

# Rizik od infekcije u osoba s multiplom sklerozom

---

**Beljak, Karlo**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:105:695470>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-08**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Beljak**

**Rizik od infekcije u osoba s multiplom  
sklerozom**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marija Habeka, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **Kratice**

CIS	klinički izolirani sindrom
DMT	Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti
HSV	Herpes simplex virus
IFN	Interferon
IMS	infekcija mokraćnog sustava
KKS	kompletna krvna slika
MR	magnetska rezonancija
MS	multipla skleroza
PML	progresivna multifokalna leukoencefalopatija
PPMS	primarno-progresivna multipla skleroza
RRMS	relapsno-remitirajuća multipla skleroza
SPMS	sekundarno-progresivnu multipla skleroza
SŽS	središnji živčani sustav
VZV	Varicella zoster virus

## Sadržaj

1	Sažetak.....	v
2	Summary.....	vi
3	Uvod.....	1
4	Imunopatogeneza multiple skleroze.....	2
5	Klinički fenotipovi multiple skleroze.....	2
6	Liječenje multiple skleroze.....	3
7	Infekcije u osoba s MS-om.....	7
7.1	Rizik od infekcije mokraćnog sustava u osoba s multiplom sklerozom.....	8
7.2	Rizik od aspiracijske pneumonije u osoba s multiplom sklerozom.....	10
7.3	Rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije u osoba s MS-om.....	10
7.4	Rizik od iatrogenih infekcija u osoba s multiplom sklerozom.....	11
7.5	Rizik od infekcije SARS-CoV-2 u osoba s multiplom sklerozom.....	16
8	Zaključak.....	19
9	Zahvale.....	19
10	Literatura.....	19
11	Životopis.....	29

Rizik od infekcije u osoba s multiplom sklerozom

## **1. Sažetak**

Autor: Karlo Beljak

Multipla skleroza je kronična, autoimuna bolest demijelinizacijske patogeneze koja se smatra jednim od najčešćih uzročnika invaliditeta u mladih odraslih osoba. U liječenju multiple skleroze postoje 2 pristupa: terapija održavanja i imunorekonstrukcijski pristup. U oba pristupa koriste se lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti. Ti lijekovi različitim mehanizmima mogu uzrokovati promjenu u imunološkom sustavu te tako povećati rizik od oportunističkih infekcija i drugih oblika infektoloških komplikacija. Progresija multiple skleroze često dovodi do disfunkcije središnjeg živčanog sustava što se održava simptomima koji mogu doprinijeti povećanom riziku od infekcija. Oštećenje može dovesti do razvitka disfunkcije mokraćnog mjehura ili do disfagije. Ta dva stanja povećavaju rizika od nastanka infekcija mokraćnog sustava i aspiracijske pneumonije zasebnim mehanizmima. U doba pandemije SARS-CoV-2 virusa istražen je odnos lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i rizik od nepovoljnog ishoda zaraze u osoba koje primaju lijek. Otkriveno je da pojedini lijekovi ne povećavaju rizik od zaraze, već samo od lošeg ishoda infekcije ako se netko zarazi. Osobe s MS-om zahtijevaju individualan pristup tijekom liječenja u razdoblju pandemije i predstavljaju dodatan izazov kliničaru koji zbrinjava tu skupinu bolesnika. Bitno je poznavati koliki je rizik od infekcija, uzrokovan različitim čimbenicima kojima su izložene osobe s multiplom sklerozom, kako bi im bivala pružena optimalna skrb i zaštita od razvitka infekcija koje mogu komplicirati konačan ishod liječenja.

Ključne riječi: multipla skleroza, infekcije, rizik, SARS-CoV-2, lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti

## **2. Summary**

Author: Karlo Beljak

Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune disease of demyelinating pathogenesis that is considered one of the most common causes of disability in young adults. There are 2 approaches in the treatment of multiple sclerosis: maintenance therapy and immunoreconstructive approach. Both approaches use disease-modifying drugs. These drugs can cause changes in the immune system by various mechanisms, thus increasing the risk of opportunistic infections and other forms of infectious complications. Progression of multiple sclerosis often leads to central nervous system dysfunction which is manifested by symptoms that may contribute to an increased risk of infections. The damage can lead to the development of bladder dysfunction or dysphagia. These two conditions increase the risk of urinary tract infections and aspiration pneumonia by separate mechanisms. At the time of the SARS – CoV – 2 virus pandemics, the relationship between disease-modifying drugs and the risk of adverse outcomes in those receiving the drug was investigated. It has been found that certain medications do not increase the risk of infection, but only of a poor outcome of infection if someone becomes infected. People with MS require an individual approach during treatment during the pandemic period and pose an additional challenge to the clinician caring for that group of patients. It is important to know the risk of infections, caused by various factors to which people with multiple sclerosis are exposed, in order to provide them with optimal care and protection from the development of infections that can complicate the final outcome of treatment.

Keywords: multiple sclerosis, infections, risk, SARS-CoV-2, disease modifying drugs

### **3. Uvod**

Multipla skleroza (MS) je idiopatska, kronična upalna, demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) čija su glavna patogenetska obilježja brojna demijelinizacijska oštećenja u obliku glioznih sklerozacijskih lezija (1). MS se smatra najčešćom bolešću mladih odraslih osoba koje dovode do invalidnosti (2). Podaci iz 2018. godine govore o prevalenciji MS-a u Republici Hrvatskoj od 145 osoba s MS-om na 100 000 stanovnika. Bilo je zabilježeno 2.5 puta više žena nasuprot muškarcima od ukupnog broja osoba koje boluju od MS-a (3). MS se klasificira na temelju kliničkog fenotipa bolesti. Fenotipovi MS-a su: relapsno-remitirajući MS (RRMS), sekundarno-progresivnu MS (SPMS) i primarno-progresivni MS (PPMS) (4). Simptomi i znakovi bolesti su varijabilni te ovise o zahvaćenom području SŽS-a. Neki od najčešćih zahvaćenih područja SŽS-a u osoba s MS-om su: kralježnična moždina pri čemu nastaju simptomi i znakovi karakteristični za transverzalni mijelitis, vidni živac pri čemu nastaju simptomi karakteristični za stanje optičkog neuritisa, moždano deblo i mali mozak s različitim simptomima karakterističnim za poremećaj ravnoteže i kranijalnih živaca. Mogući su i drugi simptomi ovisno o zahvaćenosti moždane hemisfere poput hemipareze, afazije ili razvitak kognitivnih simptoma (5). Dijagnoza MS-a se postavlja na temelju kliničkih i parakliničkih karakteristika poput biokemijske i imunološke analize cerebrospinalnog likvora i nalaza magnetske rezonance (MR) koristeći McDonaldove kriterije iz 2017. godine (6). Najčešće korištena strategija liječenja MS-a uključuje primjenu intravenskih kortikosteroida prilikom relapsa te u razdobljima remisije korištenje lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT). DMT djeluju na smanjenje učestalosti i težine relapsa, smanjenja broja novih lezija na MR-u i odgađanje progresije bolesti. DMT su prikazani u Tablici 1 (7,8).

Osobe s multiplom sklerozom su u povećanom riziku od razvoja različitih oblika infekcija poput: infekcija mokraćnog sustava (IMS), sezonskih infekcija, pneumonija i oportunističkih infekcija. Osobe s MS-om su također imaju povećanu frekvenciju hospitalizacija zbog komplikacija vezanih za infekcije (9,10). Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti mogu uzrokovati znatnu imunosupresiju koja može dovesti do reaktivacije latentnih infekcija, razvoja oportunističkih infekcija ili inficiranje de novo uzročnicima (11). Ostali čimbenici koji povećavaju rizik od infekcija u osoba s MS-om nastaju zbog simptoma koji mogu nastati u tih osoba poput disfunkcije mokraćnog mjehura ili disfagije. IMS su i prepoznati kao najčešće infekcije povezane s korištenjem DMT-a (10).

11. ožujka 2020. godine Svjetska Zdravstvena Organizacija je proglasila pandemiju bolesti uzrokovane koronavirusom koja se naziva COVID-19(*engl.* Coronavirus disease 2019) (12). Osobe s MS-om nemaju pretjerano različit rizik od infekcije Severe Acute



Respiratory Virus Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ali ipak postoje određena obilježja koje se mogu zabilježiti kod osoba koje primaju DMT-ove. Određeni DMT-ovi različitim farmakodinamskim učincima mogu povećati rizik od lošeg ishoda infekcije, ali ne povećavaju rizik od infekcije SARS-CoV-2. Pri vođenju liječenja tih osoba kliničar mora svakom bolesniku pristupiti individualno te ovisno o različitim čimbenicima pokušati smanjiti rizik od nepovoljnog ishoda liječenja. (13,14).

#### **4. Imunopatogeneza multiple skleroze**

MS je bolest multifaktorijalne etiologije koja nastaje posredovanjem nekog autoimunog procesa precipitiranog infekcijom u genetički predisponiranog pojedinca. Stoga, jasno je da okolišni čimbenici djeluju na patogenezu MS-a, isto kao i genetički i imunosni čimbenici (1).

Središnji događaj u patogenezi MS-a je migracija autoreaktivnih CD4+ limfocita T iz periferije u SŽS kroz krvno-moždanu barijeru pri čemu dolazi do uništenja oligodendrocita i mijelina u različitim lokalizacijama SŽS-a. Mehanizam autoaktivacije nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da dolazi do nesrazmjera Th1 CD4+ limfocita koji djeluju proupalno i Th2 CD4+ limfocita koji djeluju protuupalno. Otkriveno je da i Th17 limfociti T imaju značajnu ulogu u poremećaju regulacije imunosnog sustava koja dovodi do autoimunosne kaskade i posljedičnog razvoja lezija. Štoviše, dokazi govore u prilog da i CD8+ limfociti T sudjeluju u patogenezi, isto kao i limfociti B. Stvaranje inflamatorne lezije je preduvjet za stvaranje promjene karakteristične za MS koja se naziva demijelinizacijski plak. Demijelinizacijski plak se sastoji od većinom infiltrata limfocita T i B. Utvrđeno je da progresijom bolesti dolazi do difuznog oštećenja bijele tvari, aksonalnog oštećenja koje može biti varijabilnog intenziteta i atrofija mozga. Stoga, MS se može smatrati bifazično bolešću, pri čemu prva faza uključuje stvaranje inflamatornih lezija potaknut prvenstveno upalnim procesom, u kasnijoj fazi zamijećeno je aksonalno oštećenje s gubitkom aksona te atrofija mozga. U prvoj fazi klinički još uvijek su prisutne reverzibilni neurološki ispadi, u kasnijoj stupanj invaliditeta je uvjetovan ireverzibilnim neurološkim ispadima (1,2).

#### **5. Klinički fenotipovi multiple skleroze**

Klinički izolirani sindrom (CIS, engl. *clinically isolated syndrome*) je zaseban entitet koji se smatra relapsom, a u 85% bolesnika MS upravo počinje takvom prezentacijom. Tijekom CIS-a, demijelinizacijski procesi u SŽS-u dovode do prvih simptoma s kojima se

osoba može prezentirati kliničaru, ali nema diseminacije u vremenu koja bi odgovarala zadovoljavanju Mcdonaldovih kriterija za dijagnozu MS-a (6,15).

RRMS je monofokalna ili multifokalna prezentacija neuroloških ispada u trajanju od najmanje 24 sata bez temperature ili infekcije(koje mogu izazvati pseudorelaps) nakon koje slijedi remisija koja može biti ili spontana ili nakon primjene terapije relapsa (4, 15). To je i najčešći fenotip MS-a koji zahvaća 85% osoba s MS-om (5). Relaps je svaki novi simptom ili pogoršanje postojećeg koji traje najmanje 24 sata i mora biti odvojen od prethodno najmanje mjesec dana, remisija je djelomično ili potpuno poboljšanje simptoma MS-a, a progresija se definira kao „progresivno pogoršanje neurološkog ispada tijekom vremena (15).

Progresivni klinički fenotipovi MS-a su PPMS i SPMS. SPMS se može dijagnosticirati kod postupnog pogoršanja RRMS-a, s relapsom ili bez njega tijekom progresivnog tijeka. Granica prijelaza RRMS u SPMS nije oštra te se ne može dijagnosticirati nekim specifičnim laboratorijskim ili radiološkim nalazom (16). PPMS se razlikuje od SPMS-a jedino po tome što što mu ne prethode relapsi i ovakav klinički fenotip je vidljiv u 15% osoba s MS-om (4,5).

Svaki fenotip je dodatno opisan kao aktivan ili neaktivan što ovisi o pojavi relapsa i / ili prisutnosti novih (ili povećanih) lezija vidljivih na T2 sekvenci sa ili bez primjene kontrasta gadolinija tijekom MR-a mozga u određenom vremenskom razdoblju (po mogućnosti najmanje 1 godine) (4).

## **6. Liječenje multiple skleroze**

Liječenje MS-a uključuje 3 vrste liječenja i to su: liječenje relapsa, liječenje DMT-ovima i simptomatsko liječenje (2). Rano započinjanje liječenja osoba s CIS-om ili RRMS-om DMT-ovima je iznimno bitno jer takve osobe dugoročno imaju bolji ishod. Ako se započne liječenje tijekom razdoblja CIS-a, produžava se vrijeme do novog relapsa kao i radiološka progresija lezija. Rano započinjanje liječenja osoba s CIS-om omogućuje bolji dugoročni ishod liječenja i isti princip vrijedi za osobe koje boluju od RRMS-a fenotipa MS-a (17).

Cilj liječenja relapsa je skraćanje njegovo trajanja i oporavak bolesnika i mora započeti što ranije. To sprječava zaostajanje trajnog neurološkog ispada i samim time onesposobljenost osobe s MS-om. Zlatni standard u liječenju relapsa je metilprednizolon koji se primjenjuje iv. u dozi od 500 – 1000 mg u 250 ml fiziološke otopine u 30-45 minuta na dan tijekom 3-5 dana. Ovakav režim naziva se pulsna kortikosteroidna terapija. Prije početka primjene potrebno je utvrditi komorbiditete osobe s MS-om i zamijetiti potencijalne kontraindikacije te nadzirati komorbiditete tijekom primjene za koje se zna da kortikosteroidi

djeluju nepovoljno. To su: arterijska hipertenzija, šećerna bolest, gastritis i akutni psihijatrijski poremećaj (18).

Liječenje DMT-ovima osoba s MS--om ovisi o mnogim čimbenicima. Bitno je poznavati fenotip MS-a kao i opisne faktore koji dodatnu pojašnjavaju klinički tijek upravo tog fenotipa MS-a. Lijek se izabire ovisno o obilježjima same osobe koja boluje od MS-a kao i njezinim socioekonomskim prilikama. Postojanost mogućnosti odabira više DMT-a u različitim vremenskim razdobljima što se naziva sekvencioniranjem terapije, a pri čemu je potrebno voditi računa o kontraindikacijama koje određeni DMT može uzrokovati koja će biti problematična za prelazak s jednog DMT-a na drugi (19). U liječenju DMT-ovima postoje 2 pristupa. Prvi pristup naziva se terapija održavanja, a obuhvaća kontinuiranu primjenu terapije koja se mijenja ovisno o obilježjima bolesti. To znači da u osoba s MS-om koji imaju visoko aktivni fenotip MS-a počinju primati DMT visoke učinkovitosti, ali slabijeg sigurnosnog profila od samog početka bolesti što uključuje i CIS, a osobe s MS-om blagog tijeka MS-a mogu primati DMT-ove umjerene učinkovitosti s odličnim sigurnosnim profilom. Pri prestanku terapijskog učinka u osoba koje primaju umjerene DMT-ove odlučuje se koristiti lijekove jače učinkovitosti koji imaju lošiji sigurnosni profil. U ovom pristupu osoba prima terapiju kontinuirano. Drugi pristup liječenja DMT-ovima koji se naziva imunorekonstrukcijski nalaže da se pulsnom primjenom lijekova omogući prolazno ili trajno mijenjanje poremećenog imunološkog sustava pri čemu može doći do trajne remisije u osoba s MS-om. Ishod u osoba koje su liječeni imunorekonstrukcijskim pristupom je da te osobe: mogu biti bez terapije, primati isti imunorekonstrukcijski lijek po potrebi ili primati lijek umjerene koji ima odličan sigurnosni profil (20).

U pristupu liječenja DMT-ovima koji se naziva terapija održavanja započinje se s lijekovima dobro sigurnosnog profila i umjerene učinkovitosti poput IFN- $\beta$ , glatiramer-acetatom, teriflunomidom ili dimetil fumaratom. Eskalacija terapije na 2. liniju DMT-ova izvodi se pri neučinkovitog terapijskog učinka lijekovima 1. linije. U tu svrhu koriste se DMT-ovi druge linije koju čine fingolimod, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab i kladribin. Fingolimod i natalizumab su DMT-ovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica, a okrelizumab je DMT koji dovodi do deplecije B stanica. Alemtuzumab i kladribin se ubrajaju u imunorekonstrukcijsku terapiju (21).

U imunorekonstrukcijskom pristupu cilj je postići stanje MS-a NEDA što ranije (engl. *no evidence of disease activity*). NEDA nalaže odsustvo kliničke i radiološke aktivnosti bolesti. Klinička aktivnost bolesti definirana je kao „prisutnost relapsa i/ili progresije neurološke onesposobljenosti koja se definira kao porast u skali EDSS“, a radiološka aktivnost bolesti

definirana je „kao prisustvo novih T2 lezija ili prisustvo T1 lezija koje se imbibiraju na primjenu kontrastnog sredstva“ (21,22).

DMT koji se koriste za liječenje RRMS-a se po mehanizmu dijele u 3 skupine i to su: imunomodulatori, lijekovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica i lijekovi koji dovode do depelcije imunoloških stanica kao što je prikazano u Tablica 1 (8,19).

Tablica 1. DMT u osoba koji boluju od RRMS-a, njihova učinkovitost dokazana u dvostruko slijepim istraživanjima te njihov sigurnosti profil

Lijek(istraživanje)	Kontrola	Broj ispitani ka	Smanjen je godišnje stope relapsa(%)	Smanjenje onesposobljenosti (%)	Smanjenje MR aktivnost	Nuspojava	Potreba redovitog nadziranja
Terapija održavanja – eskalacijski pristup							
IFN-β1a(MSCRG istraživanje)	placebo	301	32	37	27 (NS)	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišeni vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
IFN-β1a(PRISMS istraživanje)	placebo	560	33	31	78	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
IFN-β1a(MSSG istraživanje)	placebo	372	34	29	83	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, depresija	Nije potrebno
Glatiramer-acetat(CMSG istraživanje)	placebo	251	29	12	35	Reakcija na mjestu uboda, simptomi slični gripi, sistemska reakcija na primjenu lijeka	Nije potrebno

Teriflunomid(TEMZO/TO WER istraživanje)	placebo	1086 / 1165	37 / 32	30 / 33	69 / nije promatrano	Proljevanje, gubitak kose, osipi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, periferne neuropatije	Krvni tlak, KKS, jetreni enzimi prije početka liječenja, tijekom prvih 6 mjeseci jetreni enzimi, svaka 2 tjedna, a nakon toga svakih 9 tjedana
Dimetil fumarat(DEFINE/CONFIRM istraživanje)	placebo					Crvenilo u licu, gastrointestinalni simptomi, PML(rijetko)	Diferencijalna krvna slika prije početka liječenja, a zatim svaka 2-3 mjeseca(rizik za PML, ako su limfociti manji od 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L)
Lijekova održavanja – induksijski pristup							
Natalizumab(AFFIRM istraživanje)	placebo	942	68	54	83	Infuzijske reakcije, infekcije, PML	MR svakih 3-6 mjeseci u bolesnika s pozitivnim titrom JC-a virusna protutijela nakon 2. godine liječenja
Fingolimod(FREDOMS 1/2 istraživanje)	placebo	1272 / 1083	54 / 50	37 / 28 (NS)	75 / 74	Bradikardija, AV blok, makularni edem, povećani rizik od infekcije(posebice VZV), PML	Prije početka terapije: EKG, fundus ili OCT KKS, u slučaju nepreboljene varicele i serologija na VZV, nakon terapije: KKS, redovito(limfociti moraju biti viši od

							0,2 x 109/L, fundus/OCT nakon 3. mjeseca
Imunorekonstrukcijska terapija							
Alemtuzumab(CARE – MS I/ CRE – MS II istraživanje)	IFN-β1a supkutano	578 / 628	55 / 48	30 (NS) / 41	16 / 62	Infuzijska reakcija, autoimunosna bolest štitnjače, idiopatska trombocitopenična purpura, glomerulonefritis, infekcije	Za vrijeme liječenje te tijekom 4 godine nakon posljednje doze: KKS, kreatinin i urin 1 x mjesečno, TSH svaka 3 mjeseca
Kladribin(CLARITY istraživanje)	Placebo	1326	57,6	33	73,4	Povećani rizik za infekcije, povećan rizik za tumore	Limfociti prije početka liječenja i 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja
Okrelizumab(OPERA I. i II. Istraživanje)	IFN-β1a supkutano	821 / 835	46/47	40(ukupno za oba istraživanja)	77 7 83	Infuzijska reakcija, povećani rizik za infekcije, povean rizika za tumore?	KKS, IgG i IgM prije svake sljedeće doze

Modificirano prema Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet. 2017;389(10076):1347–56. (8).

NS- nije statistički značajno

## **7. Infekcije u osoba s MS-om**

Osobe s MS-om mogu imati povećani rizik od infekcija zbog nekoliko razloga. Prvi razlog uključuje disfunkciju SŽS koja indirektno utječe na nastanak stanja koje se naziva disfunkcija mokraćnog mjehura ili neurogeni mjehur. Disfunkcija SŽS uzrokuje i pojavu disfagije koja može uzrokovati specifičnu aspiracijsku pneumoniju (23,24). Drugi razlog povećanog rizika od nastanka infekcija povezan korištenjem DMT-ova koji mogu uzrokovati imunokompromitacijska stanja u osoba s MS-om poput limfopenije i leukopenije te tako omogućiti razvoj oportunističkih infekcija ili reaktivaciju latentnih infekcija. Rizik je različit

među DMT-ovima i potrebno je razmotriti svaki DMT zasebno kao potencijalnog uzročnika infektivnih nuspojava (25). Isti princip ijatrogeno uzrokovanih infekcija je prisutan i u vrijeme pandemije SARS-CoV-2 s različitim infektivnim komplikacijama tijekom liječenja osoba s MS-om (13).

### **7.1. Rizik od infekcije mokraćnog sustava u osoba s multiplom sklerozom**

Disfunkcija mokraćnog mjehura je česta posljedica progresije neuroloških bolesti. Simptomi uzrokovani takvim patološkim mehanizmom mogu utjecati na kvalitetu života osoba koji boluju od neuroloških bolesti. Obrasci simptoma disfunkcije mokraćnog mjehura se mogu ispoljavati kod te skupine pacijenata kao posljedica nastanka lezija u suprapontinim ili kortikospinalnim živčanim putevima. Neki od tih simptoma uključuju: žurnost, učestalost, nokturiju i inkontinenciju. Svi se navedeni simptomi mogu prepisati disfunkciji pohranjivanja uslijed prekomjerne aktivnosti mišića detruzora (26).

U osoba s MS-om od navedenih simptoma prisutni su i simptomi nemogućnosti potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura kao posljedica demijelinizacijskih lezija aferentnih spinokortikalnih živčanih puteva. Barem 50-80% osoba s MS-om ima posljedice poremećaja urinarnog trakta tijekom progresije svoje bolesti (27). Disfunkcija pražnjenja(i posljedični simptomi) je zapravo najpovezaniji faktor rizika za razvoj infekcija mokraćnog sustava (IMS) u osoba s MS-om (28). Štoviše, disfunkcija pražnjenja uzrokuje kolonizaciju urinarnog trakta bakterijama i posljedično IMS (29). Drugi čimbenici rizika poput: staze protoka urina, visokog intraluminalnog tlaka mokraćnog mjehura, razvoja mokraćnih kamenaca i kateterizacije osoba s disfunkcijom mokraćnog mjehura također doprinose razvoju IMS-a. Poznato je da i ostali čimbenici rizika koji nisu povezani s poremećajima mokraćnog sustava poput: starije životne dobi, prijašnje uporabe antibiotika i težine progresije MS-a mogu doprinijeti razvoju IMS-a (23).

IMS su najčešći zabilježeni akutni komorbiditeti u osoba s MS-om zahvaćajući 80% te populacije (30). Istraživanje provedeno u Poljskoj je zabilježilo da su IMS činile 3 najčešća komorbiditeta povezana s MS-om sveukupno zajedno s poremećajima vezivnog tkiva i psihičkim poremećajima (31).

Važnost povećanog rizika od nastanka IMS-a u osoba s MS-om je višestruka. IMS su, uz ostale infekcije (poput infekcija dišnog sustava), potencijalni uzrok pseudorelapsa MS-a zasebnim mehanizmima. Pretpostavlja se da aktivacije suprimiranog imunog odgovora doprinosi pogoršanja simptoma MS (32). IMS se smatraju kontraindikacijama za primjenu kortikosteroidne terapije (33). Štoviše, subklinička IMS ili asimptomatska bakteriurija može

aktivirati klinički tijek infekcije i tako otežati uspješan oporavak i remisiju (34). IMS se smatraju jednim od 3 najčešća razloga za hospitalizaciju u osoba s MS-om, odgovornih za 30 do 50% svih indikacija za hospitalizaciju (35). Dokazi poput povezanosti između visokog rezultata na Proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*) i trajanja MS-a, te povećanog rizika od IMS govore u prilog utjecaju razvoja IMS-a na kvalitetu života (30). IMS se može smatrati prediktivnim čimbenikom za fatalni ishod u osoba s MS-om jer udvostručuje rizik od smrti u tih osoba (28,36). U konačnici, retrospektivno istraživanje provedeno od Haringa i suradnika na temelju podataka od uzrocima smrti osoba s MS-om, u razdoblju od 1986. – 2013. godine, u Britanskoj Kolumbiji, pokazalo je da sekundarni uzročnik smrti koja je pridonijela fatalnom ishodu su upravo bile IMS. IMS su činile 8% sekundarnih uzročnika smrti u osoba s MS-om za razliku od s 2% u općoj populaciji kao sekundarnih uzročnika smrti (37).

Istraživanja su pokazala kako su najčešći uzročnici IMS-a u osoba s MS-om: *Escherichia coli*, *Streptococcus β-haemolyticus* grupe B, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* i koagulaza-negativni vrste *Staphylococcus spp.* (29). U retrospektivnom istraživanju na uzorku 146 osoba s disfunkcijom mokraćnog mjehura uspoređivani su rezultati urinokultura osoba koji su imali bar 2 pozitivne urinokulture na uzročinke IMS-a. Rezultati su pokazali da su najizoliraniji mikrobi bili: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* (38). U drugim istraživanjima, osobe s disfunkcijom mokraćnog mjehura su imale izoliranu *Escherichiu coli* kao najčešći uzročnik IMS-a u 50% izolata, *Pseudomonas aeruginosu* u 15% izolata, *Acinetobacter spp.* u 15% izolata, *Enterococcus faecalis* u 6% izolata i ostatak je pripao multiorganski uzrokovanim infekcijama (33,36).

Pravodobno prepoznavanje kliničke slike IMS-a i daljnja dijagnostika mogu biti otežani u osoba s MS-om zato što simptomi IMS-a u osoba s MS-om nerijetko nisu tipični. Istodobno, simptomi IMS-a mogu biti zamaskirani simptomima disfunkcije mokraćnog mjehura. Žurnost, učestalost i inkontinencija u osoba s MS-om ne moraju nužno upućivati na IMS, već na disfunkciju mokraćnog mjehura (36).

Asimptomatska bakteriurija može perzistirati u osoba s MS-om kao poseban entitet zbog poremećaja funkcije sfinktera mokraćnog mjehura koji uzrokuje daljnje zadržavanje mokraće i povišeni intraluminalni tlak mokraćnog mjehura, i mokraćne kamence. Asimptomatska bakteriurija povezana je i s uporabom intermimentne kateterizacije u osoba s MS-om (33,39)



## **7.2. Rizik od aspiracijske pneumonije u osoba s multiplom sklerozom**

Aspiracijska pneumonija se može definirati kao infekcija plućnog parenhima uzrokovana aspiracijom sadržaja lokaliziranog u orofarinksu ili u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, zajedno sa sadržajem mikroba oralne šupljine ili nazofarinksa (40). Za uzročnike aspiracijske pneumonije pretpostavlja se da su odgovorni isti mikroorganizmi kao i uzročnici pneumonije stečene u zajednici, kao i mikrobi koji su dio normalne flore usne šupljine. To su: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i anaerobni organizmi usne šupljine. Funkcija gutanja je sastavni dio dijagnostičke procjene aspiracijske pneumonije, stoga stanja koja mogu dovesti do poremećaja gutanja povećavaju rizik od razvoja aspiracijske pneumonije. Neka od tih stanja uključuju neurološke bolesti poput cerebrovaskularnih poremećaja, ali i neurodegenerativnih i neuromuskularnih bolesti (42). U svrhu boljeg razumijevanja pojmova, disfagija je pojam koji se koristi za označavanje simptoma otežanog gutanja, ali ponekad se disfagija smatra i zasebnim patološkim stanjem (42,43).

Istraživanja su pokazala da barem jedna trećina osoba s MS-om ima disfagiju kao simptom(24). Taj podatak je značaj po tome što je disfagija u osoba s MS-om povezana sa značajno povećanim morbiditetom i mortalitetom zbog aspiracijske pneumonije (37,44). Za suzbijanje potencijalnih komplikacija koje mogu završiti nepovoljno za osobe s MS-om(primarno rizik od aspiracijske pneumonije) osmišljeni su brzi, jednostavni i točno upitnici pomoću kojih je moguće procijeniti obilježja poremećaja gutanja. U istraživanju koje je uradio Berchemi i njegovi suradnici osmišljen je upravo takav upitnik koji je namijenjen procjeni poremećaja gutanja u osoba s MS-om. Upitnik se naziva „Dysphagia in Multiple Sclerosis questionnaire“ (DYMUS) (44). U istraživanju od Pritza i suradnika provedena je procjena DYMUS prilagođena za osobe s MS-om u grčkoj i upitnik se pokazao uspješnim za procjenu poremećaja gutanja u osoba s MS-om (24,44).

## **7.4. Rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije u osoba s MS-om**

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija(PML) je oportunistička infekcija uzrokovana John Cunnicham virusom (JCV). Seroprevalencija u općoj populaciji iznosi 50-60%, a rizik od infekcije je zabilježen u osoba koje boluju od MS-a i za liječenje koriste određene DMT-ove (2,45). JCV u imunokompromitiranih osoba može uzrokovati demijelinizacijske promjene i nekrozu oligodendrocita uzrokujući žarišne promjene ovisno o lokalizaciji nastanka lezije. Simptomi koje uzrokuje su različiti, ali najčešći su hemipareza, ataksija, poremećaji hodanja, ispadi vida i kognitivna disfunkcija. Dijagnoza se potvrđuje na temelju: kliničke slike, prikaza karakterističnih promjena na MR-u mozga i etiološkom

pretragom virusa PCR-om (*engl.* Polymerase chain reaction) u uzroku cerebrospinalnog likvora (CSL). Liječenje se sastoji od ukidanja lijeka koji uzrokuje infekciju i uvođenja suportivne terapije s preživljenjem od otprilike 80% (2,46). DMT-ovi koji su povezani s povećanim rizikom o razvoja PML-a su natalizumab, fingolimod i dimetil-fumarat (25). Natalizumab je DMT koji najviše povećava rizik od razvoja PML-a s incidencijom od 1 na 1000 osoba koja prima takvu vrstu terapije za liječenje MS-a. Rizični čimbenici za razvoja PMLA-a u tih osoba su: trajanje terapije 2 ili više godina, imunosupresivna terapija prije započinjanja korištenja natalizumaba i seropozitivnost na JCV-protutijela (47). U svrhu ranijeg otkrivanja razvitka PML-a u osoba koji za liječenje koriste natalizumab razvijeni su različiti mehanizmi stratifikacije rizika poput indeksa JCV-protutijela i preporučeno je činiti MR mozga svakih 3 mjeseca u osoba koje su seropozitivne na JCV protutijela nakon 18 mjeseci korištenja natalizumaba i svakih 6 mjeseci u osoba koji su seronegativni na JCV protutijela (25,48).

### **7.5. Rizik od iatrogenih infekcija u osoba s multiplom sklerozom**

Pulsna kortikosteroidna terapija visokim dozama smatra se „zlatnim standardom“ u liječenju relapsa MS-a (18). Takav režim liječenja nije dokazan uzročnik povećanog rizika od nastanka bakterijskih i gljivičnih infekcija u osoba s MS-om, ali teške virusne infekcije poput VZV ili HSV su zabilježene (49). U nasumičnom prospektivnom dvostruko-slijepom istraživanju provedenom na osobama s RRMS-om u relapsu nije zabilježeni povećani rizik od IMS-a (50). Stoga, kratkoročni režimi visokodozne primjene kortikosteroida nemaju jednak učinak kao dugotrajno korištenje kortikosteroida u vezi povećanja rizika od infekcija (51).

Od DMT, jedan od najstarijih koji se koriste su IFN- $\beta$ . Još u fazi 3 kliničkog ispitivanja IFN- $\beta$ 1b i IFN- $\beta$ 1a koji se primjenjuju subkutano i IFN- $\beta$ 1a nisu zabilježeni povećani rizici za nastanak infekcije (52–54). Isto tako i pegilirani IFN- $\beta$ 1a nije imao zabilježene nuspojave povećanja rizika od infekcija (55,56). U kliničkoj praksi nisu zabilježeni statistički relevantni događaji koji bi pridonijeli tvrdnji da upotreba IFN- $\beta$  za liječenje MS- u propisanim indikacijam povećava rizik za razvoj infekcija. Stoga, može se zaključiti da sve inačice IFN- $\beta$  ne uzrokuju povećan rizik za razvoj infekcija, iako jedna od nuspojava može uključivati leukopeniju, a rjeđe i limfopeniju (7,8). Mehanizam kojim se objašnjava takav sigurnosni profil lijeka nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da je povezan s interferonskom stimulacijom signalnih puteva koji doprinose povećanju zaštite od virusnih infekcija (57).

Tijekom korištenja glatiramer-aceta moguća je pojava leukocitoze, leukopenije i morfološke promjene strukture limfocita. Rizik od infekcije je u dvostruko slijepom istraživanju s placebom pokazao povećanje rizika od nekih infekcija nasuprot skupini koja je uzimala

placebo. Tako je zabilježeno povećanje frekvencije HSV infekcije i vaginalne kandidijaze od 2% s obzirom na skupinu koja je uzimala placebo. Ipak, ostale infekcije poput razvoja apscesa, celulitisa, furunkula, zostera ili pijelonefritisa su bile češće u skupini koja je uzimala placebo. Stoga, može se zaključiti da glatiramer-acetat ne povećava značajno rizik od infekcija (pogotovo oportunističkih infekcija) u osoba s MS-om koje ga indicirano primjenjuju za liječenje tijeka bolesti (58).

U dvostruko slijepom istraživanju DEFINE koje je prethodilo odobrenju dimetil-fumarata za korištenje u liječenju MS-a zabilježen je neznatno povećani rizik od infekcija u usporedbi s placebo. Pojava infekcija u osoba koje su uzimale lijek u istraživanju bila je zabilježena u 64-68% ispitanika nasuprot 65% u osoba koje su uzimale placebo. Najčešće infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva, IMS i infekcije nalik na gripu. Teže infekcije su se razvile u 2% ispitanika koje su uzimali lijek u fazi 3. Od svih zabilježenih težih infekcija, nijedna nije bila oportunistička infekcija. Stoga, po istraživanju DEFINE dimetil-fumarat se može smatrati DMT-om niskog rizika za razvoj infekcija (59). Dvostruko slijepo istraživanje CONFIRM je isto bilo napravljeno kako bi se utvrdio učinak dimetil-fumarata. Kao kontrola, u jednom kraku istraživanja uspoređivan je učinak i nuspojave dimetil-fumarata s glatiramer-acetatom. Rezultati su bili slični kao i u istraživanju DEFINE. Infekcije su zabilježene u 56% osoba koje su uzimale dimetil-fumarat u usporedbi s 50% infekcija zabilježenih kod osoba koje su uzimale placebo ili glatiramer-acetat. Najčešće infekcije bile su: infekcije gornjih dišnih puteva, IMS, akutni bronhitis i gastroenteritis. Teže infekcije zabilježene su u 2% osoba koje su uzimale dimetil-fumarat (60). Zabilježeni su slučajevi razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije kod osoba koji su uzimali dimetil-fumarat. Prvi takav slučaj zabilježen je još tijekom DEFINE istraživanja kod jedne osobe koja boluje od MS-a te je razvila limfopeniju kao nuspojavu uzimanja dimetil-fumarata (61). Nakon toga, sveukupno 3 osobe koje su uzimale dimetil-fumarat obolile su od PML-a od kojih 1 zabilježen slučaj je završio fatalnim ishodom. Sve osobe su imale zabilježenu limfopeniju kao nuspojavu uzimanja dimetil-fumarata te bile seropozitivne na JC-protutijela. Stoga, proizvođač je ažurirao preporuke za osobe koje će uzimati ili već uzimaju dimetil-fumarat za liječenje MS-a. Prije početka liječenja dimetil-fumaratom preporučeno je učiniti kompletnu krvnu sliku (KKS), inicijalni MR mozga te savjetovati osobe koje će uzimati dimetil-fumarat o mogućoj nuspojavi razvoja PML-a. Tijekom razdoblja uzimanja dimetil-fumarata potrebno je nadzirati KKS svakih 3 mjeseca, zamijeniti dimetil-fumarat s drugim DMT-om pri limfopeniji  $0.5 \times 10^9/L$  limfocita koja traje duže od 6. mjeseci (62).

Nakon dvostruko slijepog istraživanja TEMSO, teriflunomid je odobren kao DMT za liječenje MS-a. U istraživanju nisu zabilježene prevelike razlike u incidenciji infekcija u sve tri ispitivane grupe ispitanika. U grupi ispitanika koja je primala placebo 2,2 % ispitanika je

razvilo infekciju, u grupi ispitanika koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg 1,6 % ispitanika je razvilo infekciju i u grupi ispitanika koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg 2,5% ispitanika je razvilo infekciju. U grupi ispitanika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg bila su zabilježena 3 slučaja teškog pijelonefritisa koji su rezultirali povlačenjem uporabe lijeka kod tih ispitanika (63). U dvostruko slijepom istraživanju TOWER slični rezultati što se tiče rizika od infekcija su bili zabilježeni u sve 3 grupe ispitanika koje su bile identične grupama ispitanika kao i u TEMSO istraživanju. Teške infekcije su se razvile u 3% ispitanika i IMS u 1 % ispitanika u sve 3 grupe. Zabilježen je fatalni ishod od urosepse uzrokovane *Klebsiella spp.* uzročnikom i razvoj intersticijske tuberkuloze u ispitanika koji su uzimali teriflunomid (64). U dodatnim istraživanjima koja su provedena nakon odobrenja teriflunomida za korištenje (na temelju podataka iz prijašnjih istraživanja) nije zabilježen značajan povećani rizik od razvoja infekcija u osoba koje su koristile teriflunomid kao DMT za liječenje MS-a (65–67). Na temelju provedenih istraživanja, nisu uopće zabilježeni slučajevi oportunističkih infekcija ili razvoja PML-a (66). Preporučeno je kontrolirati KKS u osoba koje uzimaju teriflunomid za liječenje MS-a 2 mjeseca nakon početka terapije i svaka 3 mjeseca nakon svakih navršenih 6 mjeseci terapije kako bi se smanjio rizik od nastanka infekcije. Po potrebi terapija se obustavlja ovim lijekom ako se pojavi značajna neutropenija (64).

U dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju FREDOMS nije zabilježen značajni povećani rizik od infekcija u ispitanika koji su uzimali fingolimod u usporedbi s ispitanicima koji su uzimali placebo. 69% ispitanika koji su primali fingolimod je razvilo infekciju u usporedbi s 72% ispitanika koji su primali placebo. Zabilježen je povećani postotak infekcija donjeg dišnog sustava u ispitanika koji su primali fingolimod u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo (68). U dvostruko slijepom istraživanju TRANSFORMS rezultati rizika od infekcija su bili u skladu s istraživanjem FREDOMS s 51% ispitanika koji su uzimali fingolimod koji su razvili infekciju u usporedbi s 53% ispitanika koji su uzimali IFN intramuskularno (69). U istraživanju FREDOMS teže infekcije su zabilježene u 1.6% ispitanika koji su uzimali 0.5 mg fingolimoda na dan i u 2,6% ispitanika koji su uzimali 1,25 mg fingolimoda na dan u usporedbi 1.9% teških infekcija zabilježenih u osoba koje su uzimale placebo. Dva fatalna slučajeve od zabilježenih teških infekcija u ispitanika koji su uzimali fingolimod u dozi od 1,25 mg na dan činili su slučajevi encefalitisa uzrokovanih HSV-om i VZV-om (68). U drugom integriranom analitičkom istraživanju provedenom na 3500 ispitanika koji su sudjelovali u FREDOMS istraživanju nije zabilježen povećani rizik od infekcija što je bilo i u skladu s FREDOMS rezultatima što se tiče povećanog rizika od infekcija (70). Nakon odobrenja lijeka za tržište utvrđena je incidencija VZV infekcija u osoba koje su uzimale 0,5 mg fingolimoda na dan 11 na 1000 osoba u godini dana. Analizom podataka iz FREDOMS istraživanja utvrđena je incidencija VZV infekcija 11 na 1000 osoba

koje su uzimale fingolimod u usporedbi s 6 na 1000 osoba koje su uzimale placebo. Prije početka liječenja liječenja fingolimodom osoba s MS-om preporučuje se utvrditi koncentraciju VZV protutijela (71). Naknadno, zabilježeni su slučajevi reaktivacije VZV i HSV koji su rezultirali encefalitisom (72,73). Zabilježeno je nekoliko slučajeva PML-a u osoba koji su uzimali fingolimod, stoga je preporučeno nadzirati osobu koja uzima fingolimod za razvoj PML- te redovito pratiti njihovu KKS i koncentraciju limfocita (74,75).

U dvostruko slijepim randomiziranim istraživanjima AFFIRM i SENTINEL koji su prethodili odobrenju natalizumaba za liječenje MS-a zabilježeni su povećane incidencije različitih infekcija u ispitanika koji su uzimali natalizumab. Infekcije koje su bile povezane s uzimanje lijeka uključivale se: gripu, IMS, infekcije gornjih dišnih puteva i nazofaringitis (52,76). U AFIRM istraživanju, 3,2% ispitanika koji su primali natalizumab je razvilo teške infekcije. Te infekcije su uključivale: 4 slučaja pneumonije, 5 slučaja IMS-a ili urosepse, a ostale nisu bile specifične infekcije. U ispitanika koji su primali placebo, 2,6% ispitanika je razvilo teže infekcije (52). U SENTINEL istraživanju, 2,6% ispitanika koji su primali natalizumab u kombinaciji s IFN- $\beta$ 1a su razvili teže infekcije nasuprot 2,9% ispitanika koji su primali samo IFN- $\beta$ 1a kao DMT za liječenje MS-a (76). Od ostalih važnijih rezultata proizašlih iz istraživanja AFFIRM i SENTINEL utvrđeno je da liječenje natalizumabom povećava rizik od razvoja oportunističkih infekcija od kojih se najviše istaknuo razvoj PML-a. U uzorku od 142,000 osobe koje su uzimale natalizumab za liječenje stanja indiciranih za takvu vrstu terapije (od kojih nisu sve indikacije bile za liječenje MS-a) do ožujka 2015. godine bila su zabilježena 585 slučaja razvitka PML-a u osoba s MS-om i 3 slučaja razvitka PML-a u osoba koje boluju od Crohnove bolesti. Nezavisno istraživanje temeljeno na podacima proizvođača lijeka utvrdili su kumulativni rizik za osobe koje uzimaju natalizumab za liječenje MS-a od 23 slučaja na 1000 osoba (47). Preporučeno je analizirati KKS osobe koja uzima natalizumab za liječenje MS-a svakih 6 mj., upozoriti osobu na povećani rizik razvoja PML-a i pažljivo nadzirati osobu za simptome PML-a kako bi se smanjio rizik od razvoja PML-a (25). Od slikovnih tehnika preporučeno je napraviti MR mozga svakih 3 mjeseca u osoba s visokim rizikom za razvoj PML-a nakon uzimanja natalizumaba 18 mjeseci (77). U stratifikaciji rizika za razvoj PML-a povezanog s uzimanjem natalizumaba koristi se i indeks JCV protutijela (77).

U istraživanju koja su prethodila odobrenju alemtuzumaba za liječenje MS-a CARE-MS I bila je povećana incidencija od nastanka infekcija u skupini ispitanika koji su primali alemtuzumab, nego u skupini ispitanika koja je primala IFN- $\beta$ 1a. 95% infekcija su činile umjerene infekcije poput infekcija gornjih dišnih puteva i HSV te HZV infekcija s time da nijedan slučaj nije završio fatalnim ishodom. U istraživanju je zabilježen razvoj jedne tuberkuloze u ispitanika koja je primala alemtuzumab i dolazila je iz endemskih krajeva, ali je

infekcija izliječena antituberkuloznom terapijom (78,79). U istraživanju CARE-MS II zabilježena je povećana incidencija infekcija u ispitanika koji su primali alemtuzumab za liječenje MS-a u usporedbi s ispitanicima koji su primali IFN- $\beta$ 1a. 77% ispitanika koji su primali alemtuzumab je razvilo neki oblik infekcije nasuprot 66% ispitanika koji su primali IFN- $\beta$ 1a. Najčešće infekcije bile su umjerene poput nazofaringitisa s 29% nasuprot 24% ispitanika, IMS s 21% nasuprot 11% ispitanika i infekcije gornjih dišnih puteva s 16% nasuprot 12% ispitanika. Teže infekcije su se pojavile u 4% ispitanika koji su uzimali alemtuzumab nasuprot 1% koji su uzimali IFN- $\beta$ 1a. Teže infekcije su činile reaktivaciju VZV i gljivične infekcije (80). Tijekom CARE-MS II istraživanja zabilježena su 2 slučaja tuberkuloze od kojih se 1 klinički prezentirao. Oba ispitanika koja su razvila tuberkulozu su nakon primjene klasične antituberkulozne terapije ozdravila (79). Dva kohortna retrospektivna istraživanja nisu zabilježila povećani rizik od infekcija u osoba koje uzimaju alemtuzumab za liječenje MS-a. Izolirani slučajevi kod kojih se infekcija pojavila uglavnom su činili infekcije uzrokovane *Herpesviridae* porodicom virusa (81,82). Iako rijetki, zabilježeni su slučajevi razvoja teškog meningitisa uzrokovanog *Lysteriom monocytogenes* (83). Iako preporučeni mjesečni laboratorijski testovi indicirani u osoba koji uzimaju alemtuzumab najčešće se izvode zbog drugih indikacija koje nisu povezane s infekcijama, oni mogu biti prvi pokazatelji razvitka nekog rijetkog oblika infekcije zajedno s kliničkom procjenom pri svakom ambulantnom pregledu (8,25).

U dvostruko slijepim randomiziranim istraživanjima gdje su ispitanici primali okrelizumab nasuprot IFN- $\beta$  za liječenje RRMS-a koji se nazivaju OPERA I i II, te u drugom istraživanju gdje su ispitanici primali okrelizumab nasuprot placebo za liječenje PPMS-a koji se naziva ORATORIO utvrđen je povećan rizik od infekcija u osoba koje su primale okrelizumab (84,85). 58,4% ispitanika koji su primali okrelizumab za liječenje RRMS-a imalo je nuspojavu infekcija poput infekcija dišnog sustava i IMS-a, a 52,4% ispitanika koji su primali IFN- $\beta$  za liječenje RRMS-a doživjelo je infektivne nuspojave. Teške infekcije bile su zabilježene u 2,9% ispitanika koji su primali okrelizumab za liječenje RRMS-a nasuprot 1,3% ispitanika koji su primali IFN- $\beta$  za istu indikaciju (84). U drugoj skupini ispitanika s PPMS-om utvrđeno je da infektivne nuspojave poput gastroenteritisa, respiratornih infekcija i IMS doživjelo je 69,8% ispitanika koji su primali okrelizumab i 67,8% ispitanika koji su primali placebo. Teške infekcije su razvijene u 6,2% ispitanika koji su primali okrelizumab i 5,9% ispitanika koji su primali IFN- $\beta$  (85). U drugom istraživanju u ispitanika koji su primali okrelizumab za liječenje RRMS-a nasuprot ispitanika koji su primali placebo nisu utvrđene pojave oportunističkih infekcija, a teže infekcije pojavile su se u sličnom broju kod obe grupe ispitanika od oko 2% (86).

U kohortnim istraživanjima u osoba koje su primale kladribin za liječenje MS-a u usporedbi s ispitanicima koji u primali placebo nisu bili utvrđene infektivne nuspojave u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ispitanici koji su primali klaribdin i razvili su infekcije činili su 24,9% nasuprot 27,1%, 0,8% nasuprot 0,9%, 0,1% nasuprot 0,2% i 1.1% nasuprot 1,2% ispitanika koji su primali placebo kao dio kontrolne skupine (87–89). Razvijene oportunističke infekcije nisu teške i mogle su se liječiti standardnim metodama antimikrobnog liječenja. U osoba koje su primale kladribin i pritom doživjele limfopeniju kao nuspojavu rizik od infekcija je bio značajno veći, ali infekcije nisu bile teške. Pri pojavi limfopenije u osoba koje primaju kladribin za liječenje MS-a, a već su doživjele česte reaktivacije VZV virusa, potrebno je savjetovati se s osobom o mogućnosti uvođenja antivirusnog lijeka. U osoba koje su primale kladribin nije zabilježen razvitak PML-a (90).

## **7.6. Rizik of infekcije SARS-CoV-2 u osoba s multiplom sklerozom**

COVID-19 je infektivna bolest uzrokovana novootkrivenim virusom SARS-CoV-2. COVID-19 je infekcija prvenstveno dišnog sustava, a podrijetlo virusa pretpostavlja teoriju mutacije nepatogenih varijanti virusa životinjskog podrijetla u patogeni humani oblik ili neki drugi oblik prilagodbe virusa koji ga je učinio patogenim za ljude. Virus je uzrokovao epidemiju koja je započela u regiji Wuhan u Narodnoj Republici Kini krajem 2019. godine, a pandemija je proglašena 11. ožujka 2020. godine od strane Svjetske Zdravstvene Organizacije i traje još za vrijeme pisanja ovog rada (12,91). Specifični mortalitet iznosi 3 umrlih na 100 osoba gledano globalno, ali podaci se neprestano mijenjaju ovisno o državi koja se razmatra (92). Rizik of teže infekcije prisutan je u osoba visoke životne dobi i osoba s komorbiditetima, uglavnom povezanim s poremećajima kardiovaskularnog sustava i metabolizma. Kao potencijalan rizični čimbenik prepoznata je i disfunkcija živčanog sustava što je pogotovo bitno kada razmatramo ishod osoba s MS-om koje obole od COVID-19 (93). Klinička slika oboljelih od COVID-19 je različita i varira biti od asimptomatskih slučajeva do razvitka teškog akutnog zatajenja disanja i u konačnosti fatalnog ishoda. Bolest se uglavnom prezentira sa simptomima pneumonije poput vrućice i kašlja, ali mnogi drugi opći i specijalni simptomi mogu biti zamijećeni u osoba koje obole poput gubitka osjeta njuha ili gastrointestinalnih simptoma (94). Strategija liječenja nije utvrđena i neprestano se mijenja kako više saznajemo o bolesti. Okosnica liječenja je simptomatska terapija poput primjene kisika u hipoksemičnih oboljelih, isto kao i upotreba protuupalnih lijekova. U određenim slučajevima primjenjuju se antivirusni lijekovi poput remdesivira. Deksametazon je pokazao dobar učinak u izbjegavanju ozbiljnijih komplikacija povezanih s infekcijom. Istraživanja novih lijekova koji bi se mogli koristiti za liječenje COVID-19 intenzivno se provode (95).

Kao odgovor na infekciju SARS-CoV-2 virusom, zaražene osobe započinju specifični imunološki odgovor koji započinje nakon prezentacije virusnih antigena pomoću prezentirajućih stanica pomoćnim limfocitima. U imunološkom odgovoru sudjeluju citotoksični CD8+ limfociti T, NK (*engl.* natural killer) stanice i limfociti B (96). Stoga, lijekovi koji mogu uzrokovati imunosupresiju u osoba s MS-om koji imaju različite čimbenike rizika za razvoj teže infekcije s opravdanjem se razmatraju kao dodatni čimbenici koji mogu dovesti do težeg ili fatalnog ishoda infekcije (97). DMT koji se koriste za liječenje imaju različite farmakodinamičke učinke od kojih neki uzrokuju znatnu imunosupresiju ili imunomodulaciju imunskog sustava osobe s MS-om te time povećavaju rizik od infekcija (98). DMT-ovi 1. linije terapije održavanja koji imaju visoki sigurnosni profil poput IFN- $\beta$  i glatiramer acetata te ne uzrokuju povećani rizik od infekcije SARS-CoV-2 (13). Štoviše, svojstva IFN- $\beta$  da inhibira replikaciju virusnog genoma može pružiti dodatnu zaštitnu ulogu koja će ako i dođe do infekcije omogućiti bolji ishod liječenja (99). DMT čiji farmakodinamski učinak uključuje modulaciju receptora sfingozin 1- fosfata tzv. modulatori S1P receptorai čime se smanjuje migracija limfocita iz periferije u cirkulaciju ne uzrokuju teže infektivne komplikacije i generalno predstavlja DMT malog rizika za teži ishod COVID-19 u osoba s MS-om (11,100). Natalizumab može uzrokovati neznatno veći rizik za infekcije gornjeg dišnog sustava u osoba koje primaju lijek što se dovodi u povezanost teoretski slabijeg odgovora limfocita u dišnom sustavu zbog smanjene migracije (76). PML povezan s uzimanjem natalizumaba dodatno dovodi u pitanje imunosne reakcije ako dođe do komplikacija encefalitisa povezanog s COVID-19 što je bilo zabilježeno u nekih zaraženih osoba (101,8). DMT-ovi koji se koriste u imunorekonstrukcijskoj terapiji te oni koji mogu uzrokovati značajnu limfopeniju se jedini povezuju s povećanim rizikom od nepovoljnog ishoda infekcije SARS-CoV-2, iako za to trenutno ne postoje znanstveni dokazi iz do sada objavljenih opservacijskih istraživanja (102). Za razliku od navedenog, za lijekove koji uzrokuju depleciju CD20 limfocita poput okrelizumaba utvrđen je teži ishod infekcija u osoba koje uzimaju ovaj lijek (13).

Uzimajući u obzir komorbiditete osobe s MS-om, isto kao i klinička obilježja samog MS-a, u slučaju zaraze SARS-CoV-2 odluka o nastavku liječenja je u svakom slučaju opravdana po preporuci Multiple Sclerosis International Federation (14). Pristup osobi koja prima DMT koji mogu povećati rizik od infekcije, uz uzimanja u obzir ostalih rizičnih čimbenika, ovisi o kliničaru i svakoj osobi s MS-om se u tom slučaju pristupa individualno. Odluka o promjeni ili započinjanju terapije DMT-ovima ovisi i o sadašnjem stanju aktivnosti pandemije na području gdje se nalazi osoba s MS-om, uz sve prethodno navedene čimbenike kako bi se u konačnosti smanjio rizik od infekcije SARS-CoV-2 virusom osoba s MS-om i izbjegao potencijalno neželjeni ishod bolesti. U Tablici 2 prikazane su obilježja DMT-ova u odnosu na COVID-19 pandemiju te preporuke o započinjanju ili nastavku



korištenja DMT-ova koju donosi kliničar koji zbrinjava osobu s MS-om (13). Sveukupno, uz poznate rizične čimbenike uzrokovane disfunkcijom SŽS-a i korištenjem DMT-ova tijekom liječenja, meta-analiza je pokazala da osobe s MS-om imaju sličnu učestalost zaraze SARS-CoV-2 i smrtnost kao i u zdrave populacije. Jedina razlika je povećana učestalost hospitalizacije što se može pripisati povećanom oprezu kliničara koji zbrinjavaju osobu s MS-om u svrhu izbjegavanja lošeg ishoda COVID-19 (14).

Tablica 2. Osnovne karakteristike DMT-ova koji se koriste za liječenje MS-a u odnosu na COVID-19 pandemiju

Kategorija osobe s MS-om ovisno o riziku	DMT	Farmakodinamika	Učinkovitost	Klasa	Sigurnost lijeka pri početku liječenja	Savjet o nastavku korištenja lijeka	Savjet u slučaju infekcije osobe COVID-19 infekcijom	Karakteristike i opis
Jako nizak rizik	IFN-β	Imunomodulacija(ne imunosupresija) pleitropnih imunskih efekta	Umjerena	Terapija održavanja - imunomodulacija	Da	Nastavak terapije	Nastavak terapije	Antivirusni učinci koji mogu biti korisni u slučaju oboljenja od COVIDA -19
Jako nizak rizik	Glatiramer-acetat							
Jako nizak rizik	Teriflunomid	Diidro-orotat dehidrogenza inhibitor, antiproliferativni učinci na imunostanice	Umjerena(1. linija) / umjerena do visoka(≥2. linija)	Terapija održavanja - imunomodulacija	Da	Nastavak terapije	Nastavak terapije	Antivirusni učinci koji mogu biti korisni u slučaju oboljenja od COVIDA -19
Nizak rizik	Dimetil fumarat	Pleioropni učinci, NRF2 aktivacija, regulacija aktivnosti NFkappaB	Umjerena(2. linija) / umjerena do visoka(1. linija)	Terapija održavanja - supresija	Vjerojatna	Nastavak terapije(promjena pri limfopeniji)	Nastavak terapije	Rizik je nizak u osoba koji primaju lijek bez perzistentne limfopenije
Nizak rizik	Natalizumab	Anti VLA4, selektivni inhibitor adhezijskih molekula	Jako visoka	Terapija održavanja - supresija	Da	Nastavak terapije	Nastaviti terapiju ili propustiti dozu ovisno o trenutku	
Umjereni rizik	Modulatori SIP receptora	Sprječava migraciju limfocita iz limfnih čvorova	Visoka	Terapija održavanja - supresija	Vjerojatno	Procijeniti rizik – nastaviti terapiju ili prekinuti	Nastaviti terapiju ili privremeni prekinuti	
Umjereni rizik	Terapija koja uzrokuje depleciju CD20 limfocita	Smanjivanje populacije limfocita B		Terapija održavanja - supresija	Vjerojatno	Procijeniti rizik – nastaviti terapiju ili prekinuti	Privremeni prekid ovisno o trenutku	
Umjereni rizik	Kladribin	Deoksiadenozin analog, inhibitor adenozin deaminaze, selektivno	Visoka	Imunorekonstrukcijska terapija	Vjerojatno	Procijeniti rizik – nastaviti terapiju ili prekinuti	Privremeni prekid ovisno o trenutku	

		smanjivanje populacije limfocita T i B						
Visok rizik	Alemtuzumab	Anti-CD52, neselektivno smanjivanje imunosnog odgovora	Jao visoka	Imunorekonstrukcijska treapija	Ne	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje	

Modificirano prema Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;(January) (13)

## **8. Zaključak**

Osobe s MS-om imaju povećan rizik od nastanka infekcija. Uzroci povećanog rizika od infekcija mogu biti podijeljeni u 2 kategorije: infekcije uzrokovane disfunkcijom SŽS-a zbog nastanka demijelinizacijskih lezija i iatrogene infekcije uzrokovane korištenjem DMT-ova. Kako je MS bolest autoimunosne etiologije u pristupu liječenju koriste se lijekovi koji mogu uzrokovati promjenu imunosnog sustava u osoba koji imaju MS. COVID-19 pandemija je dodatno ukazala na nepovoljan odnos korištenja DMT-ova i infekcije. U zaraženih osoba SARS-CoV-2 očekuje se teži ishod pri korištenju određenih DMT-ova. Nedvojbeno je potreban povećan nadzor osoba s MS-om koji primaju DMT-ove visoke učinkovitosti i niskog sigurnosnog profila, stoga liječnici koji provode liječenje osoba s MS-om moraju biti senzibilizirani o povećanom riziku od infekcija koji mogu zakomplicirati ishod liječenja.

## **9. Zahvale**

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Mariju Habeku na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem i mojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju za vrijeme studija.

## **10. Literatura**

1. Lazibat I. Patogeneza multiple skleroze. In: Bašić Kes V, editor. *Multipla skleroza*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. p. 7.-17.
2. Habek M, Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjega živčanoga sustava. In: Brinar V, editor. *Neurologija za medicinare*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 323.-354.
3. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, Cerovecki I, Roginić D, Habek M, i sur. Prevalence

- of multiple sclerosis in Croatia: Data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018;59(2):65–70.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, i sur. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* [Internet]. 2014; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY2013555623.pdf>
  5. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2017;27(2):195–204. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>
  6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
  7. Bašić Kes V, Zadro Matovina L. Terapija koja modificira tijek multiple skleroze. In: Bašić Kes V, editor. *Multipla skleroza*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. p. 69.-85.
  8. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347–56.
  9. Lechner-Scott J, Waubant E, Levy M, Hawkes C, Giovannoni G. Is multiple sclerosis a risk factor for infections? *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;41(xxxx):102184. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102184>
  10. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner, USN, MC CM, Minton N, Niemcryk S, i sur. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;41(November 2019):101982. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101982>
  11. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):1–8.
  12. Livingston E, Bucher K, Rekito A. Coronavirus Disease 2019 and Influenza 2019-2020. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(12):1122.
  13. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;(January).

14. Moghadasi AN, Mirmosayyeb O, Barzegar M, Sahraian MA, Ghajarzadeh M. The prevalence of COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2021;(0123456789). Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05373-1>
15. Zadro Iv. Klinički fenotip multiple skleroze. In: *Multipla skleroza*. 1. izdanje. Zagreb; 2021. p. 35.38.
16. Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015;84(9):963.
17. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, i sur. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016;9:S5–48. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
18. Bašić Kes V, Hustić I. Liječenje akutnih pogoršanja(relapsa) multiple skleroze. In: Bašić Kes V, editor. *Multipla skleroza*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. p. 63.-37.
19. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(5):489–503.
20. Wiendl H. Cladribine - An old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(10):573–4. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.119>
21. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2018;174(6):449–57. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.004>
22. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(4):329–33. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006>
23. Medeiros Junior WLG de, Demore CC, Mazaro LP, de Souza MFN, Parolin LF, Melo LH, i sur. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;46(April):102462. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102462>
24. Printza A, Kalaitzi M, Bakirtzis C, Nikolaidis I, Proios H, Grigoriadis N. Reliability and validity of the DYMUS questionnaire for the assessment of dysphagia in multiple

- sclerosis (Greek version) and proposed modification. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;23:62–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.004>
25. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;12(4):217–33. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.21>
  26. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: Clinical assessment and management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(7):720–32. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00070-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00070-8)
  27. Gallien P, Amarenco G, Benoit N, Bonniaud V, Donzé C, Kerdraon J, et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler J*. 2014;20(9):1252–9.
  28. Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Disease-a-Month* [Internet]. 2013;59(7):261–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2013.03.013>
  29. Rakusa M, Murphy O, McIntyre L, Porter B, Panicker J, Fowler C, i sur. Testing for urinary tract colonization before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: Prospective algorithm validation. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):448–52.
  30. Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol*. 2015;262(9):2033–41.
  31. Pierzchala K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int J Neurosci*. 2015;125(5):344–51.
  32. Maghzi AH, Minagar A. Urinary tract infection in multiple sclerosis: A practical algorithm for a common problem. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):408–9.
  33. Jahromi MS, Mure A, Gomez CS. UTIs in Patients with Neurogenic Bladder. *Curr Urol Rep*. 2014;15(9):1–7.
  34. Gran B, Mahadeva A, Tanasescu R. Urinary tract infections in multiple sclerosis: Under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;3(1):57–67. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960762/>

35. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Tennakoon A, i sur. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(10):929–37.
36. Phé V, Pakzad M, Curtis C, Porter B, Haslam C, Chataway J, et al. Urinary tract infections in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(7):855–61.
37. Harding K, Zhu F, Alotaibi M, Duggan T, Tremlett H, Kingwell E. Multiple cause of death analysis in multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*. 2020;94(8):e820–9.
38. Clark R, Welk B. The ability of prior urinary cultures results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2645–50.
39. Rouzaud C, Hautecoeur P, Donze C, Heinzlef O, Dinh A, Creange A, i sur. Treating asymptomatic bacteriuria before immunosuppressive therapy during multiple sclerosis: Should we do it? *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18(July 2015):161–3.
40. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. *J Crit Care [Internet]*. 2015;30(1):40–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.011>
41. Chaiwongkarjohn S, Heidari A, Graber CJ, Goetz MB. Aspiration pneumonia. *Clin Infect Dis Second Ed*. 2015;14:226–32.
42. Nurse HH. Table 1 . Oral Stage Dysphagia Symptoms vs . Pharyngeal Stage Dysphagia Symptoms. *Home Healthc Nurse*. 2008;26(1):41–6.
43. Boczko F. Patients' Awareness of Symptoms of Dysphagia. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(9):587–90.
44. Tahir E, Kavaz E, Kemal Ö, Şen S, Terzi M. Screening of dysphagia by DYMUS (Dysphagia in multiple sclerosis) and SWALQoL (Swallowing quality of life) surveys in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45(July).
45. Warnke C, Olsson T, Hartung HP. PML: The Dark Side of Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *Trends Pharmacol Sci [Internet]*. 2015;36(12):799–801. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.09.006>
46. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961–73.
47. Berger JR, Fox RJ. Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *J*

- Neurovirol. 2016;22(4):533–5.
48. Warnke C, Von Geldern G, Markwerth P, Dehmel T, Hoepner R, Gold R, i sur. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014;76(6):792–801.
  49. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, i sur. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9997):974–81.
  50. Bazi A, Baghbanian SM, Ghazaeian M, Fallah S, Hendoiee N. Evaluation of Urinary Tract Infection following Corticosteroid Therapy in Patients with Multiple Sclerosis Exacerbation. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021.
  51. Klein NC, Go CHU, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):423–32.
  52. Gordin F, Med- WVA, Abrams D, Francisco S, Babiker A, Re- M i sur. *New England Journal*. 2006; *New Engl Journal*. 2006;2283–96.
  53. Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, Li DKB, i sur. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498–504.
  54. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, i sur. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285–94.
  55. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, i sur. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2014;13(7):657–65. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
  56. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, i sur. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler*. 2015;21(8):1025–35.
  57. McGlasson S, Jury A, Jackson A, Hunt D. Type I interferon dysregulation and neurological disease. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2015;11(9):515–23. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.143>
  58. Copaxone updated - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. 2009

[Internet]. 2009. [pristupljeno 8.07.2021] Dostupno na:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf)

59. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098–107.
60. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
61. Nieuwkamp DJ, Murk J-L, Cremers CHP, Killestein J, Viveen MC, Van Hecke W, i sur. PML in a Patient without Severe Lymphocytopenia Receiving Dimethyl Fumarate. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1474–6.
62. Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: An overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):20–30.
63. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, i sur. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
64. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, i sur. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247–56.
65. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):977–86.
66. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, i sur. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler J*. 2012;18(9):1278–89.
67. Li D, Freedman M, Bar-Or A, Rice G, Confavreux C, Paty D, i sur. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66:894–900.
68. Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Ph D, Leyk M, i sur. *New England Journal*. 2010;387–401.
69. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, i sur. Oral



- Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402–15.
70. Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, i sur. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(4):494–504.
  71. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, i sur. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: Risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):31–9.
  72. Pfender N, Jelcic I, Linnebank M, Schwarz U, Martin R. Reactivation of herpesvirus under fingolimod: A case of severe herpes simplex encephalitis. *Neurology.* 2015;84(23):2377–8.
  73. Encephalitis VZ V, Developed T, An IN, Patient I, Fingolimod D. Naoum P. Issa, MD, PhD. 2015;8–10.
  74. Novartis Pharma GmbH. Leukoenzephalopathie ( PML ) bei einem Multiple-Sklerose-Patienten unter Fingolimod-Therapie ohne vorherige Behandlung mit Natalizumab oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln . Zusammenfassung : Im Februar 2015 wurde über das Auftreten einer PML bei. 2015;(14500):1–3.
  75. Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol.* 2015;77(4):560–70.
  76. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, i sur. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911–23.
  77. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, i sur. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: Recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):117–25.
  78. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: The advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology.* 2014;83(1):87–97.
  79. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2015;21(1):22–34.
  80. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, i sur. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying

- therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.
81. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(5):1567–9. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09822-3>
  82. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, i sur. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):208–15.
  83. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, i sur. Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis—report of two cases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):14669–76.
  84. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, i sur. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34.
  85. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *J fur Neurol Neurochir und Psychiatr*. 2017;18(1):30–1.
  86. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, i sur. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9805):1779–87. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
  87. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, i sur. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler J*. 2018;24(12):1594–604.
  88. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, i sur. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416–26.
  89. Comi G, Cook S, Rammohan K, Sorensen PS, Vermersch P, Adeniji AK, i sur. Long-term effects of cladribine tablets on mri activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The clarity extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–11.
  90. Pourcher V. What are the infectious risks with disease-modifying drugs for multiple sclerosis and how to reduce them? A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020;176(4):235–43. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.012>

91. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
92. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center: Mortality Analyses. 2021 [pristupljeno 8.07.2021]. Dostupno na: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
93. CDC: COVID-19: People With Certain Medical Conditions. CDC website [Internet]. . 2021 [pristupljeno 8.07.2021]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
94. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
95. CLINICAL OVERVIEW Coronavirus: novel coronavirus (COVID-19) infection [Internet]. 2021 [pristupljeno 8.07.2021] Dostupno na: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_overview/67-s2.0-0e7112a3-e94d-4136-94ba-cfdf9242ea43%23treatment-heading-24](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-0e7112a3-e94d-4136-94ba-cfdf9242ea43%23treatment-heading-24)
96. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide [Internet]. 2021 [pristupljeno 8.07.2021]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>
97. Ghajarzadeh M, Bonavita S. Are patients with multiple sclerosis (MS) at higher risk of COVID-19 infection? *Neurol Sci.* 2020;41(9):2315–6.
98. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks among Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184–91.
99. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2012;2(3):264–75. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2012.04.004>
100. Stepanovska B, Huwiler A. Targeting the S1P receptor signaling pathways as a promising approach for treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020;154(December 2018):104170. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.009>
101. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus [Internet]. Dostupno na: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c\\_138846529.html](http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.html)
102. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish

population-based study. PLoS Med. 2018;15(11):1–22.

## **15. Životopis**

Rođen sam 24. svibnja 1996. godine u Zagrebu, gdje sam završio svoje srednjoškolsko obrazovanje u XVI gimnaziji Zagreb. Sve razrede sam završio s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2015. godine te sam tijekom studija postigao uspjeh 4,2. Povremeno se uključujem u radionice, seminare i predavanja u organizaciji studentskih sekcija za neuroznanost, kirurgiju, infektologiju i ostalih ovisno o mojim vlastitim interesima za temu koja se razmatra u aktivnosti. Na 6. godini studija sudjelovao sam kao aktivni sudionik na međunarodnoj konferenciji u Krakowu s temama „Post – COVID – 19 acute cardio – reno - pulmonary syndrome in a renal transplant recipient“ i „Post-COVID-19 lymphadenopathy“, te povremeno sudjelovao sam kao pasivni sudionik na konferencijama tijekom prijašnjih godina studija. Vjerujem u holistički pristup i tako usmjeravam svoje interese jer smatram da jedino integracijom različitih znanja može se doći do novih spoznaja. Zato i izabirem temu diplomskog rada koja spaja moje dvije najdraže grane medicine – neurologiju i infektologiju.