antigene i reaktivacijske antigene. Učinkovitost cijepljenja protiv gripe koja sadrži inaktivirane viruse je pod upitnikom. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine. Preporučuje se screening za MMR i VZV.
Alemtuzumab	Terapija za rekonstituciju imunološkog sustava	Sačuvani imunološki odgovori nakon terapije, ali cijepljenje unutar šest mjeseci može smanjiti postotak odgovora. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine sve dok se ne postigne rekonstitucija imunološkog sustava. Preporučuje se screening za MMR i VZV.
Kladribin	Terapija za rekonstituciju imunološkog sustava	Nije preporučeno dok se ne postigne rekonstitucija imunološkog sustava. Preporučuje se screening za MMR i VZV.
Okrelizumab	Imunosupresivna terapija	Inaktivirana cjepiva mogu biti manje učinkovita. Treba izbjegavati žive atenuirane vakcine tijekom terapije i nakon nje do obnove B-stanica. Preporučuje se screening za MMR i VZV.
Transplantacija matičnih stanica krvi	Terapija za rekonstituciju imunološkog sustava	Inaktivirana cjepiva su sigurna nakon transplantacije matičnih stanica krvi, a specifični programi revakcinacije preporučuju se prema smjernicama ECIL grupe. Žive atenuirane vakcine se ne preporučuju prije 24 mjeseca nakon transplantacije i treba ih uzeti u obzir samo u bolesnika bez graft-versus-host bolesti i bez trenutne imunosupresije. Nema dokaza da inaktivirana cjepiva potiču ili pogoršavaju graft-versus-host bolest. Donorsko cijepljenje živim atenuiranim cjepivima je kontraindicirano četiri tjedna prije donacije. Bliski kontakti primatelja transplantacije matičnih stanica krvi trebaju biti cijepljeni prema nacionalnim smjernicama, uz posebne mjere opreza kod korištenja živih atenuiranih cjepiva.

\*Osobe s MS-om koje nemaju pouzdanu povijest odgovarajuće imunizacije (tj. primile su dvije doze MMR cjepiva) trebaju biti testirane na antitijela protiv ospica i rubeole.

\*\*Osobe s MS-om koje nemaju potvrđenu povijest vodenih kozica ili nemaju dokumentaciju o potpunom cijepljenju protiv VZV-a trebaju biti testirane na protutijela protiv VZV-a.

†Bliski kontakti koji trebaju živa oslabljena cjepiva protiv VZV-a ili MMR-a trebaju privremeno biti odvojeni od primatelja transplantacije matičnih stanica krvotvornih organa.

Osobe s MS-om koje su primile transplantaciju matičnih stanica krvotvornih organa ne bi smjele imati kontakt s izmetom ili pelenama dojenčadi koja su primila cjepivo protiv rotavirusa u posljednja 4 tjedna. CNS, središnji živčani sustav; ECIL, Europska konferencija o infekcijama kod leukemije; HPV, humani papiloma virus; MMR, ospice, zaušnjaci i rubeola; MS, multipla skleroza; SmPC, sažetak karakteristika proizvoda; VZV, virus varicella-zoster

**Tablica 5.** Preporučena cjepiva za osobe s MS koji primaju lijekove za modificiranje bolesti.  
Preuzeto i modificirano prema Otero-Romero et al. 2023 (38)

Vrsta cjepiva	Raspored	Indikacije	Opća MS populacija
<b>Sezonska gripa</b>	Inaktivirano. Frakcionirano ili podjedinice	Jedna IM/SC doza svake godine	Godišnje, posebno u slučaju prisutne ili buduće IS i/ili značajnog invaliditeta
<b>Pneumokokna: 13PCV, 23-PPV, 20PCV</b>	Inaktivirano. 13-PCV i 23PPV (najmanje 2 mjeseca razmaka) ili jednokratna doza 20-PCV	U slučaju prisutne/buduće imunosupresije i/ili značajnog invaliditeta	PCV13 prema uzrastu i PPSV23 s razmakom od 2 mjeseca, u slučaju prisutne/buduće IS
<b>Tetanus-Difterija (dT), Tetanus-Difterija-Pertusis (dTap)</b>	Inaktivirano; tetanus i difterija toksoidi	3 IM doze (0,1, 6 mjeseci) kod nevakciniranih pacijenata; jedna IM booster doza kod prethodno vakciniranih	Iste indikacije kao u općoj populaciji
<b>Ospice, zaušnjaci, rubeola (MMR)</b>	Živo atenuirano	2 IM/SC doze s razmakom od 4 tjedna	Preporučuje se seronegativnim pacijentima. Završiti 4 tjedna prije imunosupresije
<b>Vodne kozice</b>	Živo atenuirano	2 IM/SC doze s razmakom od 4 tjedna	Preporučuje se seronegativnim pacijentima. Završiti 4 tjedna prije imunosupresije
<b>Humani papiloma virus (HPV)</b>	Inaktivirano (rekombinantno)	3 IM doze na mjesecima 0, 2, i 6	Razmotriti kod žena i muškaraca s MS koji će primati liječenje s ALZ, S1P modulatorima, CLAD ili anti-CD20 lijekovima, bez obzira na dob
<b>Herpes zoster</b>	Inaktivirano (rekombinantno)	2 IM doze s razmakom od 2–6 mjeseci	Razmotriti kod pacijenata starijih od 18 godina ako primaju liječenje s CLAD, ALZ, S1P modulatorima, NTZ i anti-CD20 lijekovima
<b>Hepatitis B virus (HBV)</b>	Inaktivirano (rekombinantno)	Redovita cjepiva: 3 IM doze na mjesecima 0,1,6; Poboljšana imunost cjepiva: 4 IM doze (0,1,2,6/12 mjeseci) za visoku dozu (40mcg) ili adjuvantno (AS03)	Razmotriti kod visokorizičnih seronegativnih pacijenata, posebno ako primaju anti-CD20 terapije
<b>COVID-19 cjepivo</b>	mRNA, adenovirusni vektor, inaktivirano (rekombinantno adjuvantno)	Primarno cijepljenje s jednim ili dvodijelnim shemama; dodatne booster doze	Preporučeno za sve MS pacijente



Drugo pitanje koje treba postaviti jest „Jesu li cjepiva podjednako učinkovita kod osoba koji imaju MS, a ne primaju DMT kao i kod zdrave opće populacije i ako jesu, koliko su učinkovita kod oboljelih od MS-a koji primaju DMT?“ (38).

Koncentrirajući se na cjepivo protiv gripe, istraživanja su dokazala sličan porast titra protutijela u osoba oboljelih od MS-a kao i kod opće populacije s tim da su oboljeli od MS-a pokazali jači proliferativni odgovor perifernih limfocita (38). Nakon odgovora na prvi dio drugog pitanja, preostaje odgovoriti koliko su cjepiva učinkovita ukoliko osoba koristi DMT i kako različiti DMT djeluje na imunski odgovor nakon cijepljenja. Zaključak je da kod osoba koji ne primaju DMT ili onih koji primaju interferone i GA, postignuta zaštita nakon cijepljenja slična kao kod opće populacije (38). Kod osoba s multiplom sklerozom koje primaju DMF, teriflunomid i natalizumab, proizvodnja antitijela može biti niža u usporedbi s neliječenim bolesnicima ili onima koji primaju interferone, ali bolesnici postižu dovoljnu seroprotekciju (38). Kod osoba s multiplom sklerozom koje primaju modulatore sfingozina-1-fosfata i anti-CD20, proizvodnja protutijela je niža nego kod neliječenih bolesnika ili onih koji primaju interferone, a postignuta seroprotekcija nakon cijepljenja može biti smanjena (38).

Prethodnim odgovorima utvrđena je sigurnost u primjeni cjepiva u oboljelih od MS-a, ali obzirom na napredak terapije i razvoj novih DMT-a, postavlja se pitanje optimalnog vremena imunizacije, odnosno primjene cjepiva u pojedinog bolesnika. Pitanje je hoće li se cjepivo primijeniti prije, tijekom ili nakon uzimanja imunosupresivne terapije. Što se tiče cjepiva, inaktivirana cjepiva su sigurna za pacijente s multiplom sklerozom, no potrebno je na umu imati kontraindikacije za živa atenuirana cjepiva. Bolesnici bi trebali biti cijepljeni rutinskim cjepivima, kao i specifičnim cjepivima poput onih za gripu i pneumokoke, te prema potrebama ovisno o terapiji i kliničkom stanju (38). Također, potrebno je imunizirati kućne kontakte (osobe koje žive sa oboljelim/oboljelom od MS-a) protiv uobičajenih infekcija kako bi se zaštitili bolesnici koji ne mogu biti cijepljeni ili imaju djelomičan imunološki odgovor (38). Sveukupno, dolazi se do postavljanja preporuka za planiranje aplikacije pojedinih vrsta cjepiva protiv infektoloških agensa. Preporučuje se procjena statusa imunizacije za sve osobe s multiplom sklerozom, bez obzira na početne terapijske planove te bi se cijepljenje trebalo obaviti u trenutku postavljanja dijagnoze ili u ranim fazama bolesti kako bi se spriječila buduća kašnjenja u započinjanju terapija (38). Stavlja se poseban naglasak na definiranje plana cijepljenja koji uključuje podatke o prethodnoj, sadašnjoj i budućoj terapiji isto kao i podatke o procijepljenosti za varičelu, ospice, zaušnjake, rubeolu, tetanus, hepatitis B i druge infekcija ovisno o lokalnom epidemiološkom kontekstu (38). Počevši od relapsa koji se liječe visokim dozama kortikosteroida, preporuča se da se cijepljenje živim atenuiranim cjepivima odgodi za 1 mjesec, a to bi bio i idealan slučaj kod inaktiviranih cjepiva iako se ona mogu primijeniti u

bilo kojem trenutku (38). Prema preporukama, za neliječene osobe s multiplom sklerozom ili one koji primaju imunomodulatorne tretmane (interferone ili GA) koji planiraju započeti bilo koju potencijalno imunosupresivnu terapiju (DMF, teriflunomid, modulatori sfingozin-1 fosfata, natalizumab, kladribin, alemtuzumab ili monoklonska antitijela protiv CD20), vrijeme cijepljenja treba se prilagoditi tako da se inaktivirana cjepiva mogu primijeniti u bilo kojem trenutku, ali idealno najmanje 2 tjedna prije početka terapije kako bi se osigurao potpuni imunološki odgovor, a živa atenuirana cjepiva se trebaju primijeniti najmanje 4 tjedna prije početka terapije, odnosno 6 tjedana prije za okrelizumab i alemtuzumab (38). U vrlo iznimnim slučajevima, kao što je visok rizik od infekcije, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima moglo bi se razmotriti ako je potencijalni rizik od zaraze infekcijom veći od rizika od razvoja infekcija povezanih s cjepivom (38).

Nadalje, postoje preporuke za osobe s multiplom sklerozom koji primaju cjepiva prije početka ili tijekom imunosupresivne terapije gdje se preporučuje mjerenje titra protutijela induciranih cjepivom u optimalnom intervalu od 1 do 2 mjeseca nakon posljednje doze cjepiva za hepatitis B, tetanus, ospice, zaušnjake i varičele kako bi se utvrdilo jesu li razvili zaštitni imunološki odgovor, prema prihvaćenim granicama, a slučaju živih atenuiranih cjepiva, serološki odgovor treba potvrditi prije početka imunosupresivne terapije (38). Konačno, u slučaju nedovoljnog odgovora, treba se razmotriti davanje pojačane doze cjepiva dok se za hepatitis B preporučuje potpuna revakcinacija cjepivom s adjuvansom ili visokim antigenim opterećenjem, a ako unatoč tomu i dalje nemaju odgovarajući odgovor, a budu izloženi tada se savjetuje javljanje liječniku zbog profilakse sa imunoglobulinima. Za osobe s multiplom sklerozom koji primaju imunosupresivnu terapiju, a nisu imuni na virus ospica i/ili virus varičela-zoster (VZV), posebne preporuke sugeriraju da ih se informira da odmah potraže savjet liječnika u slučaju izloženosti tim virusima kako bi im se ponudila postekspozicijska profilaksa s imunoglobulinima (38). Što se tiče perioda nakon prestanka uzimanja imunosupresivne terapije, vrijedi pravilo da se inaktivirana cjepiva mogu koristiti u bilo kojem intervalu, ali se preferira period u kojem dolazi do povratka pune snage imunskog sustava kako bi se omogućio maksimalan odgovor na cjepivo dok za živa atenuirana cjepiva postoje posebni periodi u ovisnosti o terapiji koja se primjenjivala, a prikazana je u tablici ispod.

**Tablica 6.** Preporučeni sigurnosni interval između obustave lijeka i primjene živog atenuiranog cjepiva. Preuzeto i modificirano prema Otero-Romero et al. 2023 (38)

Lijek za modificiranje bolesti	Interval do primjene živog atenuiranog cjepiva
--------------------------------	--

Interferon/glatiramer acetat	Nijedan
Dimetil fumarat	Dok se broj limfocita ne normalizira
Teriflunomid	3,5 mjeseca – 2 godine (ubrzana eliminacija: pričekati 1,5 mjesec nakon prvog rezultata kada je koncentracija lijeka u plazmi ispod 0,02 mg/l)
Fingolimod	>2 mjeseca
Siponimod	4 tjedna
Ozanimod	3 mjeseca
Ponesimod	2 tjedna
Natalizumab	>3 mjeseca
Alemtuzumab	Dok se broj limfocita ne normalizira (približno 12 mjeseci)
Kladribin	Dok se broj limfocita ne normalizira (30–90 tjedana nakon zadnje doze)
Rituksimab	Do obnove B-stanica (>12 mjeseci)
Ocrelizumab	Do obnove B-stanica (>18 mjeseci)
Ofatumumab	Do obnove B-stanica (približno 40 tjedana)
Kortikosteroidi	1 mjesec
Plazmafereza	Nijedan
Intravenski imunoglobulin (IVIg)	3 mjeseca

Zaključno, odrasli bolesnici s MS-om trebali bi primiti cjepiva koja su uključena u redoviti raspored cijepljenja za opću populaciju, osim ako postoji specifična kontraindikacija. Oni koji su kandidati za imunosupresivnu terapiju, već su na njoj, ili imaju značajan invaliditet, trebali bi primiti godišnje cjepivo protiv gripe i pneumokoka. Za osobe s MS-om koje primaju imunosupresivne terapije, preporučuje se cijepljenje protiv gripe za sve kontakte u kućanstvu i zdravstvene radnike, kao i MMR i/ili cjepivo protiv vodenih kozica za one koji nisu imuni na ospice i/ili vodene kozice (putem cijepljenja ili prirodnog imuniteta), ako bolesnik nije adekvatno zaštićen od tih infekcija (38).

Razumljivo, pedijatrijska populacija, trudnice i populacija starija od 60 godina ne pripada općoj populaciji o kojoj se dosad raspravljalo te postoje modificirane smjernice za cijepljenje za navedene populacije.

Što se tiče pedijatrijske populacije (osobe mlađe od 18 godina), postoji vrlo malo istraživanja i dokaza o korisnosti i sigurnosti cijepljenja u oboljelih od MS-a. Upravo iz ovog razloga ne postoje smjernice, ali su se autori istraživanja, na temelju prethodnih dokaza, usuglasili oko

generalnih preporuka. Preporučuje se da bi se sva cjepiva primjenjiva na dijete/tinejdžera s MS-om trebala osigurati prema lokalnim rasporedima cijepljenja s posebnom pozornošću na cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) koji pripada najčešće prenesenim spolnim bolestima., a ujedno je i vodeći uzrok karcinoma vrata maternice (38). Ukoliko dijete nije cijepljeno ili je propustilo određene doze cjepiva, preporuča se napraviti plan cijepljenja prije početka imunosupresivne terapije s posebnim naglaskom na vrijeme koje treba proći do uzimanja, odnosno od prestanka uzimanja lijeka u ovisnosti o tome primjenjuje li se inaktivirano ili živo atenuirano cjepivo (38).

Za trudnice, odnosno za žene koje planiraju trudnoću, preporuča se cijepljenje kako bi se spriječile potencijalne infekcije opasne za majku i za dijete. Nadalje, preporuča se potpuna provjera statusa cijepljenja, a ukoliko se planira trudnoća i u pitanju je živo atenuirano cjepivo, tada bi se imunizacija trebala obaviti mjesec dana prije trudnoće, osim ako nema specifičnih kontraindikacija (38). Potrebno je cijepiti se na početku sezone gripe cjepivom protiv influence u bilo kojem tromjesečju (37,38) zbog promjena u sistemskom imunitetu tijekom trudnoće jer je stopa morbiditeta i mortaliteta povezanih s gripom veća kod trudnica, posebno u drugom i trećem tromjesečju (37). Osim toga, trudnice s MS-om trebale bi primiti cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DiTePer) krajem drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, po mogućnosti između 20. i 36. tjedna, kako bi se omogućio najveći prijenos antipertusisnih protutijela s majke na dijete, a ovo cijepljenje treba provesti tijekom svake trudnoće, bez obzira je li DiTePer cjepivo prethodno primijenjeno (38), no cjepivo se može davati već od 16. tjedna trudnoće (37). Ukoliko je trudnica bez dokaza o imunitetu na rubeolu ili vodene kozice onda bi trebala biti cijepljena u postpartalnom razdoblju prije započinjanja DMT (38). U konačnici, kod žena s MS-om, vrijeme cijepljenja nakon porođaja trebalo bi prilagoditi planovima liječenja kako bi se osigurala brza zaštita i adekvatni imunološki odgovori. To znači da bi imunizacije s živim atenuiranim cjepivima trebale biti dovršene nakon porođaja, bez obzira na dojenje (osim za cjepivo protiv žute groznice), i 4 do 6 tjedana prije početka imunosupresivne DMT, dok se inaktivirana cjepiva mogu davati u bilo koje vrijeme nakon porođaja i tijekom imunosupresivnog liječenja (37). Idealno bi ih, međutim, trebalo dovršiti najmanje 2 tjedna prije početka imunosupresivne DMT (38). Što se tiče dojenja, kod žena s MS-om koje doje, cijepljenja se smatraju sigurnima, osim za cjepivo protiv žute groznice (38).

Preporuke o cijepljenju za osobe oboljele od MS-a, a starije od 60 godina, indiciraju istu opću strategiju cijepljenja kao i kod odrasle populacije s MS-om zbog slabljenja imunskog sustava povezanog sa starenjem te većim rizikom od oboljenja infekcija čiji su se simptomi i razvoji kliničke slike mogli ublažiti, odnosno spriječiti postupkom cijepljenja. Trebala bi se primijeniti u pogledu vremena, preporučenih cjepiva i mjera opreza prema DMT-ovima. Zaključno

navedenom, starije osobe s MS-om trebaju primati godišnje cjepivo protiv gripe, kao i cjepiva protiv pneumokoka i inaktivirano cjepivo protiv herpes zoster (38).

## ZAKLJUČAK

Cijepljenje predstavlja jedan od najvažnijih koraka u očuvanju zdravlja i prevenciji zaraznih bolesti, a njegova važnost postaje posebno naglašena kod osoba oboljelih od multiple skleroze. MS je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava, koja uzrokuje različite simptome i komplikacije te značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Osobe s MS-om, zbog prirode same bolesti i često korištenih imunosupresivnih terapija, imaju oslabljen imunološki sustav i stoga su podložnije infekcijama. U tom kontekstu, cijepljenje postaje ključna mjera zaštite od mogućih ozbiljnih bolesti koje bi mogle dodatno pogoršati stanje bolesnika.

U ovom radu istaknuta je važnost cijepljenja za osobe s multiplom sklerozom, naglašavajući kako pravilno planirano i izvedeno cijepljenje može značajno poboljšati kvalitetu života ovih bolesnika. Unatoč povijesnim kontroverzama oko sigurnosti cijepljenja kod osoba s MS-om, mnoge studije provedene u posljednja dva desetljeća pokazale su da ne postoji uzročna veza između cijepljenja i razvoja ili pogoršanja MS-a.

Za bolesnike s MS-om koji ne primaju imunoterapiju, korisnost većine cjepiva znatno nadmašuju potencijalne rizike. Međutim, kod bolesnika koji primaju određene novije lijekove, postoji povećana mogućnost razvoja komplikacija nakon cijepljenja. Stoga je od iznimne važnosti pažljivo planiranje cijepljenja u suradnji s liječnicima kako bi se osiguralo optimalno vrijeme i vrsta cjepiva za svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir njihovu trenutnu terapiju i zdravstveno stanje. Istraživanja su pokazala da uobičajena cjepiva, poput onih protiv gripe, tetanusa i hepatitisa B, ne povećavaju rizik od pogoršanja simptoma ili napredovanja

invaliditeta kod osoba s MS-om, čak i kod onih koji primaju određene terapije koje mijenjaju tijek.

Zaključno, cijepljenje predstavlja ključnu preventivnu mjeru u sprečavanju infekcija i očuvanju zdravlja osoba s multiplom sklerozom. Iako postoje izazovi i specifične preporuke za cijepljenje ove populacije, dostupni dokazi snažno podržavaju sigurnost i učinkovitost cijepljenja. Pravilno planirano cijepljenje može značajno smanjiti rizik od infekcija i komplikacija, poboljšavajući tako kvalitetu života bolesnika s MS-om. Stoga je važno nastaviti educirati bolesnike i zdravstvene radnike o prednostima cijepljenja te osigurati pristup potrebnim cjepivima u skladu s individualnim potrebama oboljelih osoba.

## ZAHVALA

Na kraju ovog diplomskog rada, želim iskazati duboku zahvalnost svima koji su me podržavali i vodili kroz ovaj izazovan put.

Prije svega, želim se zahvaliti svojoj mentorici, dr. sc. Terezi Gabelić s Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb, na stručnoj pomoći, smjernicama i neprocjenjivoj podršci. Vaša posvećenost i stručnost bili su ključni za uspjeh ovog rada.

Također, želim izraziti zahvalnost Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na svim godinama obrazovanja koje su mi omogućile profesionalni i osobni napredak.

Na kraju, želim se neizmjereno zahvaliti svojoj obitelji. Bez njihove ljubavi, podrške i vjere u mene, ovaj uspjeh ne bi bio moguć. Hvala vam što ste uvijek bili uz mene. Hvala vam svima od srca.

## LITERATURA

1. Vanja Bašić Kes, i suradnici. Neuroimunologija. Medicinska naklada; 2015.
2. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J.* 2018 Apr;59(2):65–70.
3. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:996469.
4. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov;8(11):613–23.
5. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Feb 8 [cited 2024 Jun 8];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00201/full>
6. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol.* 2021 Jan;89(1):13–23.
7. Kumar G, Axtell RC. Dual Role of B Cells in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 25;24(3):2336.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
9. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology.* 2021 Aug 24;97(8):378–88.
10. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
11. Francesca Ammoscato. Biomarkers in MS – the current state of play. *ACNR, Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation* [Internet]. 2019 Jul 5 [cited 2024 Jun 20]; Available from: <https://acnr.co.uk/articles/biomarkers-in-ms-the-current-state-of-play/>
12. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 May;8(5):a028969.
13. Vesna Brinar, i suradnic. Neurologija za medicinare. Medicinska naklada; 2019.

14. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, Ruck T, Roden M, Meuth SG. Thinking outside the box: noncanonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Aug;21(8):578–600.
15. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Feb;9(2):a029249.
16. Kasindi A, Fuchs DT, Koronyo Y, Rentsendorj A, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Glatiramer Acetate Immunomodulation: Evidence of Neuroprotection and Cognitive Preservation. *Cells.* 2022 May 7;11(9):1578.
17. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler.* 2022 Apr 1;28(5):801–16.
18. O'Connor Paul, Wolinsky Jerry S., Confavreux Christian, Comi Giancarlo, Kappos Ludwig, Olsson Tomas P., et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(14):1293–303.
19. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014 Apr;74(6):659–74.
20. Häusler D, Akgün K, Stork L, Lassmann H, Ziemssen T, Brück W, et al. CNS inflammation after natalizumab therapy for multiple sclerosis: A retrospective histopathological and CSF cohort study. *Brain Pathol.* 2021 May 6;31(6):e12969.
21. Kappos Ludwig, Radue Ernst-Wilhelm, O'Connor Paul, Polman Chris, Hohlfeld Reinhard, Calabresi Peter, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(5):387–401.
22. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 19;2016(4):CD009371.
23. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(3):323–34.
24. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 2022 Jan;269(1):159–83.
25. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022 Jan;82(1):55–62.
26. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):874–87.
27. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Jul 14;13:871–9.
28. Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, et al. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 Nov;97(11):793–807.
29. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep.* 2010 Aug 1;33(8):1061–7.
30. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(4):272–9.



31. Arbanas G. Seksualne disfunkcije kod multiple skleroze. In 2018 [cited 2024 Jun 9]. p. 23–7. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/668396>
32. Giannopoulos V, Kitsos D, Tsogka A, Tzartos JS, Paraskevas G, Tsvigoulis G, et al. Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Sci.* 2023;44(3):873–80.
33. Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Krížová L, Klobučníková K, Turčáni P. Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Sleep Med.* 2015 May 15;11(5):553–7.
34. Makhoul K, Ahdab R, Riachi N, Chalah MA, Ayache SS. Tremor in Multiple Sclerosis—An Overview and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2020 Oct 12;10(10):722.
35. Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2018 Oct 1;25:227–31.
36. Aghaz A, Alidad A, Hemmati E, Jadidi H, Ghelichi L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis and its related factors; systematic review and meta-analysis. *CJN [Internet].* 2019 Apr 9 [cited 2024 Jun 10]; Available from: <https://publish.knepublishing.com/index.php/CJN/article/view/592>
37. Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, Amirthalingam G, Singh N, Cores C, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol.* 2020 Dec;20(6):435–45.
38. Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler.* 2023 Jul;29(8):904–25.
39. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016 Sep;139(Pt 9):2395–405.

## ŽIVOTOPIS

Luka Čarija, rođen 18. listopada 1999. u Splitu, preselio se u Zagreb 2018. kako bi započeo svoje medicinsko obrazovanje, inspiriran primjerom svojih roditelja, koji su također liječnici. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja 2018. godine u Gimnaziji Marko Marulić u Splitu, odabrao je nastaviti svoje akademsko usavršavanje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Osim posvećenosti akademskim izazovima, Luka je aktivno sudjelovao u sekciji za kirurgiju, gdje je stekao dublje razumijevanje kirurške prakse i postupaka. Također, bio je član veslačke sekcije te se aktivno posvećuje jiu-jitsu sportu 2023. godine kao sredstvu za osobni razvoj i unaprjeđenje fizičke spreme.