Značajke liječenja interferonom beta 1a i 1b u bolesnika s multiplom sklerozom

Gogić, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:005204

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Tina Gogić

ZNAČAJKE LIJEČENJA INTERFERONOM BETA 1a i 1b U BOLESNIKA S MULTIPLOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

doc.dr.sc. Meri Matijaca, dr.med

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Tina Gogić

ZNAČAJKE LIJEČENJA INTERFERONOM BETA 1a i 1b U BOLESNIKA S MULTIPLOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

doc.dr.sc. Meri Matijaca, dr.med

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Epidemiologija 2

1.2. Etiologija 3

1.3. Patofiziologija 4

1.4. Klinička slika 5

1.5. Dijagnostika bolesti 8

1.6. Klinički tijek i oblici bolesti 9

1.7. Liječenje 11

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 16

3. MATERIJAL I METODE 18

3.1. Ustroj i organizacija istraživanja 19

3.2. Subjekti istraživanja 19

3.3. Metode prikupljanja podataka 19

3.4. Statistička analiza 19

4. REZULTATI 21

5. RASPRAVA 28

6. ZAKLJUČCI 33

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 35

8. SAŽETAK 41

9. SUMMARY 44

10. ŽIVOTOPIS 47

Najsrdačnije zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Meri Matijaci, na uloženom trudu i ukazanom razumijevanju.

Hvala obitelji i dragim prijateljima na potpori tijekom cijelog studija.

1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja najčešće pogađa mlađe odrasle osobe, naročito žene. Medijan kliničke prezentacije multiple skleroze je približno 29 godina, a omjer žena i muškaraca iznosi 3:1 (1).

Etiologija bolesti do danas je nepoznata, a kao dvije najveće skupine mogućih uzroka izdvajaju se genetski i okolišni faktori. U patofiziološkoj osnovi su upalni i neurodegenerativni mehanizmi koji zahvaćaju i bijelu i sivu tvar (1). Obilježje joj je multifokalno upalno razaranje mijelina, oštećenje aksona i gubitak oligodendrocita (2). Funkcije mijelina su zaštita i električna izolacija aksona, što omogućuje provođenje živčanih impulsa velikim brzinama (3). U početku bolesti dominira upalna komponenta, a neurološko oštećenje je reverzibilno, no protokom vremena sve više je izražena neurodegenerativna faza bolesti s ireverzibilnim deficitom (4). Najčešći oblik bolesti, u otprilike 85% slučajeva je RRMS (relapsno-remitentni oblik) (2). Često je povezana sa širokim rasponom funkcionalnog deficita i progresivne nesposobnosti. Uobičajeni simptomi multiple skleroze su smetnje vida, motorni deficit, smetnje osjeta i ravnoteže (5).

Liječenje multiple skleroze uključuje: liječenje akutne faze bolesti, prevenciju novih recidiva i progresije bolesti te simptomatsko liječenje. Posljednjih godina zamjetne su promjene i razvijanje novih lijekova za sprječavanje progresije bolesti te prevencije recidiva bolesti (2). Liječenje multiple skleroze postaje sve složenije, naročito zbog rastućeg broja dostupnih terapija za relapsni oblik bolesti. Novi lijekovi na tržištu redefiniraju terapijske ciljeve i stvaraju nove terapijske strategije (6).

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Multipla skleroza jedan je od vodećih uzročnika neurološkog deficita u mlađih odraslih osoba. Bolest pokazuje varijabilnost pojavljivanja s obzirom na dob, spol, geografske čimbenike. Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a uglavnom se dijagnosticira u dobi između 20. i 50. godine starosti (7). U Europi stopa prevalencije u zadnja tri desetljeća iznosi 83:100 000 stanovnika s višim stopama za žene i sjeverne zemlje. Najviše stope prevalencije su u dobnoj skupini od 35-64 godine za oba spola u svim zemljama. Procijenjena prosječna godišnja europska incidencija je 4,3 slučaja na 100.000 stanovnika (8). Novija istraživanja ukazuju na povećanje incidencije bolesti u posljednjem desetljeću, te povećanje omjera oboljelih žena u odnosu na muškarce s 2:1 na 3 (1, 9). Također incidencija i prevalencija bolesti rastu s udaljenošću od ekvatora, a Republika Hrvatska spada u područje srednjeg do visokog rizika s postojanjem žarišta veće učestalosti u nekim mjestima poput Gorskog Kotara

(10). Multipla skleroza nije nasljedna bolest, ali je sklonost ka oboljenju u obiteljima gdje već ima oboljelih veća 10 do 20 puta u odnosu na ostalo stanovništvo (11).

1.2. ETIOLOGIJA

Dosadašnje epidemiološke studije ukazuju na to da multipla skleroza nije uzrokovana jednim čimbenikom, već je rezultat međudjelovanja više heterogenih faktora. Smatra se da su okidači bolesti okolišni čimbenici poput infekcija, nedostatne količine vitamina D, pušenja, koji u osoba genetskom predispozicijom dovode do imunološke disfunkcije organizma.

Razlike u prevalenciji multiple skleroze kod različitih etničkih skupina koje žive na istom području i mnogostruko veći rizik za nastanak bolesti kod bližnjih srodnika bolesnika govore u prilog važnosti genetskih čimbenika u nastanku bolesti (12). Dosad je s multiplom sklerozom povezano više od 100 gena od kojih većina utječe na imunološku funkciju T-limfocita (13). Populacijska istraživanja pokazala su da područje glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC), a posebice alel HLA DRB1-150 nosi povećani rizik za razvoj bolesti, a koji je najizraženiji u populaciji sjeverne Europe (14). Na važnost ne-mendelskih oblika nasljeđivana upućuje studija kod jednojajčanih blizanaca. Stopa podudarnost za MS je samo 20-35% među jednojajčanim blizancima, što ukazuje da klasični genetski faktori možda nemaju presudan učinak (15). Istraživanje polimorfizama jednog nukleotida (SNP) ukazuju na to da postoje polimorfizmi koji povećavaju rizik za razvoj teže bolesti ili razvoj pojedinih oblika MS i mogli bi biti od koristi za individualni pristup liječenju bolesti od rane faze. Međutim, HLA-DRB1 je jedini kromosomski lokus koji je dosljedno povezan s multiplom sklerozom. Mnogobrojni drugi polimorfizmi koji mogu djelovati zajednički na predispoziciju oboljenju opisani su pristupima širokog genoma, ali njihov individualni doprinos riziku nije jednako visok kao rizik koji daje HLA lokus (16). Osim gena koji povećavaju sklonost razvitku bolesti, istraživanja ukazuju i na povezanost nekih gena, posebno u regijama za MHC molekule, s protektivnim utjecajem na razvoj bolesti. Jedan takav gen je HLA-C * 05 (17).

Osim genetskih faktora, danas se od okolišnih čimbenika najčešće spominju virusne infekcije. Hipoteza je da virusna infekcija potiče aktivaciju autoreaktivnih T-stanica. Najčešće se u svezu dovodi infekcija Epstein Barr virusom. Na povezanost infekcije Epstein Barr virusom s razvojem bolesti upućuje gotovo 99% seropozitivnost pacijenata oboljelih od multiple skleroze (18). Novije studije povezuju EBV kao faktor rizika za nastanak bolesti, humani herpes virus VI se povezuje s aktivnosti bolesti i njenom progresijom, a sve više istraživanja ukazuje na povezanost humanog endogenog retrovirusa i multiple skleroze (19).

Zemljopisna lokacija također je važan faktor u etiologiji multiple skleroze. Učestalost bolesti najniža je u ekvatorijalnim područjima svijeta, a raste odmakom prema sjeveru ili jugu. Također je uočeno smanjenje navedenog gradijenta uslijed povećane pojavnosti bolesti u područjima nižih geografskih širina (20).

Razine vitamina D isto tako koreliraju s rizikom za razvoj bolesti. Vitamin D je važan u regulaciji imunološkog odgovora zbog toga što potiče smanjenje proizvodnje proupalnih citokina i povećava proizvodnju protuupalnih citokina, pa bi se visoke razine vitamina D u krvi mogle povezati sa smanjenim rizikom za nastanak multiple skleroze. Moguće je da geografska varijabilnost pojave bolesti potječe upravo iz različite izloženosti sunčevom svijetlu i proizvodnji vitamina D (21).

Pušenje je još jedan u nizu mogućih rizičnih čimbenika. Prevalencija pušača kod oboljelih od multiple skleroze veća je nego u općoj populaciji. Pušenje u ranoj dobi povezuje se s progresijom i agresivnijim kliničkim tijekom bolesti (22).

Osim imunoloških teorija, često je citirana i hipoteza o stenozi glavnih ekstrakranijalnih venskih putova koja dovodi do kompromitirane drenaže i visoke stope moždanog venskog refluksa, no ova teorija kasnije nije potvrđena (23).

1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Složena patogeneza multiple skleroze još uvijek nije potpuno poznata. Bolest se već dugo smatra "klasičnim" autoimunim poremećajem posredovanim T-stanicama, no istraživanja su pokazala da su u patogenezi uključeni gotovo svi tipovi stanica imunološkog i središnjeg živčanog sustava (24). Upala i demijelinizacija kojima slijede neurodegeneracija te glioza osnovni su procesi nastanka i progresije bolesti (25). Histopatološko obilježje multiple skleroze su plakovi koji predstavljaju upalne lezije bijele mase SŽS-a i koji dinamično evoluiraju tijekom progresije bolesti. Prilikom narušavanja krvno-moždane barijere leukociti iz periferne krvi prodiru kroz krvno-moždanu barijeru u živčano tkivo i induciraju upalu i demijelinizaciju. Na ovaj način nastaju plakovi koji predstavljaju akutne upalne i demijelinizacijske lezije u multiploj sklerozi (26, 27). Klinički bi ovaj proces odgovarao pojavi subakutnih neuroloških simptoma kao što su npr. smetnje vida i gubitak ravnoteže, a koji se pogoršavaju tijekom nekoliko dana ili tjedana. Oni u ranoj fazi bolesti često spontano i potpuno nestaju (1). Mogući mehanizam demijelinizacije u multiploj sklerozi je aktivacija mijelin-reaktivnih T limfocita na periferiji, nakon čega dolazi do ekspresije adhezijskih molekula koji tako mogu proći kroz krvno-moždanu barijeru. Aktivacija limfocita T odvija se

prezentacijom antigena pomoću antigen-prezentirajućih stanica, kao što su makrofagi, mikroglija ili limfociti B. Dok limfociti B oslobađaju imunoglobuline, aktivirani limfociti T imaju sposobnost izlučivanja proupalnih citokina. Citokini IFN-γ i TNF-α mogu izravno oštetiti oligodendrocite i mijelinsku ovojnicu. Mikroglija stanice oslobađaju IL-12 i IL-23, koji potiču pomagačke limfocite T na oslobađanje IFN-γ i IL-17. Makrofagi fagocitiraju mijelin izlažući ogoljenu površinu aksona i oslobađaju štetne tvari kao što su dušikov oksid, slobodne radikale kisika i glutamat. Dezintegracija mijelina dovodi do otkrivanja epitopa proteina unutrašnje površine omotača, npr. MBP-a (engl. Myelin Basic Protein, MBP), koji naknadno mogu biti mete protutijela. Intratekalna sinteza imunoglobulina je karakteristična za pacijente s multiplom sklerozom, a potvrđuje se detekcijom oligoklonalnih IgG vrpca i povišenim indeksom IgG u likvoru. Kontinuirana aktivacija i proliferacija mijelin-reaktivnih T-limfocita koji izlučuju medijatore upale u lezijama, dovodi do aktivacije mikroglije, monocitnih makrofaga i astrocita te odlaganja protutijela. Svi ovi procesi rezultiraju demijelinizacijom i gubitkom aksona, što se odražava kroz određeni stupanj neurološkog deficita pacijenata. Oštećenjem mijelinske ovojnice onemogućuje se saltatorno provođenje signala živčanim vlaknom. Živčanom impulsu prolazak je otežan ili potpuno onemogućen zbog čega dolazi do pojave klinički vidljivih simptoma bolesti. Kasnije tijekom starenja plakova, intenzitet upale opada, a astrociti proliferiraju stvarajući ožiljno tkivo (12, 26). Akumulacijom oštećenja aksona i oštećenja oligodendrocita dolazi do nedostatne remijelinizacije, neurodegeneracije i atrofije središnjeg živčanog sustava. Gubitak neurona može biti opsežan i može zahvatiti bilo koji dio SŽS-a. Sve to dovodi do progresije bolesti, pojave trajnih ispada te konačno invaliditeta (28).

U različitih bolesnika u podlozi bolesti mogu biti i različiti patofiziološki procesi kao što je infiltracija upalnim stanicama s depozitima protutijela i aktivacija komplementa ili je, pak, upalni proces usmjeren izravno prema mijelinu i oligodendrocitima (29).

1.4. KLINIČKA SLIKA

Ovisno o lokalizaciji demijelinizacijskih lezija dolazi do pojave različitih kliničkih simptoma bolesti. Kao posljedica demijelinizacije nastaju neurološki simptomi i znakovi koji se progresijom bolesti pogoršavaju. Simptomi su vrlo heterogeni jer ovise o mjestu zahvaćanja i intenzitetu upale mijelinske ovojnice. Razlikuju se od osobe do osobe, a također se razlikuju i u pojedinog bolesnika tijekom vremena. Kod pacijenata najčešće možemo naći vidne, osjetne te motoričke ispade.

Vidni simptomi

Neuritis optikusa može jednostrano ili obostrano zahvatiti čitav živac, tako da bolesnik prolazno oslijepi ili vidi mutno. Često se na očnom dnu nalazi edem papile vidnog živca. Ako se optički neuritis potpuno povuče bolesnici nakon nekoliko tjedana normalno vide. U 90% slučajeva vid se vrati u potpunosti. Često izostaje demijelinizacija i sekundarna nekroza. Tada nastaje ambliopija, a na očnom dnu sekundarna atrofija optikusa (11, 30). Retrobulbarni neuritis optikusa najčešće se javlja jednostrano, naglo ili podmuklo. Bolesnik se žali na spontanu bol u dubini oka ili čeonoj regiji, a bol se intenzivira pokretanjem oka. Smanjena je oštrina vida. Oftalmoskopski se utvrđuje temporalna bljedoća papile. Neuritis se može povući bez evidentnih kliničkih posljedica, ali se može razviti i subakutno te ostati latentan tijekom evolucije bolesti (30).

Osjetni ispadi

Vrlo su čest poremećaj kod oboljelih od multiple skleroze te se javljaju u 86% pacijenata (30). Dijele se na parestezije, dizestezije i hipoestezije. Parestezije se opisuju kao mravinjanje, odrvenjenost ili trnjenje kože, javljaju se najčešće u ograničenim regijama ekstremiteta i sklone su širenju (30). Trnci se često šire od stopala prema trbuhu i više, a pacijenti znaju opisivati i granicu dokle sežu (11). Dizestezije bolesnici opisuju kao neugodne senzacije, nepopustljive na vanjske čimbenike. U osjetne ispade spada i Lhermitteov znak koji se javlja poput strujanja u leđima duž ekstremiteta pri nagloj fleksiji vrata. Također se može javiti i Brown-Sequardov sindrom, karakteriziran monoparezom na jednoj strani tijela, a termičkom i bolnom anestezijom suprotne strane tijela, koji je rijedak, ali visoko suspektan za multiplu sklerozu ako nema traumatske ozljede kralježnice. Osim oštećenja površinske osjetljivosti javljaju se i smetnje duboke osjetljivosti za vibraciju i položaj zglobova koji pacijentima funkcionalno smetaju, ali su ih manje svjesni (11, 30).

Motorički ili piramidni znaci i simptomi

Rani simptom bolesti je opći umor i brzo zamaranje, djelomično gubljenje snage jednog ili više udova, pa sve do monopareze, parapareze, hemipareze, pa čak i tetraplegije. U fazama pogoršanja bolesti intenzitet piramidnog sindroma može varirati. U fazama remisije mogu piramidni znaci i nestati ili se ublažiti. Trajno pojačani mišićni refleksi upućuju na poremećaj kortikospinalnog puta, a vrlo često su trbušni refleksi oslabljeni ili ugašeni (30).

Cerebelarna simptomatologija

Karakterizirana je najčešće diskretnom dismetrijom, intencijskim tremorom i nistagmusom. Za multiplu sklerozu tipičan je horizontalni nistagmus, osobito disocirani i vertikalni, pogledno specifični nistagmus. Tipična manifestacija multiple skleroze je Charcotov trijas: nistagmus, intencijski tremor i skandirajući govor (30).

U kliničkoj slici bolesti možemo pronaći i poremećaje funkcije autonomnog živčanog sustava kao što su poremećaji kontrole mokrenja i stolice, seksualna disfunkcija; psihijatrijske simptome kao što su depresija i poremećaji kognitivnih funkcija zatim umor, bol i epileptičke napadaje (31).

Simptomi se mogu pojaviti, a potom se u potpunosti povući, dok neki mogu biti dugotrajni, pa tako i ostati trajni. Napredovanjem bolesti i neuroloških oštećenja dolazi do akumulacije simptoma i nastanka invalidnosti. Za procjenu težine neurološkog ispada i težine kliničkog stanja koristi se EDSS (eng. Expanded Disability Status Scale) Kurtzke-ova ljestvica prikazana u **Tablici 1**. Kvantificiraju se poremećaji u sedam neuroloških funkcionalnih sustava: motorički, osjetni, vidni, cerebelarni, moždano deblo, funkcija sfinktera i kognitivne funkcije. Njima se pridodaje pokretnost pacijenta, samostalno hodanje ili uz pomoć. Ljestvica ima 10 bodova, gdje 0 bodova označava uredan neurološki status, dok 10 bodova znači smrt pacijenta zbog komplikacija bolesti (32).

Tablica 1. EDSS ljestvica

0 Uredan neurološki pregled

1 Bez nesposobnosti, minimalni znakovi u jednom FS (npr 1 FS s ocjenom 1)

1.5 Bez nesposobnosti, minimalni znakovi poremećaja u više FS (više FS s ocjenom 1)

2 Minimalna nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 2, ostali 0 do 1)

2.5 Minimalna nesposobnost u dva FS (dva FS ocjena 2, ostali 0 do 1)

3 Umjerena nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 3, ostali 0 do 1) ili blaga nesposobnost u tri ili četiri FS (tri ili četiri FS ocjena 2, ostali 0 do 1)

3.5 Potpuno pokretan, ali umjerena nesposobnost u jednom FS (jedan FS ocjena 3) i dva FS ocjena 2; ili dva FS ocjena 2 (ostali 0 do 1) ili 5 FS ocjena 2 (ostali 0 do 1)

4 Potpuno pokretan bez pomoći, neovisan i aktivan otprilike 12 sati na dan unatoč razmjerno ozbiljnoj nesposobnosti (jedan FS ocjena 4, ostalo 0-1 ili kombinacija manjih nesposobnosti FS koja nadilazi prethodne razine); sposoban hodati 500 m bez pomoći ili odmora

4.5 Potpuno pokretan bez pomoći, neovisan i aktivan veći dio dana, može raditi cijeli radni

dan, može imati određena ograničenja pune aktivnosti ili zahtijevati minimalnu pomoć. Ima razmjerno ozbiljnu nesposobnost (jedan FS ocjena 4, ostalo 0-1 ili kombinacija manjih nesposobnosti FS koja nadilazi prethodne razine); sposoban hodati 300 m bez pomoći ili odmora

5 Pokretan bez pomoći ili odmora 200 m; Nesposobnost dovoljno ozbiljna da ometa punu cjelodnevnu aktivnost (npr. cjelodnevni rad bez posebnih uvjeta); obično posljedica jednog FS ocjena 5 ili kombinacije manjih nesposobnosti koji nadilaze one u razini 4

5.5 Pokretan bez pomoći ili odmora 100 m; Nesposobnost dovoljno ozbiljna da ograničava cjelodnevnu aktivnost; obično posljedica jednog FS ocjena 5 ili kombinacije manjih nesposobnosti koji nadilaze one u razini 4

6 Povremena ili stalna jednostrana pomoć (štap, štaka, oslonac) potrebna za hodanje 100m s odmorom ili bez njega

6.5 Konstantna obostrana pomoć (štapovi, štake, hodalica) potrebni za hodanje 20 m bez odmora

7 Nesposoban hodati dalje od 5 m, čak i uz pomoć; u osnovi vezan uz kolica, kreće se sam u standardnim kolicima i prebacuje se sam; aktivan u kolicima oko 12 h na dan

7.5 Nesposoban napraviti više od nekoliko koraka; vezan uz kolica, može zahtijevati pomoć pri prebacivanju; kreće se sam u kolicima, ali ne može izdržati cijeli dan, mogu biti potrebna motorizirana kolica

8 U osnovi vezan uz krevet, stolicu ili kolica, ali može biti izvan kreveta veći dio dana; sačuvana većina sposobnosti brige o sebi; uglavnom sposoban koristiti se rukama

8.5 U osnovi vezan uz krevet veći dio dana; sačuvan dio sposobnosti njege o sebi; djelomično se koristi rukama

9 Bespomoćan bolesnik vezan uz krevet; može komunicirati i jesti/gutati

9.5 Bespomoćan bolesnik vezan uz krevet; ne može učinkovito komunicirati ili jesti/gutati

10 Smrt kao posljedica multiple skleroze

1.5. DIJAGNOSTIKA BOLESTI

Dijagnoza multiple skleroze nije jednostavna zbog toga što više neuroloških poremećaja može davati slične simptome. Sumnju na multiplu sklerozu možemo uspostaviti nakon dobro uzete anamneze i neurološkog pregleda pacijenta. Kod pregleda se treba koncentrirati na broj napada te na raspored simptoma bolesti koji su posljedica jednog ili više žarišta u SŽS-u. Podatci o vremenu pojave simptoma i neurološke disfunkcije koje su karakteristične za određena žarišta u SŽS-u omogućuju utvrđivanje prostorne i vremenske diseminacije promjena što je glavni uvjet za dijagnozu multiple skleroze (11).

U obradi bolesti možemo se poslužiti i različitim dijagnostičkim pretragama poput vidno evociranih potencijala, magnetne rezonance i laboratorijskom analizom likvora. Analizom likvora bolesnika utvrđuje se postojanje oligoklonalnih vrpca. Prisutnost oligoklonalnih vrpca u likvoru i njihova odsutnost u serumu upućuju na intratekalnu sintezu protutijela. Ova metoda se pokazala kao vrlo osjetljiva, ali nedovoljno specifična (33). Oligoklonalne vrpce prisutne su u više od 95% pacijenata koji boluju od multiple skleroze (34). Evocirani potencijali pokazuju osjetljivost i specifičnost veću od 75% u dijagnostici

bolesti. Korisni su u dijagnostici klinički mirnih procesa, a indikativna za bolest je produžena latenca i snižena amplituda evociranog odgovora (30). Dijagnostička metoda izbora je magnetna rezonanca mozga i leđne moždine. Senzitivnost i specifičnost pretrage je veća od 90%. MRI registrira lezije kao fokalne, okrugle zone povišenog intenziteta signala u T2 sekvenci (30).

McDonaldsovi kriteriji dijagnostike bolesti razvijeni su 2001. godine, a zadnja njihova revizija bila je 2010. godine. Sadržavaju preporuke za dijagnostiku bolesti i nakon prve kliničke manifestacije. Vrlo važan naglasak se stavlja na diseminiranost lezija u vremenu i prostoru. Prema ovim kriterijima diseminiranost u prostoru je dokazana ako na magnetnoj snimci mozga postoji minimalno jedna lezija na barem dvije od četiri lokacije u SŽS-u karakteristične za multiplu sklerozu. Diseminiranost u vremenu dokazuje se imbibiranjem lezija kontrastom. Istovremena prisutnost lezija koje se imbibiraju i one koje se ne imbibiraju indikativno je za vremensku diseminaciju bolesti (35). Ciljevi revidiranih kriterija su što ranija uspostava dijagnoze bolesti, kako bi se pacijentima omogućilo ranije liječenje. Rano započinjanje liječenja odgađa pojavu sljedećeg relapsa, a moguće je da utječe i na progresiju bolesti (36).

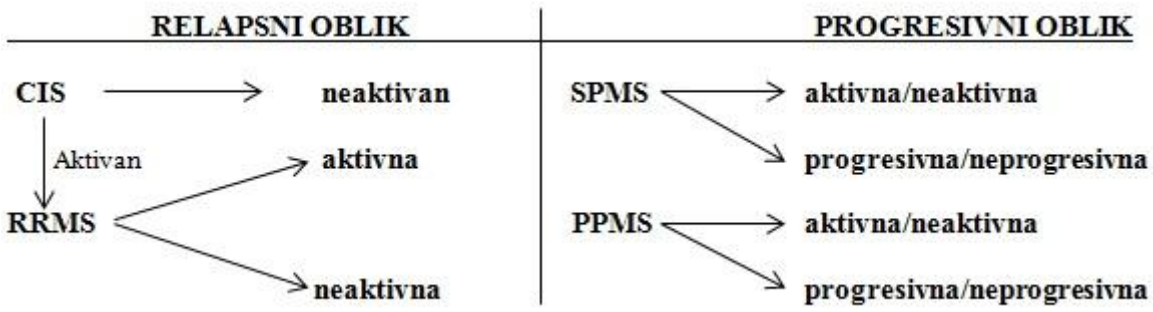
1.6. KLINIČKI TIJEK I OBLICI BOLESTI

Osnovna karakteristika tijeka multiple skleroze je razvoj u tri faze: napadaj ili relaps bolesti, remisija i progresija (30). Napadaj ili relaps bolesti je pojava novih simptoma ili ponavljanje prethodnih simptoma koji traju najmanje 24 sata (11). Odraz je akutnog upalnog demijelinizacijskog procesa. Simptomi u pravilu traju nekoliko dana ili tjedana, a zatim nastupa spontano povlačenje ili remisija koja može biti u potpunosti ili djelomična. Razmak između dva relapsa bolesti može trajati od nekoliko mjeseci do godina (10, 30). Da bi neki simptom bio smatran novim relapsom mora proći najmanje jedan mjesec od nastupa prethodnog relapsa. Simptomi koji nastanu ili se pogoršaju unutar mjesec dana od pojave simptoma smatraju se dijelom istog relapsa (37). Progresija bolesti smatra se odrazom demijelinizacije, gubitka aksona i glioze. Klinički se očituje kao kontinuirano propadanje neuroloških funkcija s postupnom i dugotrajnom pojavom ireverzibilnih neuroloških deficita i invalidnosti (10, 37).

Postoje klinički sindromi suspektni za razvoj multiple skleroze, a koji ne zadovoljavaju definitivne kriterije dijagnoze. Prvi nastup simptoma i neuroloških ispada koji u podlozi imaju demijelinizaciju, a čija su svojstva indikativna za razvoj multiple skleroze,

naziva se klinički izoliranim sindromom (CIS) (38). CIS se najčešće nakon kraćeg ili duljeg perioda razvojem novog karakterističnog simptoma dijagnosticira kao multipla skleroza. Ako inicijalna magnetna rezonanca mozga pokaže demijelinizacijske lezije i/ili druge dijagnostičke pretrage poput vidnih evociranih potencijala i analize likvora pokazuju promjene karakteristične za multiplu sklerozu oko 88% bolesnika razvije definitivnu multiplu sklerozu unutar 14 godina. Ako je inicijalna magnetna rezonanca negativna na demijelinizacijske promjene konverzija u multiplu sklerozu iznosi 19% unutar 14 godina (10). Također postoji radiološki izolirani sindrom (RIS) kojeg karakterizira slučajan nalaz demijelinizacijskih lezija na magnetnoj rezonanci, a nije praćen kliničkim simptomima bolesti. Revidirani McDonaldsovi kriteriji iz 2010. godine kažu kako je čvrsta dijagnoza multiple skleroze na temelju slučajnog radiološkog nalaza, iako može biti popraćena patološkim nalazom vidnih evociranih potencijala i analizom likvora, vrlo problematična (39). Približno dvije trećine osoba s RIS razvija nove lezije detektirane magnetnom rezonancom, a trećina osoba s RIS-om razvija neurološke simptome u roku od pet godina (40).

Kod dijagnosticirane multiple skleroze postoje tri osnovna fenotipa kliničke slike: relapsno remitentna multipla skleroza (RRMS), sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) i primarno progresivna multipla skleroza (PPMS). Oni ne daju informacije o trenutnim zbivanjima bolesti stoga se po novoj klasifikaciji svi klinički fenotipi dalje dijele na podtipove aktivne i neaktivne forme (41, 42). Aktivna forma bolesti prisutna je ako pacijent ima klinički relaps bolesti ili su prisutne nove lezije na magnetnoj rezonanci mozga. Progresivne fenotipe bolesti možemo podijeliti na progresivne i one u stabilnoj fazi prema prisutnosti kontinuiranog progresivnog neurološkog oštećenja tijekom jedne godine. Nova klinička kategorizacija fenotipa prikazana na **Slici 1.** uključuje podatke o aktivnosti bolesti i kliničkoj progresiji te je od velikog značaja za prognozu bolesti i odabir pravih terapijskih postupaka (41, 42).



Slika 1. Podjela kliničkih fenotipa multiple skleroze

Relapsno-remitentni oblik (RRMS)

Relapsno remitentna multipla skleroza najčešći je klinički oblik bolesti. Javlja se u oko 85-90% bolesnika, a karakterizira ga pojava relapsa bolesti, odnosno neuroloških simptoma koji se u potpunosti povuku ili zaostane manja neurološka disfunkcija. Između pojedinih relapsa nema progresije bolesti (10, 37). RRMS se može klasificirati kao neaktivna ili aktivna tijekom određenog vremenskog perioda ako pacijent klinički ima epizodu novih i pogoršanje starih neuroloških ispada ili su utvrđeni znakovi aktivnosti bolesti na magnetnoj rezonanci mozga (42).

Sekundarno progresivni oblik multiple skleroze (SPMS)

Sekundarno progresivni oblik multiple skleroze označava progresivnu akumulaciju onesposobljenosti nakon inicijalno relapsno remitentnog tijeka bolesti (43). Relapsi su manje česti, ali je kumulativna onesposobljenost značajna, a navedeno je rezultat sveukupnog stupnja aksonalnog oštećenja u središnjem živčanom sustavu (44). Srednje vrijeme prelaska iz RRMS-a u SPMS oblik je otprilike 10 godina (10).

Primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS)

Primarno progresivni oblik MS prisutan je u oko 10-15% pacijenata. Karakteriziran je postupnim i nezaustavljivim napredovanjem simptoma, bez relapsa. Progresivni tijek može imati i epizode stagnacije, pa i manje regresije neuroloških ispada, no nakon njih ponovno slijedi daljnje pogoršanje bolesti (10).

Oba progresivna oblika bolesti mogu biti aktivna (ako su prisutni relapsi bolesti) ili neaktivna, te progresivna ako je prisutno progresivno pogoršanje simptoma ili bez progresije. Tako ih dijelimo u četiri podgrupe: aktivna s progresijom, aktivna bez progresije, neaktivna s progresijom, neaktivna bez progresije (41, 42). Ovakva podjela ima važno kliničko značenje jer bolesnici koji imaju aktivnu i progresivnu formu bolesti drugačije reagiraju na terapiju koja modificira tijek bolesti nego bolesnici koji imaju progresivni i neaktivni oblik bolesti (41, 42).

1.7. LIJEČENJE

Kako je uzrok multiple skleroze nepoznat ne postoji kauzalno liječenje bolesti (10). Glavni ciljevi u trenutnom liječenju pacijenata su poboljšanje brzine oporavka od relapsa bolesti, smanjenje broja relapsa ili broja lezija te pokušaj usporavanja progresije bolesti (45).

Razlikujemo tri skupine terapijskih postupaka: 1. liječenje relapsa bolesti, 2. liječenje simptoma, 3. imunomodulacijsko liječenje kojim se pokušava usporiti napredovanje bolesti.

Liječenje relapsa bolesti

Nekoliko studija i meta analiza govore u prilog tome da kortikosteroidi djeluju pozitivno u liječenju relapsa multiple skleroze. Preporuka je da se relaps liječi intravenskim ili oralnim metilprednizolonom u dozi od najmanje 500 mg dnevno kroz 3 do 5 dana, ovisno o dozi. Alternativne terapijske opcije su intravensko davanje imunoglobulina i plazmafereza (10, 45).

Simptomatsko liječenje

Simptomatsko liječenje multiple skleroze usmjereno je na ublažavanje simptoma koji prate neurološke poremećaje. Spastičnost, bol, otežan hod, dekubitusi, poremećaji govora i gutanja te mnogi drugi zahtijevaju multidisciplinaran terapijski pristup koji iziskuje timski rad stručnjaka iz raznih područja uključenih u izradu terapijskog programa individualno za svakog bolesnika (10).

Imunomodulacijsko liječenje

Imunomodulacijska terapija usmjerena je na patofiziološke procese koji uzrokuju bolest. Njom se smanjuje broj relapsa i usporava progresija bolesti te odgađa razvoj druge degenerativne faze bolesti. Preporučuje se uvođenje terapije u fazi remisije, što je ranije moguće (10). Sve dostupne imunomodulacijske terapije pokazale su učinkovitost u reduciranju napadaja kod relapsnog oblika bolesti, dok učinkovitost kod progresivne forme bolesti za sada nije pokazana.

Prva terapijska linija

Liječenje RRMS trebalo bi se započeti s lijekom koji ima najbolji omjer rizika i koristi. Danas u prvu terapijsku liniju spadaju interferon beta 1a (Avonex,Rebif), interferon beta 1b (Betaferon), glatiramer acetat (Copaxone), teriflunomid (Aubagio), dimetilfumarat (Tecfidera). Sva tri interferon beta preparata (Avonex, Rebif, Betaferon) utječu na inhibiciju aktivacije T stanica i njihove proliferacije na periferiji kao i na smanjenje prolaska T stanica preko krvno-moždane barijere. Nema dokaza o štetnosti imunosupresivnih učinaka interferona beta. Nuspojave su uglavnom prisutne kao lokalne reakcije na mjestu uboda i simptomi slični gripi. Potrebna je redovita kontrola kompletne krvne slike i jetrenih enzima zbog mogućeg zatajenja jetre, leukopenije i trombocitopenije. Također postoje dokazi da

interferon beta može u određenih pacijenata izazvati depresiju (45). Glatiramer acetat (Copaxone) potiče fenotipski pomak s proupalnih Thl stanica na regulatorne Th2 stanice koje potiskuju upalni odgovor. Ove Th2 stanice mogu prijeći u središnji živčani sustav i inhibirati upalna zbivanja. Također potiče oslobađanje neurotrofina koji mogu djelovati neuroprotektivno. Nema dokaza da glatiramer acetat ima imunosupresivne učinke i stoga nisu zabilježene oportunističke infekcije ili neoplastične bolesti povezane s njegovom uporabom. Nuspojave korištenja glatiramer acetata su neposredne reakcije na mjestu injiciranja poput eritema, boli, hematoma ili svrbeža kao i nekroza supkutanog masnog tkiva osobito kod mladih žena (45). Ovi lijekovi (interferon beta i glatiramer acetat) imaju sličnu učinkovitost, reduciraju učestalost kliničkih relapsa za otprilike trećinu i umjereno smanjuju razvoj novih demijelinizacijskih lezija na magnetnoj rezonanci u periodu od 1-3 godine što vrijedi za klinički izolirani sindrom i za relapsni oblik multiple skleroze. Interferon beta također usporava progresiju na EDSS ljestvici kod pacijenata s relapsno remitentnim oblikom multiple skleroze, ali imaju minimalni učinak na progresivni oblik bolesti (1). Teriflunomid (Aubagio) je lijek za oralnu primjenu koji ima antiproliferacijske i protuupalne učinke. Njegovi imunološki učinci temelje se na inhibiciji dihidroorotat-dehidrogenaze, enzima koji je neophodan za de novo sintezu pirimidina u proliferirajućim stanicama. Terapija teriflunomidom dobro se podnosi. Od nuspojava najčešće su limfopenija, povišene jetrene transaminaze, hipertenzija i mučnina. Lijek je teratogen kategorije X, pa je strogo kontraindiciran u trudnoći. Dvije velike studije potvrdile su učinkovitost u smanjenju broja relapsa kao i u redukciji demijelinizacijskih lezija na MR. Što se tiče progresije invaliditeta, povoljne učinke je u obje studije pokazala samo povećana doza od 14 mg. Dimetilfumarat (Tecfidera) je lijek za oralnu primjenu čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da reducira stanični oksidativni stres, kao i da modulira nuklearni faktor κB, što bi moglo imati protuupalni učinak. U 30% pacijenata izaziva crvenilo lica ili gastrointestinalne simptome. Opisana je pojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika liječenih dimetilfumaratom te je potreban povećan oprez pri njegovoj primjeni, a u nekim zemljama taj lijek spada u drugu terapijsku liniju. U dvije studije lijek je pokazao smanjenje relapsa na godišnjoj razini i MR aktivnosti, iako nije bilo promjene na EDSS ljestvici (1).

Druga terapijska linija

Ako terapija lijekom iz prve linije rezultira neuspjehom, pacijent se mora prebaciti na potentniji lijek koji obično ima i veću toksičnost. Liječnik mora pronaći opciju liječenja kod

koje terapijska učinkovitost i nuspojave imaju prihvatljiv omjer. Lijekovi iz druge terapijske linije su fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada) (45). Fingolimod (Gilenya) je antagonist receptora koji sprječava izlazak aktiviranih T limfocita iz limfnih čvorova. Lijek je za oralnu primjenu kod pacijenata s visoko aktivnim relapsno remitentnim oblikom bolesti. Najčešće nuspojave terapije su komplikacije limfopenije koju uzrokuje, kao što su oportunističke infekcije, naročito varicella zoster virusom, bradikardija nakon prve primjene lijeka ili usporavanje atrioventrikularnog provođenja i makularni edem. Zbog učinka na glatki srčani mišić, fingolimod je kontraindiciran kod pacijenata koji su unutar 6 mjeseci imali ishemičnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest, srčani zastoj ili produženi QT interval. Također je povećan rizik za planocelularni karcinom kože i maligni melanom, a zabilježene su i dvije smrti uslijed generaliziranih herpetičnih infekcija. U više studija zamijećeno je njegovo djelovanje na smanjenje stope recidiva bolesti, smanjenje volumena i broja lezija na MR mozga, no nije uočena značajnija razlika između fingolimoda i drugih skupina lijekova na usporavanje progresije invaliditeta (1, 45). Natalizumab (Tysabri) monoklonsko protutijelo koje se koristi kao monoterapija za visoko aktivni oblik relapsno remitentne multiple skleroze. Lijek sprječava interakciju staničnih molekula koja je nužna za migraciju mononuklearnih leukocita preko krvno-moždane barijere u središnji živčani sustav (1). Dvije velike kliničke studije utvrdile su učinkovitost natalizumaba u sprječavanju kliničkih recidiva bolesti i radiološke aktivnosti u bolesnika s relapsno remitentnim oblikom (45). No tijekom liječenja natalizumabom mogu se pojaviti potencijalne nuspojave. Lijek je povezan s povišenom incidencijom uobičajenih infekcija. Također su zabilježena dva slučaja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) uzrokovana reaktiviranjem JC virusa. Stoga prije uključivanja terapije potrebno je napraviti laboratorijske pretrage, uključujući broj CD4 i CD8 limfocita, rendgen prsišta, MR mozga kao i serološki status JC virusa kako bi se umanjio rizik od pojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije (1, 45). Zbog rizika od PML-a, natalizumab je preporučen za pacijente kod kojih bolest nije dobro kontrolirana prvom linijom terapije. Također ga neki neurolozi koriste kao prvu liniju terapije za ranu vrlo agresivnu multiplu sklerozu kroz period od jedne do dvije godine (1). Alemtuzumab (Lemtrada) je humanizirano monoklonsko protutijelo koje djeluje putem deplecije i repopulacije limfocita (46). U dvije studije naziva CARE-MS I i CARE-MS II alemtuzumab u usporedbi s interferonom beta pokazao veću učinkovitost. U prvoj studiji zabilježena je redukcija godišnje stope relapsa bolesti, ali nije uočeno statistički značajno poboljšanje EDSS zbroja. U drugoj studiji potvrđen je utjecaj lijeka na redukciju relapsa bolesti i na smanjenje akumulacije invalidnosti. Alemtuzumab je lijek koji je povezan sa značajnim nuspojavama,

osobito sekundarnim autoimunim poremećajima. Najčešća je autoimuna bolest štitnjače, zatim idiopatska trombocitopenična purpura i Goodpastureov sindrom. Također zabilježen je i slučaj smrtnog ishoda nakon terapije lijekom kao i povećan rizik od pojave malignih bolesti (1).

Budući lijekovi iz druge terapijske linije imaju ozbiljan profil nuspojava koje mogu imati i smrtni ishod liječenje se započinje nekim od lijekova iz prve linije. Ako bolesnik tijekom liječenja nekim od lijekova iz prve terapijske linije ima štetnu reakciju koja je intenzivna i otežava bolesniku stanje, lijek se zamijeni drugim lijekom iz prve terapijske skupine. Ako bolesnik uredno prima terapiju, a ima tri ili više relapsa bolesti ili četiri ili više novih lezija u kontrolnom nalazu magnetne rezonance mozga i cervikalne kralježnice ili ako je ukupno funkcionalno oštećenje povećano za 1 EDSS stupanj, liječenje lijekom iz prve skupine mijenja se lijekom iz druge terapijske skupine.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je:

1. Prikaz glavnih značajki populacije oboljelih od multiple skleroze koji se liječe interferonom beta 1a i 1b u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split

2. Utvrditi koji parametar utječe na zadržavanje na terapiji interferonom beta 1a i 1b, odnosno da li postoji povezanost održavanja liječenja interferonom beta 1a i 1b sa životnom dobi, spolom, dužinom trajanja bolesti pri uvođenju lijeka ili stupnjem onesposobljenosti (nalazom EDSS ljestvice) na početku liječenja

3. Utvrditi da li bolesnici koji se duže liječe interferonom beta 1a i 1b imaju bolji nalaz EDSS ljestvice

4. Prikazati uzroke prekida liječenja interferonom beta 1a i 1b

5. Prikazati način liječenja nakon prekida terapije interferonom beta 1a i 1b

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ustroj i organizacija istraživanja

Istraživanje je rađeno kao presječna studija. Provedeno je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. U istraživanju su korišteni podatci iz pismohrane Klinike za neurologiju. Izvor podataka bio je Registar bolesnika liječenih interferonom beta. Obuhvaćeni su pacijenti oboljeli od multiple skleroze koji su liječeni u razdoblju od 1999. do 2017. godine.

3.2. Subjekti istraživanja

U istraživanje su uključeni bolesnici Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split oboljeli od multiple skleroze koji su liječeni interferonom beta.

Kriteriji uključivanja bolesnika u studiju bili su:

1. Postavljena dijagnoza relapsno-remititentnog oblika multiple skleroze.

2. Nalaz ocjenske ljestvice onesposobljenosti (Expanded Disability Status Scale ili EDSS) <4.

3. Terapija interferonom beta je započeta u razdoblju između 1999. i 2017. godine.

4. Trajanje liječenja interferonom beta najmanje tri mjeseca.

U istraživanje je uključeno ukupno 90 bolesnika. Kriterij isključivanja bolesnika bila je nepotpunost podataka.

3.3. Metode prikupljanja podataka

Pregledom dokumentacije za 90 uključenih ispitanika u pismohrani Klinike za neurologiju prikupljeni su demografski i klinički podatci o bolesnicima.

Glavni ulazni podatci bili su: dob, spol, prvi simptomi bolesti, dob u kojoj se pojavila bolest, duljina trajanja bolesti pri uvođenju terapije interferonom beta, trajanje liječenja interferonom beta, štetne reakcije na terapiju interferonom beta, nalaz EDSS ljestvice na početku liječenja interferonom beta, nalaz EDSS ljestvice u vremenu posljednje liječničke kontrole te u slučaju prekida liječenja, prelazak na određenu terapijsku liniju ili odustajanje od terapije.

3.4. Statistička analiza

Za analizu podataka korišten je program SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kategorijske varijable prikazane su u obliku cijelog broja i postotka. Razlika udjela žena i muškaraca među ispitanicima te utjecaj spola na terapijski status obrađeni su χ-kvadrat

testom. T-testom za nezavisne uzorke analizirali smo utjecaj životne dobi, dužine trajanja bolesti pri uvođenju lijeka i stupnja onesposobljenosti pri početku terapije na terapijski status.

4. REZULTATI

Kriterije uključivanja u istraživanje zadovoljilo je 90 pacijenata na terapiji interferonom beta. Žena je bilo značajno više od muškaraca (66 ili 73%; χ2-test, P=0.001).

Medijan pojave bolesti kod ovih pacijenata bio je 27 godina. Najveća dob pri postavljanju dijagnoze bila je 51 godina, dok je najmanja bila 13 godina.

Glede simptoma bolesti koje smo grupirali po funkcionalnim sustavima, pacijenti su kao prve simptome bolesti najčešće opisivali motoričke (43% pacijenata), osjetne (43% pacijenata), vidne (34% pacijenata) i cerebelarne simptome. One simptome koji se ne mogu povezati s ispadom pojedinog sustava napisali smo pojedinačno, a od tih su simptoma pacijenti najčešće navodili vrtoglavicu i umor (**Tablica 2**). Srednja je dob u kojoj se pojavio prvi simptom utvrđena za sve bolesnike s pojedinim simptomom, nezavisno javlja li se taj simptom u kombinaciji s drugima. Na temelju preklapanja 95% CI utvrđeno je da nema značajne razlike u vremenu nastupa (engl. onset) bolesti s obzirom na simptom kojeg prezentira bolesnik (**Tablica 3**).

Tablica 2. Razdioba prvih simptoma prema učestalosti, N=90

Simptomi	N	%
Motorički	39	43%
Senzorni	39	43%
Vidni	31	34%
Cerebelarni	9	10%
Vrtoglavica	7	8%
Umor	1	1%

Tablica 3. Raspodjela simptoma s obzirom na dob u kojoj se pojavio prvi simptom s pripadajućim 95% CI za dob pojave bolesti s obzirom na simptom kojeg prezentira bolesnik

Simptomi	Aritmetička sredina	SD	95% CI za aritmetičku sredinu	
Motorički	29,9	7,8	27,4	32,4
Senzorni	27,4	4,3	24,7	30,0
Vidni	27,8	4,8	25,2	30,3
Cerebelarni	34,6	8,3	25,8	43,3
Vrtoglavica	31,3	1,4	19,0	43,6

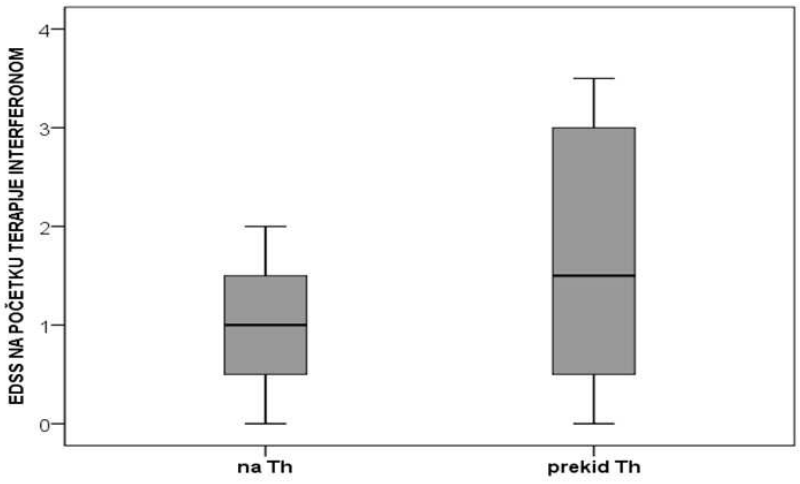
SD=standardna devijacija, CI=raspon pouzdanosti

Od ukupno 90 uključenih pacijenata, njih je 59 ili 65,6% prekinulo liječenje interferonom beta, dok je u 31 bolesnika ili 34,4% liječenje bilo još u tijeku.

Ispitali smo da li postoji statistički značajna razlika među pacijentima koji su ostali na terapiji interferonom beta i onih koji su prekinuli liječenje s obzirom na spol. Nije utvrđena povezanost spola i prekida terapije (χ2-test, P=0.170). Također, utvrdili smo da u našem uzorku nema povezanosti terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije interferonom) sa: životnom dobi, životnom dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana te dužinom trajanja bolesti do početka terapije interferonom (**Tablica 4**). Jedini ispitivani parametar kojem smo dokazali da je povezan s terapijskim statusom (na terapiji/prekid terapije interferonom) bio je nalaz EDSS ljestvice na početku terapije. Manji stupanj funkcionalnog oštećenja (manji EDSS) na početku terapije povezan je s održavanjem na terapiji interferonom beta (r=0,228, P=0,014) (**Slika 2**).

Tablica 4. Povezanost prekida terapije sa životnom dobi, dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana i trajanjem bolesti do početka terapije interferonom. Prikazan je Spearmanov koeficijent korelacije rho- r i pripadajuća P-vrijednost, (N=90).

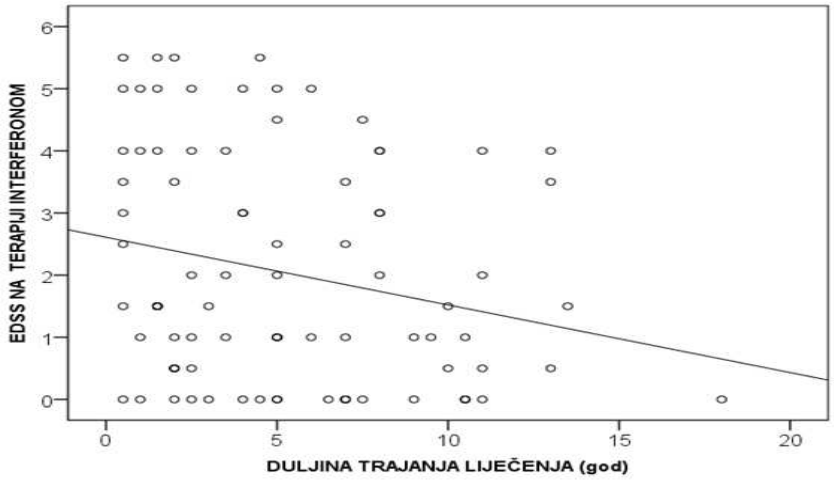
		Dob	Dob u kojoj se pojavila bolest	Duljina trajanja bolesti pri uvođenju terapije
Prekid terapije	Spearmanov koeficijent korelacije	0,168	0,113	0,025
	P-vrijednost	0,114	0,290	0,816



Slika 2. Povezanost terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije interferonom) s nalazom EDSS ljestvice na početku terapije, Th=terapija

U skupini koja je i dalje na terapiji interferonom, nalaz EDSS ljestvice pri posljednjoj kontroli značajno je manji od početnog nalaza: srednja razlika iznosi 0.322, 95% CI 0.088-0.557; P=0.009. Suprotno tome, u skupini bolesnika koji su prekinuli terapiju interferonom beta nalaz EDSS ljestvice u vremenu posljednje liječničke kontrole bio je značajno veći (lošiji) od početnog nalaza: srednja razlika je -1.059, 95% CI -1.394 do -0.725; P<0.001.

Pacijenti koji su dulje na terapiji interferonom beta imaju statistički značajno bolji (manji) nalaz EDSS ljestvice (r=-0.248, P=0.021) (**Slika 3**).



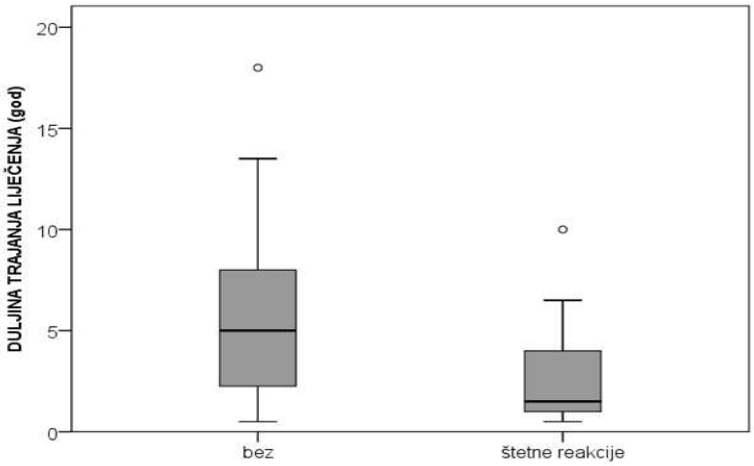
Slika 3. Povezanost duljine trajanja liječenja i nalaza EDSS ljestvice

U skupini pacijenata koji su prekinuli liječenje interferonom beta (N=59) najčešći razlog prekida terapije interferonom beta bila je progresija bolesti u 47,5% pacijenata (**Tablica 5**). Ostali razlozi prekida terapije interferonom bili su štetne reakcije na terapiju u 23,7% pacijenata, planirana trudnoća u 6,8% pacijenata te komorbiditet i starija životna dob po 1,7%. Ipak 18,6% pacijenata od terapije interferonom je samovoljno odustalo.

Tablica 5. Prikaz razloga prekida terapije (N=59)

Razlog prekida terapije	N	%
progresija bolesti	28	47,5%
štetne reakcije na terapiju	14	23,7%
samovoljno odustajanje	11	18,6%
planirana trudnoća	4	6,8%
komorbiditet	1	1,7%
starija životna dob	1	1,7%

Skupina pacijenata koja je odustala od terapije zbog šetnih reakcija na lijek imala je značajno kraće trajanje liječenja, što znači da se većina nuspojava očitovala pri početku liječenja interferonom beta, Mann-Whitney test, P=0.008 (**Slika 4**). Od ukupnog broja liječenih interferonom beta (N=90) njih 15,6% imalo je nuspojave. Sedam pacijenata ili 7,8 % liječenih imalo je povećanje jetrenih enzima. Druga najčešća štetna reakcija na lijek bila je umor u 5 pacijenata ili 5,6% liječenih osoba. Troje pacijenata kao reakciju na lijek imalo je pad trombocita ili u postotku 3,3% (**Tablica 6**).



Slika 4. Povezanost duljine liječenja sa štetnim reakcijama na lijek

Tablica 6. Prikaz razdiobe štetnih reakcija na terapiji interferonom beta, N=90

Štetna reakcija	N	%
povećanje jetrenih enzima	7	7,8%
umor	5	5,6%
atrofija potkožnog tkiva	3	3,3%
pad trombocita	3	3,3%
depresija	2	2,2%
gubitak apetita	2	2,2%
nekroza kože	2	2,2%
atake kočenja	1	1,1%
neraspoloženje	1	1,1%
otežano disanje	1	1,1%
povišena temperatura	1	1,1%
pad leukocita	1	1,1%

Od ukupno 90 pacijenata koji su započeli terapiju interferonom beta, 20% pacijenata prešlo je na neku drugu vrstu terapije. Njih 12,2% prešlo je na lijek iz prve terapijske linije, a 7,8% na lijek iz druge terapijske linije. Od prelaska na drugi lijek pacijenti najčešće primaju teriflunomid iz druge terapijske linije i fingolimod iz prve terapijske linije (**Tablica 7, Tablica 8**). Od ukupno 28 bolesnika kod kojih se očitovala progresija bolesti, 7 ih je nastavilo liječenje drugom terapijskom linijom. Iz čega smo zaključili da samo u četvrtini slučajeva progresije bolesti nastavljamo liječenje drugom terapijskom linijom, a da su preostali pacijenti prešli u sekundarno progresivni oblik bolesti ili su nastavili liječenje nekom alternativnom terapijom.

Tablica 7. Raspodjela prelaska na drugi oblik liječenja ovisno kojoj terapijskoj liniji lijek pripada, N=90

Prelazak na drugu terapiju	N	%
Ne liječi se	38	42,20%
I dalje na terapiji interferonom	31	34,40%
Prva skupina lijekova	11	12,20%
Druga skupina lijekova	7	7,80%
Smrtni ishod	3	3,30%

Tablica 8. Raspodjela prelaska na drugi oblik liječenja ili prekid terapije, N=90

Terapijska skupina	Lijek	N	%
Prva terapijska skupina	Treiflunomid	7	7,80%
	Dimetilfumarat	2	2,20%
	Glatiramer acetat	2	2,20%
Druga terapijska skupina	Fingolimod	5	5,60%
	Natalizumab	2	2,20%
Bez terapije	Ne liječi se	38	42,20%

Od 18 bolesnika koji su promijenili terapiju 11 ili 61% njih je izvijestilo o štetnim reakcijama. Tih 11 bolesnika čini 79% svih bolesnika koji su prijavili štetnu reakciju. Nakon nuspojave liječenja na interferonu u 10 pacijenata uključen je lijek iz prve terapijske skupine, a jednom pacijentu lijek iz druge terapijske skupine. Što znači da je češći razlog promjene terapije bila štetna reakcija nego progresija bolesti. Od onih koji su i dalje na terapiji interferonom beta ni jedan nije prijavio štetnu reakciju. Ostala 3 bolesnika koja su imala štetne reakcije odustala su od daljnje terapije.

Od 38 ispitanika koji se nakon prekida terapije interferonom beta ne liječe 50% ih je imalo progresiju bolesti, a 26,3% samovoljno je odustalo od terapije (**Tablica 9**).

Tablica 9. Raspodjela pacijenata koji se ne liječe prema uzroku prekida liječenja

Uzrok prekida liječenja	N	%
Progresija bolesti	19	50,0%
Samovoljno odustajanje	10	26,3%
Planirana trudnoća	4	10,5%
Štetne reakcije na th	3	7,9%
Komorbiditet (karc. Bubrega)	1	2,6%
Starija životna dob	1	2,6%

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja bio je prikaz glavnih značajki populacije oboljelih od multiple skleroze koji se liječe interferonom beta 1a i 1b, utvrditi koji parametar utječe na zadržavanje na terapiji interferonom te prikazati uzroke prekida liječenja interferonom beta 1a i 1b i način liječenja tih pacijenata nakon prekida terapije.

U našem uzorku ispitanika žena je bilo značajno više nego muškaraca, 66 ili 73%, što bi u omjeru iznosilo 2,75:1. Takav uzorak odgovara trendu porasta učestalosti bolesti kod žena što se primjećuje u svjetskoj populaciji. Hernan i Alonso u svojoj su studiji pokazali kako se incidencija multiple skleroze posljednja četiri desetljeća povećala kao i omjer oboljelih žena u odnosu na muškarce (47). Medijan pojave bolesti u naših ispitanika bio je 27 godina, približno kao i u studiji Orton i Herrerae gdje je u longitudinalnoj studiji populacije Kanade medijan pojave bolesti bio 29 godina. Takvi rezultati uklapaju se činjenicu da je najčešća dob obolijevanja od multiple skleroze između 20 i 40 godina (48, 49). S obzirom na prvi simptom kojeg su prezentirali bolesnici utvrđeno je da nema značajne razlike u vremenu nastupa (engl. onset) bolesti, a najčešći simptomi bili su motorički i senzorni.

U našu studiju uključeno je 90 ispitanika, od kojih je 34,4% i dalje na terapiji interferonom beta, a u 65,6% bolesnika je prekinuto liječenje. Jedan od najvećih izazova u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom jest kako predvidjeti najprikladniju opciju liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Odgovor na terapiju interferonom beta je vrlo heterogen i potrebna je njegova dobra procjena kako bi se pacijentu na vrijeme optimizirala terapija. Pretpostavka je da 20% liječenih pacijenata ima optimalan odgovor na terapiju, 40% suboptimalan, a 40% ima nezadovoljavajuć odgovor na terapiju (6). Stoga smo pokušali odrediti koji parametar u naših ispitanika utječe na zadržavanje na terapiji interferonom, odnosno na zadovoljavajuć odgovor na terapiju. U ovom istraživanju nije utvrđena povezanost spola i terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije interferonom). Također, utvrdili smo da u našem uzorku nema povezanosti terapijskog statusa sa: životnom dobi, životnom dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana te dužinom trajanja bolesti prije početka terapije interferonom. Slične studije daju oprečne rezultate povezanosti spola i prekida terapije interferonom beta. Međunarodna prospektivna studija MSBASIS kaže kako žene imaju značajno veći rizik od prekida terapije interferonom beta, dok retrospektivna studija zadržavanja na liječenju imunomodulatornom terapijom oboljelih od multiple skleroze Evans i sur. daje jednak rezultat kao i naše istraživanje da nema povezanosti spola kao i životne dobi s terapijskim statusom (50, 51). Jedini ispitivani parametar koji je pokazao povezanost s terapijskim statusom u naših pacijenata bio je nalaz EDSS ljestvice na početku terapije.

Pokazalo se da je manji stupanj onesposobljenosti, odnosno manji EDSS na početku terapije prediktivni čimbenik zadržavanja na terapiji interferonom beta. Iste rezultate dala je i studija Evans i sur. uz to što ta studija kaže kako osim nalaza EDSS ljestvice na početku terapije na terapijski status utječe i dulje trajanje bolesti (51). Trebalo bi dakle za što bolje rezultate interferona beta i dulje pridržavanje terapiji lijek davati u ranijoj fazi bolesti sa što manjim stupnjem onesposobljenosti. Rana faza bolesti karakterizirana je upalnom komponentom na koju interferon beta djeluje, dok s razvojem neurodegenerativne faze bolesti dolazi i do manje učinkovitosti imunomodulacijskih lijekova. Rano prepoznavanje pacijenata koji nemaju zadovoljavajući odgovor na terapiju interferonom beta vrlo je važno kako bi se započela primjena druge terapijske opcije. Kod naših ispitanika gledali smo klinički odgovor na terapiju interferonom beta tako da smo usporedili stupanj EDSS ljestvice na početku terapije i pri posljednjoj kontroli. U skupini ispitanika koja je i dalje na terapiji interferonom nalaz EDSS ljestvice pri posljednjoj kontroli bio je značajno manji od početnog nalaza. Suprotno tome, u skupini bolesnika koji su prekinuli terapiju interferonom beta nalaz EDSS ljestvice u vremenu posljednje liječničke kontrole bio je značajno veći (lošiji) od početnog nalaza. Ovi rezultati ukazuju na to da interferon beta djeluje na kliničku stabilizaciju bolesti kao i na smanjenje stupnja onesposobljenosti i poboljšanje kliničke slike pacijenta. Dosadašnje studije o učinku interferona beta kažu kako lijek doprinosi smanjenju stope recidiva bolesti za jednu trećinu kao i na smanjenje pojave novih lezija na magnetnoj rezonanci kod bolesnika s klinički izoliranim sindromom i relapsno remitentnim oblikom bolesti. Lijek također usporava progresiju EDSS rezultata (1). U naših ispitanika koji se i dalje liječe interferonom beta osim usporavanja progresije EDSS stupnja uočeno je i njegovo značajno smanjenje. Rezultati pokazuju i da pacijenti koji su dulje na terapiji interferonom beta imaju statistički značajno bolji (manji) nalaz EDSS ljestvice.

Terapiju interferonom beta prekinulo je 65,6% bolesnika. Progresija bolesti zbog nezadovoljavajućeg učinka lijeka ili agresivnog kliničkog tijeka bolesti ujedno je i najčešći uzrok prekida liječenja pacijenata na imunomodulacijskoj terapiji i u našem uzorku ispitanika kojih 47,5% prekida terapiju upravo zbog progresije. Kao drugi najčešći razlog bilježimo štetne reakcije na terapiju u 23,7% pacijenata, dok veliki postotak, njih 18,6%, samovoljno odustaje. I druge studije pokazuju slične rezultate da otprilike polovica svih prekida terapije interferonom beta otpada na progresiju bolesti u pacijenata (52, 53). Na veliki postotak samovoljnog prekida terapije ukazuje i rezultat istraživanja koje su proveli Rio i sur. na velikom uzorku oboljelih,a iznosi 25% ispitanika u odnosu na naših 18,6% (52). Moguće je

da na samovoljni prekid terapije utječe način administracije ovog lijeka koji se aplicira intramuskularno ili supkutano kao i teška priroda same bolesti.

Štetne reakcije na terapiju imalo je 15,6% naših pacijenata, jednako kao i u istraživanju Portaccio i sur. čiji rezultati pokazuju da otprilike 15% pacijenata terapiju interferonom prekida zbog štetnih reakcija (54). Naša skupina pacijenata sa štetnim reakcijama na lijek imala je značajno kraće trajanje liječenja, što znači da se većina nuspojava očitovala pri početku liječenja interferonom beta. Najčešća nuspojava na lijek bila je povećanje jetrenih enzima u 7,8% svih pacijenata koji su primali interferon beta, zatim umor u 5,6% i pad trombocita u 3,3% ispitanika. Tri velike studije BENEFIT, BEYOND i LTF opisale su simptome slične gripi i reakcije na mjestu aplikacije lijeka kao najčešće nuspojave u 30 do 50% pacijenata. Ne prijavljivanje štetnih reakcija u koži na mjestu primjene lijeka u tako velikom broju kod naših pacijenata moguće je zbog tehnički poboljšanih aplikatora lijeka, pa su moguće štetne reakcije u koži bile blaže i manje česte, a preporučena primjena paracetamola prije i nakon aplikacije lijeka u našoj skupini ispitanika umanjuje pojavu simptoma sličnih gripi. Prema navedenim studijama povećanje jetrenih enzima događa se u 6 do 16% pacijenata, a naši rezultati se uklapaju u taj okvir (55).

Nakon prekida terapije interferonom beta 20% pacijenata nastavilo je liječenje nekom drugom terapijskom opcijom. Kod pacijenata koji su prešli na lijek iz prve terapijske skupine, njih 12,2%, uglavnom je razlog prelaska štetna reakcija na interferon beta. 7,8% ispitnika nastavilo je liječenje drugom terapijskom linijom na koju se prebacuju pacijenti koji uglavnom imaju progresiju i visoku aktivnost bolesti. To bi značilo da od ukupnog broja osoba koje su progredirale na terapiji interferonom beta samo u četvrtini slučajeva nastavljamo liječenje drugom terapijskom skupinom. Neki od tih bolesnika, iako su imali progresiju bolesti, nisu zadovoljili smjernice HZZO-a za prelazak na drugu terapiju liniji te čekaju ispunjenje uvjeta. Veliki je postotak početnih ispitanika, 42,2%, koji se nakon prekida terapije interferonom beta ne liječe ni jednom terapijskom opcijom. U polovine je zamijećena progresija bolesti i prelazak u sekundarno progresivni oblik bolesti. Još uvijek ne postoje djelotvorne terapijske opcije za taj oblik bolesti.

Svijest o čimbenicima koji utječu na zadržavanje ili prekid liječenja imunomodulatornim lijekovima kao što je interferon beta kod oboljelih od multiple skleroze može pomoći u pravilnom pristupu takvim pacijentima. Buduća istraživanja trebala bi biti bazirana na čimbenicima koji utječu na terapijski status i odgovor pacijenta na nove terapijske

opcije. Cilj je uspostaviti što više specifičnih indikacija za svakog bolesnika kako bi se postigao optimalan tretman bolesti.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju prethodno navedenih ciljeva i analiziranih rezultata, iz ovoga istraživanja dobili smo sljedeće zaključke:

1. Oboljelih žena je značajno više od muškaraca (66 ili 73%).
2. Medijan pojave bolesti bio je 27 godina.
3. Nema značajne razlike u vremenu nastupa bolesti s obzirom na simptom kojeg prvog prezentira bolesnik, a pacijenti su najčešće navodili motoričke (43%), senzorne (43%) i vidne simptome (34%).
4. Liječenje interferonom beta prekida 65,6% bolesnika, a na njoj se zadržava 34,4% bolesnika.
5. Nije utvrđena povezanost spola i terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije) interferonom beta.
6. Nema povezanosti terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije) sa: životnom dobi, životnom dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana te dužinom trajanja bolesti prije početka terapije interferonom beta.
7. Postoji statistički značajna povezanost manjeg stupnja funkcionalnog oštećenja (manji) nalaz EDSS ljestvice na početku terapije s održavanjem na terapiji interferonom beta.
8. Pacijenti koji su dulje na terapiji interferonom beta imaju statistički značajno bolji (manji) nalaz EDSS ljestvice.
9. Najčešći razlog prekida terapije interferonom beta jest progresija bolesti u 47,5% ispitanika.
10. Postotak bolesnika koji su na terapiji interferonom beta imali štetnu reakciju iznosi 15,6%, a najčešća je povećanje jetrenih enzima koja se javlja u 7,8% bolesnika.
11. Većina štetnih reakcija pojavljuje se pri početku terapije interferonom beta.
12. Nakon terapije interferonom beta 20% pacijenata prelazi na neku drugu vrstu terapije. Na lijek iz prve terapijske linije prešlo je 12,2%, a na lijek iz druge terapijske linije 7,8% pacijenata.
13. Češći razlog promjene terapije je štetna reakcija nego progresija bolesti.
14. U četvrtini slučajeva progresije bolesti nastavljamo liječenje drugom terapijskom linijom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):225-40.
2. Bosnjak-Pasić M, Vidrih B, Miskov S, Demarin V. Treatment of multiple sclerosis. Acta Clin Croat. 2009;48(3):349-53.
3. Ropper AH, Samuels MA. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. U: Ropper AH, Samuels MA, ur. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8.izd. New York:McGraw-Hill; 2005. Str.771-96.
4. Bjartmar C1, Kidd G, Mörk S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2000;48(6):893-901.
5. Bašić Kes V, Čengić Lj, Cesarik M., Jadrijević Tomas A, Zavoreo I, Zadro Matovina L, i sur. Quality of life in patients with multiple sclerosis. Acta Clin Croat. 2013;52:107-11.
6. Lazibat I, Kuzmanić Šamija R, Rotim K. Innovative therapies redefine treatment goals in multiple sclerosis. Acta Clin Croat. 2016;55:125-33.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handb Clin Neurol. 2014;122:231-66.
8. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, i sur. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006;13(7):700-22.
9. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. Int Rev Psychiatry. 2010;22(1):2-13.
10. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb:Medicinska naklada; 2009. Str. 303-23.
11. Alajbegović A, Denišlič M, ur. Multipla skleroza. 3.izd. Sarajevo:Savez udruženja oboljelih od multiple skleroze Bosne i Hercegovine, Magistrat; 2010.
12. Luzzio C. Multiple Sclerosis [Internet]. 2017. [pristupljeno 12.05.2017.] Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview.
13. Bailey JN, Pericak-Vance MA, Haines JL. The impact of the human genome project on complex disease. Genes (Basel). 2014;5(3):518-35.
14. Balnytė R, Rastenytė D, Ulozienė I, Mickevičienė D, Skordenienė E, Vitkauskienė A. The significance of HLA DRB1*1501 and oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical features and disability. Medicina (Kaunas). 2011;47(7):368-73.
15. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, i sur. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. Am J Epidemiol. 2005;162(8):774-8.

16. Nischwitz S, Müller-Myhsok B, Weber F. Risk conferring genes in multiple sclerosis. FEBS Lett. 2011;585(23):3789-97.
17. Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG, Barcellos LF, Walton A, Goris A, i sur. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2007;61(3):228-36.
18. Rolls AE, Giovannoni G, Constantinescu CS, Boniface D, Hawkes CH. Multiple sclerosis, lymphoma and nasopharyngeal carcinoma: the central role of Epstein-Barr virus?. Eur Neurol. 2010;63(1):29-35.
19. Tao C, Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei I. Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression. J Neurol Sci. 2017;372:239-49.
20. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. Neuroepidemiology. 2008;30(3):140-6.
21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006;296(23):2832-8.
22. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PLoS One. 2011;6(1):e16149.
23. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, i sur. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. Int Angiol. 2010;29(2):158-75.
24. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. Immunol Rev. 2005;204:208-31.
25. Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. Harrison's principles of internal medicine. 17. izd. New York: McGraw Hill; 2008.
26. Stojković Lj. Uloga polimorfizama i ekspresije gena za hemokine CX3C ligand 1 i CXC ligand 16 i njihove receptore u nastanku i progresiji multiple skleroze u Srbiji [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet; 2013.
27. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000;47:707-17.
28. Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011;29(2):257–78.

29. Roje Bedeković M. Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.
30. Butković Soldo S, ur. Neurorehabilitacija i restauracijska neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2013.
31. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. Eur Neurol. 2006;56(2):78-105.
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
33. Sinclair AJ, Wienholt L, Tantsis E, Brilot F, Dale RC. Clinical association of intrathecal and mirrored oligoclonal bands in paediatric neurology. Dev Med Child Neurol. 2013;55(1):71-5.
34. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol. 2006;180(1-2):17-28.
35. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.
36. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, i sur. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(2):147–55.
37. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(20):1430-8.
38. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157-69.
39. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, i sur. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016;15(3):292-303.
40. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, i sur. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. PLoS One 2014;9(3):e90509
41. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, i sur. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
42. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol. 2014;72(1):1-5.

43. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology. 2003;61(11):1528-32.
44. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, i sur. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010;133(7):1900-13.
45. Bašić Kes V, Zavoreo I, Šerić V, Vargek Solter V, Cesarik M, Hajnšek S, i sur. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. Acta Clin Croat. 2012;51:117-35.
46. van der Windt DJ, Smetanka C, Macedo C, He J, Lakomy R, Bottino R, i sur. Investigation of lymphocyte depletion and repopulation using alemtuzumab (Campath-1H) in cynomolgus monkeys. Am J Transplant. 2010;10(4):773-83.
47. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology. 2008;71(2):129–35.
48. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, i sur. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol. 2006;5(11):932-6.
49. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Ceccarelli A, Livrea P. Early onset multiple sclerosis. Neurol Sci. 2000;21(4Suppl2):S861-3.
50. Meyniel C, Spelman T, Jokubaitis VG, Trojano M, Izquierdo G, Grand'Maison F, i sur. Country, sex, EDSS change and therapy choice independently predict treatment discontinuation in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. PLoS One. 2012;7(6):e38661
51. Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J; University of British Columbia MS Clinic Neurologists, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. Clin Ther. 2012;34(2):341-50.
52. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, i sur. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11(3):306-9.
53. Cunningham A, Gottberg K, von Koch L, Hillert J. Non-adherence to interferon-beta therapy in Swedish patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2010;121(3):154-60.
54. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur Neurol. 2008;59(3-4):131-5.

55. Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β-1b in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(3):294-302.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je prikazati glavne značajke populacije oboljelih od multiple skleroze koji se liječe interferonom beta 1a i 1b u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split, utvrditi koji parametar utječe na zadržavanje na terapiji interferonom beta 1a i 1b, odnosno da li postoji povezanost održavanja liječenja interferonom beta 1a i 1b sa životnom dobi, spolom, dužinom trajanja bolesti pri uvođenju lijeka ili nalazom EDSS ljestvice na početku liječenja; prikazati uzroke prekida liječenja interferonom beta 1a i 1b te prikazati način liječenja nakon prekida terapije interferonom beta 1b i 1a.

Materijali i metode

Istraživanje je rađeno kao presječna studija, provedena u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Izvor podataka bio je Registar bolesnika liječenih interferonom beta i drugi dostupni podatci iz pismohrane Klinike za neurologiju. Obuhvaćeni su pacijenti oboljeli od multiple skleroze koji su liječeni u razdoblju od 1999. do 2017. godine s postavljenom dijagnozom relapsno remitentnog oblika bolesti, EDSS rezultatom<4 i trajanjem terapije najmanje tri mjeseca.

Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 90 ispitanika, žena je bilo značajno više od muškaraca (66 ili 73% žena i 24 ili 27% muškaraca). Medijan pojave bolesti kod ovih pacijenata bio je 27 godina. Najveća dob pri postavljanju dijagnoze bila je 51 godina, dok je najmanja bila 13 godina. Na temelju preklapanja 95% CI utvrđeno je da nema značajne razlike u vremenu nastupa (eng onset.) bolesti s obzirom na prvi simptom kojeg prezentira bolesnik. Liječenje interferonom beta prekinulo je 65,6% bolesnika. Nije utvrđena povezanost spola i prekida terapije (χ2-test, P=0.170). U našem uzorku nije bilo povezanosti terapijskog statusa (na terapiji/prekid terapije interferonom) sa: životnom dobi, životnom dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana te dužinom trajanja bolesti prije početka terapije interferonom ($P \geq 0.114$ za sve parametre). Jedini ispitivani parametar kojem smo dokazali da je povezan s terapijskim statusom bio je nalaz EDSS rezultata na početku terapije. Manji stupanj funkcionalnog oštećenja (manji EDSS) na početku terapije povezan je s održavanjem na terapiji interferonom beta (r=0,228, P=0,014). Pacijenti koji su dulje na terapiji interferonom beta imaju statistički značajno bolji nalaz EDSS ljestvice (r=-0.248, P=0.021). U skupini pacijenata koji su prekinuli liječenje interferonom beta najčešći razlog prekida terapije interferonom beta bila je progresija bolesti u 47,5% pacijenata te štetna reakcija na terapiju u

23,7% pacijenata. Od ukupnog broja liječenih interferonom beta, njih 15,6% imalo je nuspojave. Najčešća nuspojava u 7,8% liječenih bila je povećanje jetrenih enzima. Od ukupno 90 pacijenata koji su započeli terapiju interferonom beta, 20% pacijenata prešlo je na neku drugu vrstu terapije. Njih 12,2% prešlo je na lijek iz prve terapijske linije, a 7,8% na lijek iz druge terapijske linije. U četvrtini slučajeva progresije bolesti nastavljamo liječenje drugom terapijskom linijom.

Zaključak

Istraživanje je pokazalo da je manji stupanj onesposobljenosti, odnosno manji EDSS na početku terapije prediktivni čimbenik zadržavanja na terapiji interferonom beta. Trebalo bi dakle za što bolje rezultate interferona beta i dulje pridržavanje terapiji lijek davati u ranijoj fazi bolesti sa što manjim stupnjem onesposobljenosti. Buduća istraživanja trebala bi biti bazirana na čimbenicima koji utječu na terapijski status i odgovor pacijenta na nove terapijske opcije. Cilj je uspostaviti što više specifičnih indikacija za svakog bolesnika kako bi se postigao optimalan tretman bolesti.

9. SUMMARY

Objectives

The aim of the study was to describe the main characteristics of multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1a and 1b at the Department of Neurology, University Hospital of Split. Additionally we searched for determinants of adherence to interferon beta 1a and 1b among the variables such as: age, sex, duration of disease before therapy, or EDSS at the beggining of therapy in order to indicate the causes of therapy discontinuation. We also described the most common alternative treatment modes that were used after discontinuation of interferon beta therapy.

Patients and Methods

This cross-sectional study was conducted at the Department of Neurology, University Hospital of Split. The source of data was the Registry of patients treated with interferon beta, as well as other data that were extracted from patients' medical records at the department. The included patients who were treated at the Department in the period from 1999 to 2017, were diagnosed with relapse remitting type of MS disease, had baseline EDSS score of <4, and received interferon based therapy for at least three month.

Results

Ninty subjects were included in the study, significantly more women than men (66 or 73% of women and 24 or 27% men). Median age at the time of diagnosis was 27 years with the values ranging from 13 to 51 years. There was no significant difference in the median onset of the disease between the groups of patients presenting different first symptoms. Interferon beta treatment was interrupted by 65.6% of the patients. Gender, age, age when the disease was diagnosed, and disease duration until the therapy was administred were not predictive of treatment adherence ($P \geq 0.114$ for all). The only variable which was associated with therapeutic status was the EDSS score at the beginning of the therapy. A lower degree of functional disability (lower EDSS) at start of therapy was associated with higher adherence on interferon beta therapy ($r= 0.228$, $P= 0.014$). Patients who were longer on interferon beta therapy had a significantly better EDSS score ($r = -0.248$, $P = 0.021$). In the group of patients who stopped the treatment with interferon beta, the most common reason was progression of the disease (47.5% of patients), followed by side effect (23.7%). In total, out of 90 treated patients, 15.6% presented with side effects. The most common side effect was the increase of liver enzymes (7,8%). Twenty percent of all initially treated patients changed to a different type of therapy - 12.2% started using a drug from the first therapeutic line, and 7.8% drug

from the second. In those patients whose illness progressed, a quarter were treated with second therapeutic line.

Conclusion

The study showed that a lower stage of disability (lower EDSS at the beginning of therapy) is a predictive factor of interferon beta therapy adherence. Therefore, for better effectivness of interferon beta therapy and at longer adherence to it, interferon beta should be given in the earlier stage of the disease with the lower stage of disability. Future studies should envisage the factors that influence the therapeutic status of a patient, and his/hers response to new therapeutic options in order to identify many patient-specific indications which could help physiciants with a choice of optimal treatment.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime:	Tina Gogić
Datum rođenja	17.02.1993
Mjesto rođenja	Split, Hrvatska
Državljanstvo:	Hrvatsko
Narodnost:	Hrvatica
Kućna adresa	Dr. Josipa Omašića 61, Kaštel Lukšić
Telefon	+385 915466898
e-mail:	tina.gogic1@gmail.com

Obrazovanje

1999.-2007.	Osnovna škola prof. Filipa Lukasa, Kaštel Stari
2007.-2011.	IV. gimnazija Marko Marulić, Split
2011.-2017.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu