Liječenje multiple skleroze imunomodulacijskim lijekovima tijekom 2019. godine u Klinici za neurologiju KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu

Vukorepa, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:514406

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

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

Dora Vukorepa

LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE IMUNOMODULACIJSKIM LIJEKOVIMA TIJEKOM 2019. GODINE U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC-a SPLIT I MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Meri Matijaca, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Vukorepa

LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE IMUNOMODULACIJSKIM LIJEKOVIMA TIJEKOM 2019. GODINE U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC-a SPLIT I MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Meri Matijaca, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1.UVOD 1

1.1. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava 2

1.2. Multipla skleroza 3

1.3. Etiologija 4

1.3.1. Epstein-Barr 4

1.3.2. Ultraljubičasto zračenje i vitamin D 5

1.3.3. Pretilost 5

1.3.4. Pušenje 5

1.4. Patogeneza 6

1.5. Klinička slika 7

1.6. Dijagnoza 9

1.6.1. Tipični sindromi 9

1.6.2. Objektivni dokazi 10

1.6.3. Diseminacija u vremenu i prostoru 10

1.6.4. Klinička slika koja nema boljeg objašnjena 11

1.7. EDSS ljestvica 12

1.8. Liječenje 13

1.8.1. Imunomodulacijski lijekovi 13

1.8.2. Simptomatsko liječenje 17

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE 18

2.1. Ciljevi istraživanja 19

2.2. Hipoteze 19

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA 20

3.1. Ispitanici 21

3.2. Metode istraživanja 21

4. REZULTATI 22

5. RASPRAVA 33

6. ZAKLJUČCI 38

7. SAŽETAK 40

8. SUMMARY 42

9. LITERATURA 45

10. ŽIVOTOPIS 51

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Meri Matijaca, dr. med. na posvećenom vremenu, savjetima i prenesemo znanju za vrijeme izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog dosadašnjeg obrazovanja.

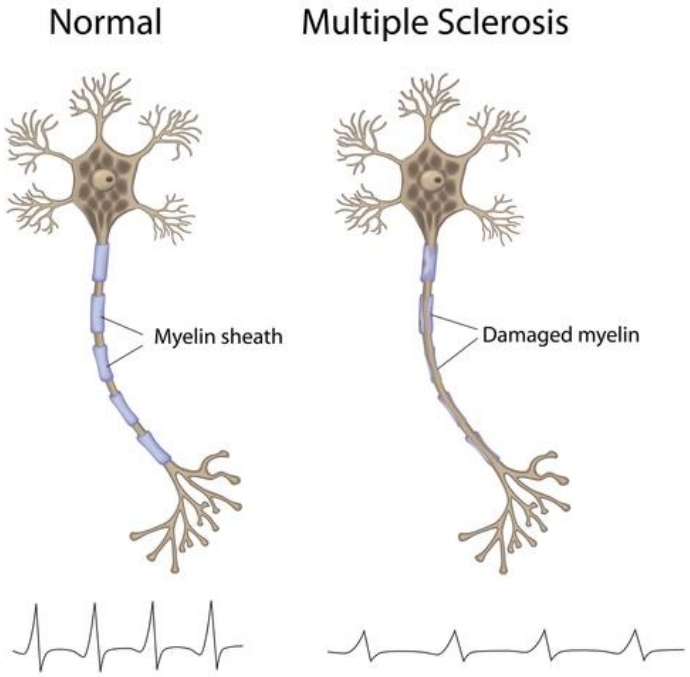
Hvala svim dragim prijateljima i kolegama na potpori tijekom ovog akademskog putovanja.

1.UVOD

1.1. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava

Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava nastaju oštećenjem mijelinske ovojnice živčanih vlakana (1,2). Pojam demijelinizacija opisuje gubitak mijelina, uz relativno očuvanje aksona , te se demijelinizacijske bolesti trebaju razlikovati od dismijelinizacijskih bolesti koje su uzrokovane poremećajima u stvaranju mijelina (3). Demijelinizacijske bolesti mogu se klasificirati prema svojoj patogenezi u četiri kategorije: demijelinizacije uslijed upalnih procesa, demijelinizacije uzrokovane metaboličkim poremećajima, hipoksično-ishemijski oblici demijelinizacije i demijelinizacija uzrokovana žarišnom kompresijom.

Posljedica demijelinizacije je gubitak skokovitog vođenja impulsa živčanim vlaknima. Zbog poremećaja u provođenju živčanih impulsa, osobito impulsa brze frekvencije, nastaju neurološki ispadi (4). Ovisno o broju i lokalizaciji oštećenih demijeliniziranih živčanih vlakana, simptomi su različiti (2). Premda demijelinizacijska oštećenja nastaju u različitim bolestima, najčešća demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava je multipla skleroza.



***Slika 1**. Shematski prikaz zdrave živčane stanice te one zahvaćene multiplom sklerozom. Preuzeto sa: https://www.dreamstime.com-/royalty-free-stockphotography-multiple-sclerosis-image22934337*

1.2. Multipla skleroza

Multipla skleroza je upalna, autoimuna i degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava (5,6). Bolest nastaje međudjelovanjem genskih i okolišnih faktora. Iako nema sumnje da su imunološki mehanizmi i upala glavni u patogenezi multiple skleroze, još se istražuje je li upala početni događaj u kaskadi patofizioloških događaja ili je sekundarni odgovor na još nepoznati infektivni uzročnik ili intrinzičnu degeneraciju središnjeg živčanog sustava (7). Unatoč desetljećima istraživanja kako bi se otkrili potencijalni infektivni uzročnici, do danas nije utvrđen ni jedan patogen odgovoran za razvoj multiple skleroze.

Osnovno obilježje multiple skleroze predstavljaju ograničena područja demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, tzv. plakovi (4). U plakovima se razvija gliozna skleroza po kojoj je bolest i dobila ime. Demijelinizacijski plakovi prisutni su pretežno u bijeloj tvari velikog i malog mozga te u moždanom deblu, dok je siva tvar zahvaćena u znatno manjoj mjeri.

Rasprostranjenost multiple skleroze raste u cijelom svijetu, s jedne strane zbog ranije dijagnoze i produljenog preživljavanja, a s druge strane zbog istinskog porasta učestalosti bolesti (8). Bolest se može pojaviti već u dječjoj dobi no uglavnom se pojavljuje u dobi od 18 do 50 godina (9). Prema istraživanjima, prevalencija multiple skleroze u posljednja tri desetljeća u Europi je 83/100 000, s porastom u državama sjeverne Europe. Bolest se javlja dva puta češće u žena u odnosu na muškarce (10).

Multipla skleroza danas je najčešći netraumatski uzrok invalidnosti u populaciji između dvadesete i četrdesete godine (6,8). Zbog visoke prevalencije i incidencije među mlađim odraslim osobama te gubitka radne sposobnosti uslijed fizičke invalidnosti, bolest predstavlja veliko društveno opterećenje. Prema nekim istraživanjima ono je veće nego zbog moždanog udara i Alzheimerove bolesti. Također, osobe oboljele od multiple skleroze nerijetko, uz imunomodulacijsko liječenje te multidisciplinaran pristup, trebaju pomoć u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (6).

1.3. Etiologija

Multipla skleroza nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika koji uzrokuju kaskadu događaja koja uključuje aktivaciju prirođene i stečene imunosti, prodor stanica kroz krvno-moždanu barijeru te demijelinizacijska oštećenja središnjeg živčanog sustava. Postojanje genetskih čimbenika koji utječu na razvoj bolesti poznato je desetljećima. Češće pojavljivanje bolesti u pojedinim obiteljima te veća prevalencija u nekim rasnim skupinama predstavlja dokaz genetske osnove bolesti (7). Geni u lokusu HLA najviše pridonose riziku pojavnosti multiple skleroze. HLA-DRB1 * 1501 povezano je s oko trostruko većim izgledima za razvoj multiple skleroze, dok je HLA-A * 02 povezano sa značajno smanjenim izgledima razvoja multiple skleroze (11). Također, nekoliko okolišnih čimbenika povezuje se s nastankom multiple skleroze, a navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Okolišni čimbenici rizika u razvoj multiple skleroze

Faktori rizika	**Omjer izgleda**	**Interakcija sa HLA sustavom**
Epstein-Barr virus	3.6	Da
Pretilost u adolescenciji	2	Da
Pušenje	1.6	Da
Nedostatak vitamina D	1.4	Vjerojatno
Neizlaganje suncu	2	Vjerojatno
Rad u smjenama	1.7	Ne
Mononukleoza	2	Da
Pasivno pušenje	1.3	Nepoznato
Duhan za žvakanje	0.5	Nepoznato
Kava	0.7	Nepoznato
Alkohol	0.6	Nepoznato

1.3.1. Epstein-Barr

Infekcija Epstein-Barr virusom povezana je s pojavom multiple skleroze u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji (12). U većine odraslih oboljelih od multiple skleroze postoji serološki potvrđena prethodna infekcija virusom. Anamneza o preboljenoj

simptomatskoj mononukleozi dvostruko povećava rizik za obolijevanje od multiple skleroze u odnosu na opću populaciju. Kod mononukleoze uzrokovane citomegalovirusom ne postoje jednoznačni podatci koji upućuju na povećan rizik od obolijevanja (7).

1.3.2. Ultraljubičasto zračenje i vitamin D

Prevalencija multiple skleroze pokazuje geografsku rasprostranjenost (13,14). Prevalencija bolesti povećava se proporcionalno povećanju geografske širine. Povećanje geografske širine povezano je s manjom izloženošću ultraljubičastom zračenju te smanjenom sintezom vitamina D. Ta je činjenica bila razlog brojnih istraživanja koja su pokazala negativnu povezanost između ultraljubičastog zračenja i vitamina D u razvoju bolesti (15). Osnovni mehanizam nije u potpunosti istražen, ali dosadašnja istraživanja pokazuju da ultraljubičasto zračenje djeluje imunomodulacijski. Ipak, zaštitno djelovanje vitamina D i ultraljubičastog zračenja pokazano je samo u bijele rase te nije primijećeno u afroamerikanaca ili latinoamerikanaca (13).

1.3.3. Pretilost

Pretilost u dječjoj dobi povezana je s povećanim rizikom za razvoj multiple skleroze. Pretpostavlja se da je uzrok niža razina vitamina D u pretilih te povećano otpuštanje upalnih citokina iz masnog tkiva (16,17). Upalni citokini potiču Th1 upalne stanice te sprječavaju aktivaciju regulacijskih T stanica (15). Potrebno je napraviti dodatna istraživanja kako bismo utvrdili točan mehanizam kojim pretilost povećava rizik za razvoj bolesti.

1.3.4. Pušenje

Dosadašnja istraživanja pokazuju kako je pušenje rizičan faktor za razvoj multiple skleroze (18). Rizik je proporcionalan broju popušenih cigareta te godinama pušenja. U odnosu na pušenje, upotreba duhana za žvakanje predstavlja manji rizičan čimbenik. To opažanje dovelo je do zaključka kako je centralni mehanizam iritacija pluća cigaretnim dimom (7). U svrhu detaljnijeg dokazivanja povezanosti pušenja i rizika za razvoj multiple skleroze, trebalo bi napraviti dodatna istraživanja koja će promotriti broj pušača na nekom području i incidenciju bolesti.

1.4. Patogeneza

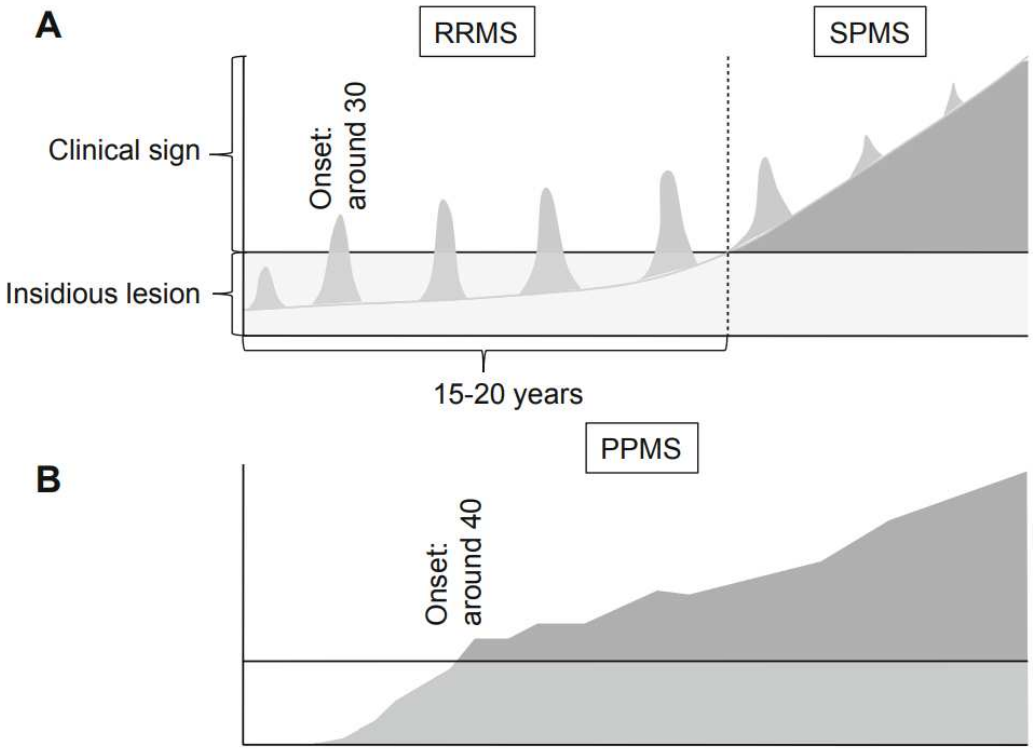
Multipla skleroza, kao i mnoge kronične neurološke bolesti, ima složenu etiopatogenezu (7). Još povijesno se smatralo kako je nastanak bolesti posredovan T limfocitima (19). Životinjski modeli bolesti pružili su dovoljno dokaza o ulozi T limfocita u upalnim procesima središnjeg živčanog sustava. Također, prisutnost oligoklonalnih traka u cerebrospinalnoj tekućini pokazuje prisutnost B stanica koje proizvode imunoglobuline što sugerira njihovo sudjelovanje u patogenezi bolesti.

Iako je demijelinizacija glavno obilježje bolesti, oštećenje aksona prisutno je već od najranijih stadija bolesti. Oštećenje aksona, prema najnovijim istraživanjima, doprinosi nastanku simptoma i invaliditeta svojstvenog za multiplu sklerozu. U mišjim modelima demijelinizacije pokazalo se da CD8+ T limfociti oštećuju aksone oslobađanjem perforina i granzima (7,20). Ostali mehanizmi koji stoje u osnovi neuronskih i aksonskih ozljeda uključuju glutaminergičku citotoksičnost, oslobađanje citokina, hipoksiju, stvaranje reaktivnih radikala kisika i dušika. Navedena kaskada događaja dovodi do utoka kalcijevih iona u aksone i neurone, disfunkcije mitohondrija i oksidativnog stresa. Konačno, preraspodjela ionskih kanala i nedostatak energije rezultiraju bubrenjem stanica, aktiviranjem razgradnih enzima i eventualnim apoptotičkim i nekrotičkim oštećenjima neurona (7).

U progresivnim fazama bolesti, kada se akutni upalni infiltrati razvijaju rjeđe ili se potpuno prestaju događati, nije jasno što pokreće progresivni neurološki invaliditet. Otkrivanje meningeal lymphoid follicle–like agregata, koji se mogu prikazati magnetskom rezonancom, povećalo je mogućnost da bi trajna intratekalna upala mogla biti faktor koji pridonosi progresiji. Dodatnim istraživanjem povezanosti progresije bolesti te limfoidnih agregata dokazano je kako limfoidni agregati nisu dostupni sustavno primijenjenim protuupalnim i imunosupresivnim terapijama. Drugi predloženi mehanizam kontinuirane neurodegeneracije je aktiviranje urođenog imuniteta središnjeg živčanog sustava, posebno mikroglije. Razvoj učinkovitih terapija za progresivni oblik multiple skleroze zahtijeva bolje razumijevanje relativnog doprinosa svakog patogenog mehanizma, razumijevanje slijeda poremećaja pojedinih mehanizam i razvitak lijekova koji prelaze krvno-moždanu barijeru i učinkovito ciljaju mehanizme. Alternativno, lijekovi koji štite mitohondrije ili ciljne ionske kanale ili antioksidativna sredstva mogu se pokazati korisnima u usporavanju progresivnih stadija bolesti (21).

1.5. Klinička slika

Kliničke manifestacije svojstvene za multiplu sklerozu su relaps i remisija (22). Relaps ili egzacerbacija je pojam koji označava postojanje kliničkih simptoma koji su posljedica demijelinizacijskih oštećenja (9). Relaps u multiploj sklerozi može biti definiran kao monofazna klinička epizoda koju čine bolesnikovi subjektivni simptomi ili objektivni nalaz koji uključuje žarišni ili multifokalni neurološki deficit. Obilježje relapsa je da se razvija akutno ili subakutno i traje najmanje 24 sata u odsutnosti groznice ili infekcije (23). Prestankom upale dolazi do mirovanja kliničkih simptoma, a to se naziva remisija. Interakcijom opisanih faza razlikujemo tri oblika bolesti, a to su: relapsno remitirajući oblik multiple skleroze , sekundarno progresivni oblik multiple skleroze i primarno progresivan oblik multiple skleroze (24). Klinički tijek pojedinog oblika multiple skleroze prikazan je na Slici 2.



***Slika 2**. Klinički tijek multiple skleroze. Yamasaki, R., & Kira, J. (2019). Multiple Sclerosis. Myelin, 217–247*

Kratice: RRMS-relapsno remitirajuća multipla skleroza, SPMS-sekundarno progresivna multipla skleroza, PPMS- primarno progresivna multipla skleroza

Relapsno remitirajuća multipla skleroza je najčešći oblik bolesti, a obilježavaju ga jasno definirani neurološki simptomi (relapsi), koji se izmjenjuju sa razdobljima djelomičnog ili potpunog oporavka (remisije). Neurološki simptomi koji nastaju u fazi remisije posljedica su akutnih demijelinizacijskih oštećenja. Važno je naglasiti da se akutna demijelinizacijska oštećenja mogu pojaviti i u klinički tihim regijama (tzv. neelokventna područja) te se neće uvijek očitovati neurološkim simptomima. Tijekom remisije svi simptomi bolesti mogu nestati ili se neki mogu nastaviti i postati trajni. Međutim, nema očitog napredovanja bolesti u razdobljima remisije (25). U prosjeku nakon 15 do 20 godina trajanja bolesti, u većine bolesnika relapsno remitirajuća multipla skleroza progredira u sekundarno progresivni oblik multiple skleroze (26).

Benigan oblik multiple skleroze obično ubrajamo u podskupinu relapsno remitirajuće multiple skleroze. Kliničku sliku ovog oblika bolesti obilježavaju blagi neurološki deficiti bez razvoja visokog stupnja invalidnosti. Neka istraživanja upućuju da se ovaj oblik češće javlja u žena mlađe dobi te da je najčešći prvi simptom optički neuritis. Ne postoje pouzdani prediktori ovog tipa bolesti stoga se dijagnoza i dalje postavlja retrospektivno (27).

Sekundarno progresivni oblik multiple skleroze nastaje nakupljanjem neuroloških oštećenja nakon relapsno remitentne faze bolesti (9). Definiranje multiple skleroze kao sekundarno progresivne forme bolesti postavlja se retrospektivnim promatranjem (28). Navedena činjenica se odražava u reviziji fenotipa multiple skleroze prema kojoj sekundarno progresivni oblik predstavlja nastavak relapsno remitirajuće multiple skleroze (26).

Primarno progresivna multipla skleroza je najrjeđi oblik bolesti, a obilježena je stalnim napredovanjem simptoma, bez relapsa (12). Osim nezaustavljive progresije, u manjeg broja oboljelih možemo opaziti blaži tijek s periodima bez napredovanja bolesti. Najčešće ima početak u 40-im godinama života. Za razliku od ostalih tipova multiple skleroze, primarno progresivna multipla skleroza podjednako često zahvaća muškarce i žene (9).

Klinički simptomi multiple skleroze mogu biti simptomi zbog nastalog deficita i paroksizmalni simpomi (9). Simptomi nastaju zbog zahvaćanja optičkog živca, velikog i malog mozga te leđne moždine (23). Relaps se najčešće manifestira sljedećim simptomima: optički neuritis, dvoslike, bilateralna intranuklearna oftalmoplegija, ataksija, faciopareza, nestabilnost hoda, parestezije, motorička slabost udova, inkontinencija, erektilna disfunkcija, kognitivni poremećaji (9,23). Osim simptoma ispada, multipla skleroza prezentira se i paroksizmalnim simptomima koji nastaju zbog efaptičke transmisije živčanih impulsa. Paroksizmalni simptomi se očituju pozitivnim Lhermitteovim znakom, miokimijama, hemifacijalnim spazmom te neuralgijom trigeminalnog živca (23).

1.6. Dijagnoza

Pokušaj izrade dijagnostičkih kriterija koji bi omogućili što točniju dijagnozu multiple skleroze sežu u daleku prošlost. Dijagnoza multiple skleroze neprekidno se razvijala tijekom vremena od svog prvog opisa iz 1868. godine za koji je zaslužan Jean Martin Charcot. Charcotova klinička i patološka zapažanja prepoznala su različite neurološke simptome što je dovelo do prvih dijagnostičkih kriterija koji se nazivaju Charcotova trijada, a sastoji se od: nistagmusa, ataksije i dizartije (29). Do današnjeg dana nije pronađen jedinstveni dijagnostički alat koji bi bio dostatan za dijagnozu bolesti, a jedan od razloga je složenost bolesti koju obilježava klinička i radiološka heterogenost. Zbog svoje heterogenosti, ali i nepostojanja visoko osjetljivog i specifičnog dijagnostičkog biomarkera, dijagnoza multiple skleroze nerijetko predstavlja izazov (30). Međutim, postavljanje pogrešne dijagnoze multiple skleoze predstavlja važan suvremeni problem sa značajnim posljedicama za pacijenta. Klinički pristup koji kombinira primjenu McDonald kriterija i promišljeno razmatranje diferencijalne dijagnoze povećava vjerojatnost točne dijagnoze multiple skleroze (29).

Dijagnostički kriteriji oslanjaju se na pet ključnih kliničkih načela za potvrdu multiple skleroze, a to su:

1. Identifikacija tipičnog sindroma demijelinizacije
2. Objektivni dokazi zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava
3. Potvrda širenja bolesti u vremenu
4. Potvrda širenja bolesti u prostoru
5. Klinička slika koja nema boljeg objašnjenja od multiple skleroze

Uz pet ključnih kliničkih načela, McDonald kriteriji uključuju radiološka i laboratorijska ispitivanja što omogućava raniju dijagnostiku bolesti (30,31).

1.6.1. Tipični sindromi

Multipla skleroza može se prezentirati raznovrsnim neurološkim ispadima. Međutim, potvrda dijagnoze multiple skleroze zahtijeva identifikaciju jednog od sindroma koje ubrajamo u tipične. Tipični sindromi uključuju: optički neuritis, intranuklearna oftalmoplegija, trigeminalna neuralgija i transverzalni mijelitis. Važno je naglasiti da su McDonald kriteriji validirani samo u kohorti bolesnika s napadima ili relapsima koji se sastoje od nabrojenih tipičnih sindroma. Ako se utvrdi da je klinički prikaz pacijenta netipičan, za potvrdu dijagnoze multiple skleroze potrebne su dodatne kliničke, laboratorijske i radiološke procjene (30).

1.6.2. Objektivni dokazi

Objektivni klinički dokazi o najmanje jednoj leziji u središnjem živčanom sustavu, koji odgovaraju napadu svojstvenom za demijelinizaciju, također su potrebni kako bi se ispunili dijagnostički kriteriji (32). Objektivni dokazi mogu uključivati relativni aferentni pupilarni defekt, u pacijenta koji imaju vizualne simptome, koji upućuju na optički neuritis, intranuklearnu oftalmoplegiju u pacijenata koji imaju diplopiju te osjetne ili motoričke ispade koji upućuju na mijelitis (30). Osim objektivnih dokaza, moguće je koristiti parakliničke i radiološke dokaze koji su anatomski podudarni s neurološkim ispadom. Primjer parakliničkih i radioloških dokaza su produljenje latencije P100 vala kod vizualno evociranih potencijala, oligoklonalne trake u likvoru i T2 hiperintenzitet signala na snimci magnetske rezonance optičkog živca ili leđne moždine.

1.6.3. Diseminacija u vremenu i prostoru

Potvrda objektivnih dokaza jednog napada, svojstvenog za demijelinizaciju povezanu s multiplom sklerozom, prvi je korak u dijagnozi. Ukoliko nisu ispunjeni ostali kriteriji, takav pacijent ima klinički izolirani sindrom (CIS) (33). Naknadna procjena diseminacije u vremenu i prostoru ključna je za dijagnozu multiple skleroze (8,30). Diseminacija u prostoru podrazumijeva multifokalnu uključenost središnjeg živčanog sustava koja je obilježje multiple skleroze. Diseminacija u vremenu sugerira relapse bolesti, a ne monofaznu bolest, što je uz multifokalnu distribuciju, ključno obilježje multiple skleroze.

Međutim, revidirani McDonald kriteriji za dijagnozu multiple skleroze naglašavaju važnost procjene cerebrospinalnog likvora i magnetne rezonance. Tipičan nalaz cerebrospinalnog likvora i magnetske rezonance u pacijenata s objektivnim dokazom o jednom tipičnom napadu može zamijeniti kliničke dokaze širenja u vremenu i prostoru bez umanjivanja specifičnosti i osjetljivosti (30,34). Magnetna rezonanca trenutno predstavlja najznačajniji alat u dijagnozi bolesti za potvrdu diseminacije u vremenu i prostoru. Potvrda diseminacije u prostoru definirana je postojanjem jedne ili više lezija na dva od ukupno četiri karakteristična anatomska mjesta (periventrikularna, jukstakortikalna, infratentorijalna ili leđna moždina) unutar središnjeg živčanog sustava (34). Također, potvrda diseminacije u vremenu zahtjeva postojanje novih lezija u središnjem živčanom sustavu tijekom vremena. Diseminacija u vremenu, na snimkama magnetske rezonance, prezentira se istodobnom prisutnošću lezija koje se pojačavaju nakon davanja kontrasta (gadolinij), te onih lezija koje se ne pojačavaju nakon davanja kontrasta. Uz radiološku potvrdu diseminacije u prostoru, kao

dodatni kriterij dijagnoze multiple skleroze, koristimo i pozitivne oligoklonalne trake u cerebrospinalnom likvoru (35).

1.6.4. Klinička slika koja nema boljeg objašnjena

S obzirom da ne postoji jedinstveni biomarker za dijagnozu multiple skleroze, svaka revizija dijagnostičkih kriterija ostavila je mogućnost dijagnoze bolesti kada ne postoji bolje objašnjenje za simptome. Ovaj završni dijagnostički kriterij zahtjeva pažljivo razmatranje alternativnih dijagnoza, kao i prisutnosti crvenih zastava, prije potvrde dijagnoze multiple skleroze (29,30). Detaljan prikaz dijagnostičkih kriterija prikazan je u Tablici 2.

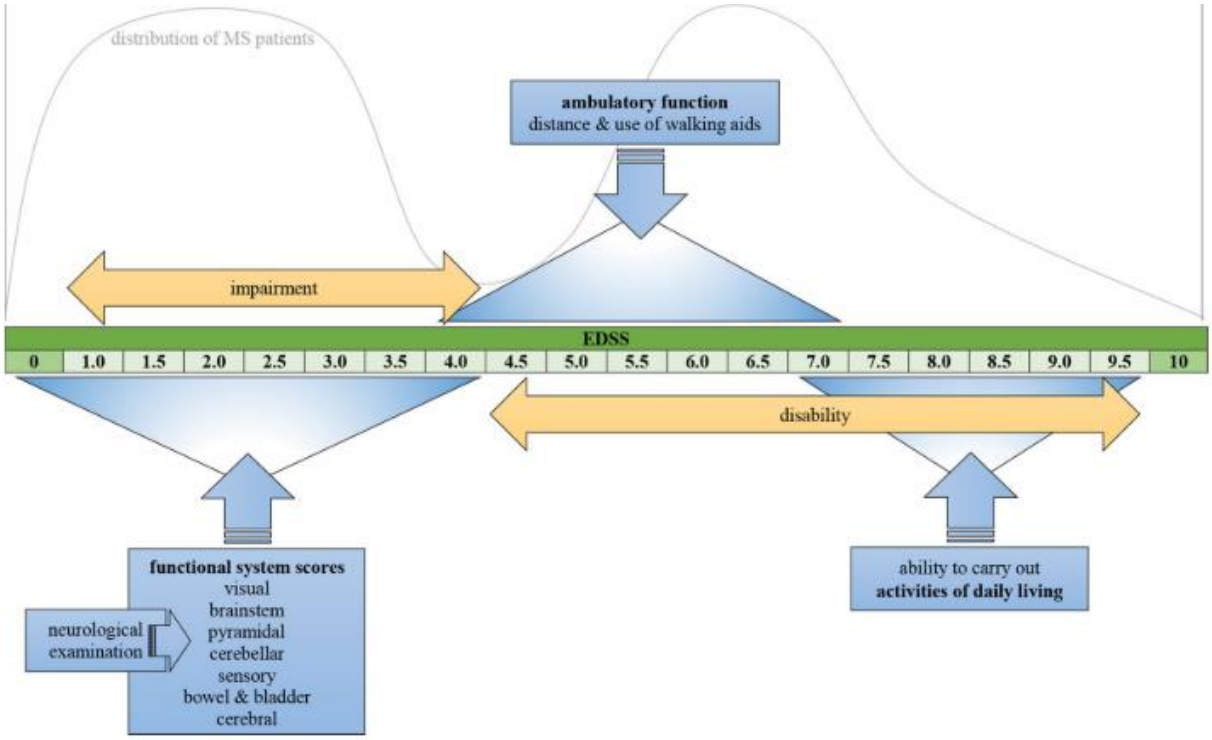
Tablica 2. McDonald kriteriji iz 2017. godine za dijagnozu multiple skleroze (30).

Broj relapsa	**Broj lezija s objektivnim kliničkim dokazima**	**Dodatni podatci potrebni za dijagnozu**
≥2	≥2	Nisu potrebni dodatni testovi za dokaz diseminacije u vremenu i prostoru.
≥2	1	Diseminacija u prostoru potvrđena dodatnim kliničkim napadima koji uključuju različitu anatomsku lokaciju ili MRI
1	≥2	Diseminacija u vremenu potvrđena dodatnim kliničkim napadima ili MRI ili prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru
1	1	Diseminacija u prostoru potvrđena dodatnim kliničkim napadima koji uključuju različitu anatomsku lokaciju ili MRI i Diseminacija u vremenu potvrđena dodatnim kliničkim napadima ili MRI ili prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru

Kratice: MRI- magnetska rezonanca

1.7. EDSS ljestvica

EDSS (The Expanded Disability Status Scale) ljestvica služi za ocjenu invaliditeta multiple skleroze i praćenje promjena u stupnju invalidnosti tijekom vremena (36). Ljestvicu je razvio neurolog John Kurtzke 1983. godine kao napredak u odnosu na prethodnu ljestvicu invaliditeta u deset koraka. EDSS ljestvica sastoji se od ocjenjivanja simptoma i znakova u osam funkcionalnih sustava (FS) (37). Moguće vrijednosti EDSS ljestvice su u rasponu od 0 (normalan neurološki status) do 10 (smrt zbog multiple skleroze). Vrijednosti na EDSS ljestvici niže od 6 mjere oštećenja na temelju neurološkog pregleda, dok gornji raspon ljestvice (EDSS >6) mjeri hendikep u pacijenata s multiplom sklerozom (36).



Slika 6. Shematski prikaz EDSS ljestvice s prikazom faktora koji određuju ukupni rezultat (37)

Funkcionalni sustavi koji su uključeni u EDSS ljestvicu su: piramidalne funkcije, cerebelarne funkcije, funkcije moždanog debla, osjetilne funkcije, funkcije mokraćnog mjehura i debelog crijeva, funkcije vida, kognitivne funkcije te bilo kakav drugi neurološki nalaz koji se pripisuju multiploj sklerozi. Uz ocjenu funkcionalnih sustava, ljestvica uzima u obzir i ocjenu pokretljivosti (Slika 6).

1.8. Liječenje

Multipla skleroza može prouzrokovati značajnu invalidnost i smanjiti kvalitetu života. Iako postoje pretpostavljeni etiološki uzročnici multiple skleroze, točan uzrok bolesti nije poznat te u ovom trenutku nema uzročnog liječenja. Liječenje multiple skleroze možemo podijeliti na: liječenje akutnih napadaja, sprječavanje novih napadaja, te simptomatsko liječenje. U akutnoj relapsnoj fazi osnovu liječenja predstavlja kratkoročna primjena kortikosteroida u dozi od 500 mg do 1000 mg dnevno s kumulativnom dozom od 2500 mg (23,38). Osim ovog oblika liječenja multiple skleroze, primjenjuje se i imunomodulacijsko liječenje, ali i simptomatsko liječenje koje je usmjereno na ublažavanje simptoma koji prate neurološke ispade. Uz pomoć različitih terapijskih intervencija pokušava se spriječiti napredovanje neurološkog deficita i smanjiti upalno zbivanje. Cilj opisanog pristupa u liječenju multiple skleroze je smanjiti broj relapsa, usporiti progresiju bolesti te odgoditi posljedice degenerativne faze.

1.8.1. Imunomodulacijski lijekovi

Imunomodulacijski lijekovi koriste se isključivo u liječenju relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze, s iznimkom okrelizumaba, koji je odobren u liječenju primarno progresivne multiple skleroze (39). Premda mehanizam djelovanja lijekova nije upotpunosti poznat, uključuje imunomodulacijsko i imunosupresivno djelovanje koje prevenira pojavu relapsa i nastajanje novih demijelinizacijskih žarišta (40). Imunomodulacijske lijekove možemo podijeliti u četiri skupine s obzirom na mehanizam djelovanja na imunološki sustav, a uključuju djelovanje na:

1. Broj limfocita: alemtuzumab, okrelizumab i kladribin
2. Proliferaciju limfocita: teriflunomid
3. Migraciju limfocita: fingolimod i natalizumab
4. Proizvodnju citokina: interferon beta, glatiramer acetat, dimetil fumarat (40).

Ipak, učestalija podjela imunomodulacijski lijekova je u dvije terapijske skupine, a temelji se na kronološkom uvođenju lijeka za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze. U prvu terapijsku skupinu ubrajaju se:

1. Interferon beta a) interferon beta- 1b (Betaferon)
   b) interferon beta- 1a (Avonex, Rebif)
   c) peginterferon beta- 1a (Plegridy)
2. Glatiramer acetat (Copaxone, Remurel)
3. Teriflunomid (Aubagio)

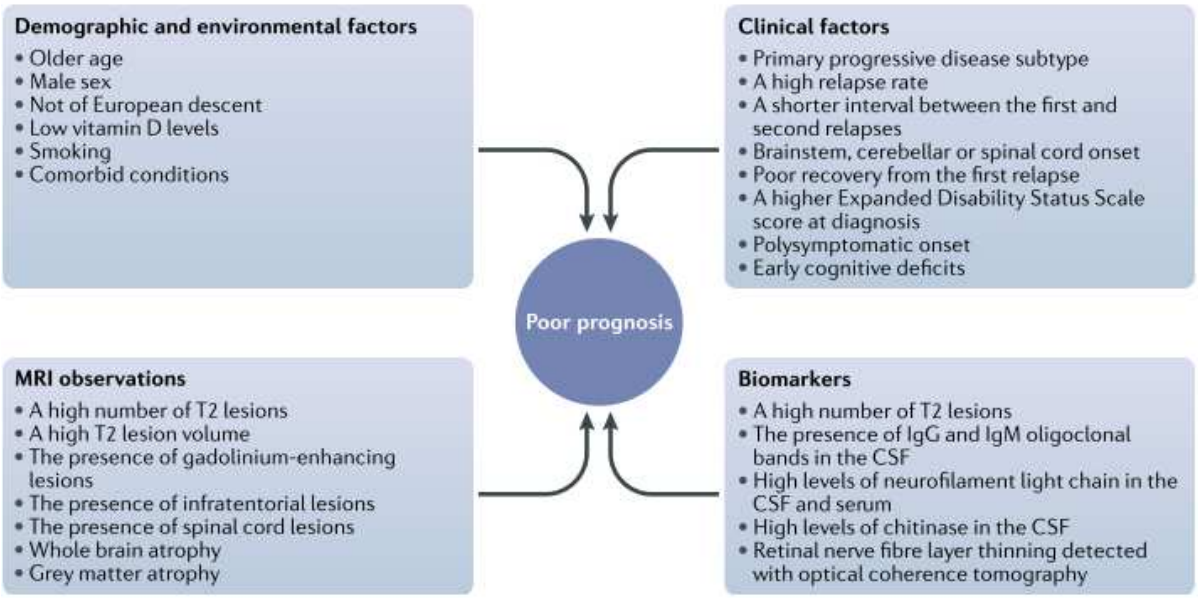
4. Dimetil fumarat (Tecfidera)

U drugu terapijsku skupinu ubrajaju se:

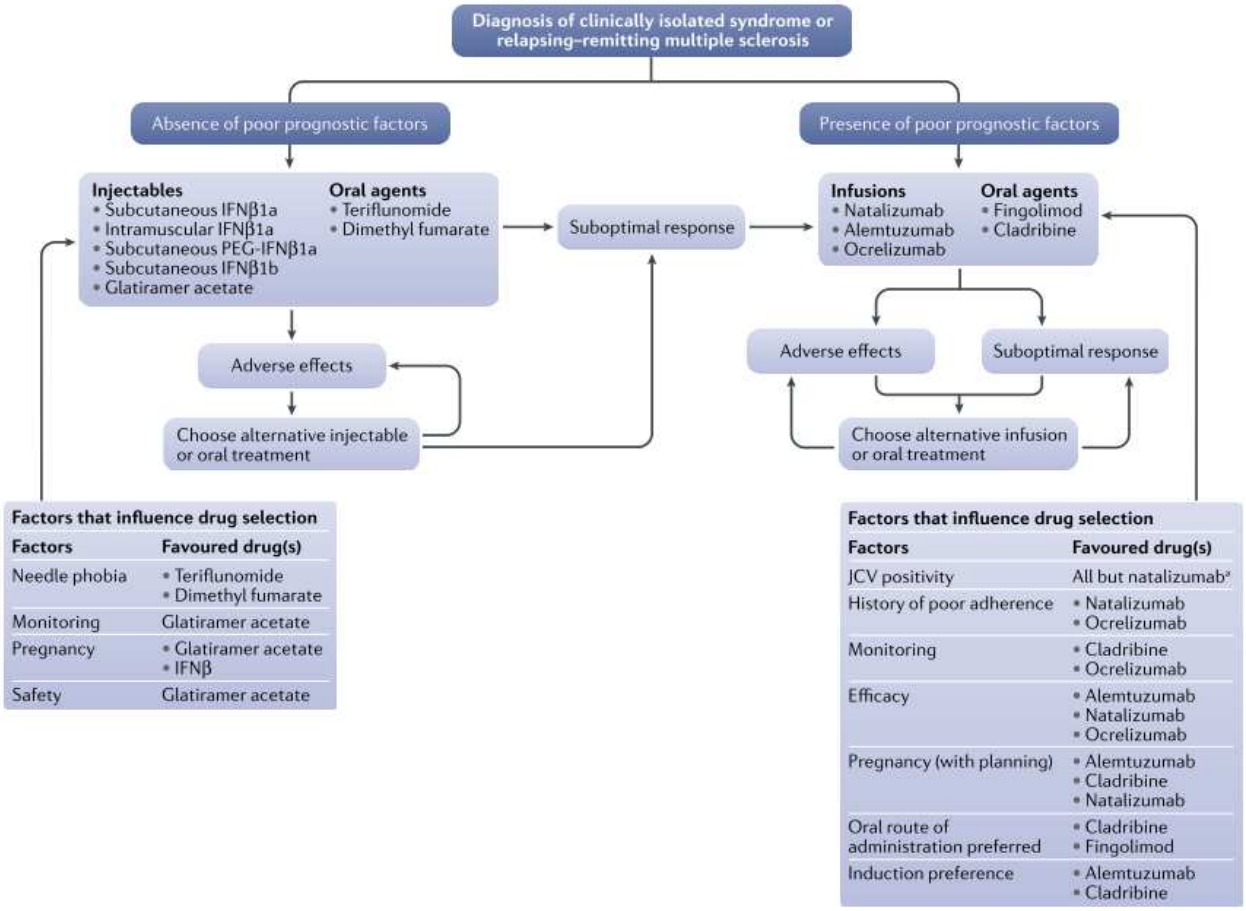
1. Fingolimod (Gilenya)
2. Natalizumab (Tysabri)
3. Alemtuzumab (Lemtrada)
4. Okrelizumab (Ocrevus)
5. Kladribin (Mavenclad)

Liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze, prema najnovijim preporukama, treba započeti odmah nakon potvrđene dijagnoze. Liječenje se započinje jednim od imunomodulacijskih lijekova iz prve skupine (41). Nakon uvođenja imunomodulacijskog lijeka iz prve skupine, u slučaju razvoja nuspojava, preporuča se zamjena drugim lijekom iz iste terapijske skupine.

Kod progresije bolesti, bolesnika sa relapsno remitirajućim oblikom multiple skleroze, nastavljamo liječiti drugom terapijskom skupinom. Lijekovi druge terapijske skupine nose veći rizik od nuspojava i često su rezervirani za pacijente koji su neuspješno liječeni prvom terapijskom skupinom. Međutim, nova istraživanja pokazuju kako bi lijekovi druge terapijske skupine mogli biti prvi izbor u liječenju pacijenata oboljelih od relapsno remitirajućeg oblika s lošim prognostičkim pokazateljima (42). Prediktori loše prognoze u oboljelih od multiple skleroze uključuju demografska i okolišna obilježja, kliničku sliku, biomarkere i aktivnost bolesti na magnetskoj rezonanci te su svi prikazani na Slici 4.



Slika 4. Prediktori loše prognoze u oboljelih od multiple skleroze (42)



Slika 5. Individualiziran pristup liječenju multiple skleroze (42)

Za individualiziran pristup u liječenju multiple skleroze, osim prediktora prognoze, potrebno je poznavati mehanizam djelovanja lijeka te način aplikacije i spektar nuspojava. (Slika 5). Takvim pristupom, s obzirom na dugotrajnost terapije i kroničnost bolesti, možemo postići bolju suradljivost pacijenta. Kao rezultat suradljivosti i individualnog pristupa, postižemo bolju kontrolu bolesti i sporije napredovanje invaliditeta.

Interferon beta je citokin kojeg prirodno proizvodi imunološki sustav kao odgovor na biološke ili kemijske podražaje (43). Razlikujemo tri vrste interferona beta, a to su: interferon beta- 1a (Avonex i Rebif), pegintereferon beta- 1a (Plegridy) i interferon beta- 1b (Betaferon). Interferon beta je indiciran za liječenje bolesnika sa relapsno remitirajućom multiplom sklerozom (44). Interferon spada u skupinu lijekova koji se apliciraju uz pomoć injekcije subkutano ili intramuskularno. Premda je lijek siguran i dobro se podnosi, neke od češćih

nuspojava mogu biti povećani jetreni enzimi, simptomi nalik gripi i nepoželjne reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka (44).

Glatiramer acetat (Copaxone, Remurel) je lijek koji je dizajniran kao sintetski analog mijelin bazičnog proteina te iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da uključuje indukciju protuupalnih i regulatornih citokina (45). Terapijske indikacije i način primjene iste su kao kod terapije interferonom. Glatiramer acetat, uz interferon, je jedina terapijska opcija odobrena kod laktacije (42). Nuspojave glatiramer acetat obično su blage i dobro se podnose. Među najčešće prijavljene nuspojave ubrajaju se reakcije na mjestu ubrizgavanja lijeka kao što su: bol, svrbež, oteklina i crvenilo (46).

Teriflunomid (Aubagio) je oralni imunomodulacijski lijek koji djeluje na smanjenje proliferacije aktiviranih B i T limfocita. Djelovanjem na limfocite, teriflunomid smanjuje njihovu dostupnost te prijelaz kroz krvno-moždanu barijeru čime se prevenira štetni učinak limfocita na središnji živčani sustav (47). Teriflunomid je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom. U pogledu sigurnosnog profila, najčešći neželjeni događaji povezani s teriflunomidom su: proljev, mučnina, prorjeđivanje kose, povišena alanin aminotransferaza (ALT), neutropenija i limfopenija (48).

Dimetil fumarat (Tecfidera) je također oralni imunomodulacijski lijek iz prve terapijske skupine (47). Mehanizam kojim dimetil fumarat ostvaruje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Pretklinička istraživanja pokazuju da dimetil fumarat djeluje primarno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 (49). S obzirom da se dugotrajno koristio kao lijek za pacijente sa psorijazom, njegov sigurnosti profil je jako dobro poznat. Nuspojave koje pacijenti najčešće prijavljuju su: crvenilo, dijareja, umor, mučnina, povišene jetrene transaminaze i pad broja limfocita (47). Opisana je pojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije u nekoliko bolesnika što ovaj lijek prema nekim neurolozima svrstava u drugu terapijsku skupinu.

Fingolimod (Gilenya) je oralni imunomodulacijski lijek (47). Djeluje kao modulator sfingozin 1-fosfat receptora koji inhibira infiltraciju potencijalno autoreaktivnih limfocita iz limfnih čvorova do središnjeg živčanog sustava (50,51). Fingolimod je, kao i svi lijekovi druge terapijske skupine, indiciran kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visoko aktivne relapsno remitirajuće multiple skleroze. Najvažnije nuspojave uključuju bradikardiju, limfopeniju, porast alanin aminotrasferaze, herpes zoster infekciju i hipertenziju (51).

Natalizumab (Tysabri) selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za α4-podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila (52). Natalizumab se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Najčešće nuspojave

primjene natalizumaba su privremeni umor, infekcije mokraćnog sustava, progresivna multifokalna leukoencefalopatija i reakcija preosjetljivosti (52).

Alemtuzumab (Lemtrada) je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno na glikoprotein CD52 koji se nalazi na B i T limfocitima (53). Primjenjuje se u obliku intravenske infuzije, a terapijske indikacije jednake su kao i za prethodne lijekove druge terapijske skupine. Među najčešće nuspojave almtuzumaba ubrajaju se idiopatska trombocitopenična purpura, glavobolja i autoimuni poremećaji u radu štitne žlijezde (51,54).

Okrelizumab (Ocrevus) je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje selektivno i ciljano djeluje na B stanice koje eksprimiraju CD20. Za razliku od ostalih imunomodulacijskih lijekova koji se koriste isključivo za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze, okrelizumab je odobren u liječenju primarno progresivnog oblika bolesti (55). Najčešće nuspojave u pacijenata na terapiji okrelizumabom su alergijske reakcije na lijek i infekcije povezane s infuzijom (52). Također, neke studije navode povećanu učestalost zloćudnih bolesti, ponajviše karcinoma dojke, među pacijenticama koje su na terapiji okrelizumabom (56). Iako je potrebno napraviti dodatna istraživanja o povezanosti okrelizumaba i neoplazmi, lijek je kontraindicirana u bolesnika koji uz multiplu sklerozu imaju malignu bolest.

Kladribin (Mavenclab) je oralni imunomodulacijski lijek čiji mehanizam djelovanja nije potpuno poznat. Pokazalo se da kladribin ima dugotrajne učinke tako što ciljano djeluje prvenstveno na limfocite, a nova istraživanja upućuju kako kladribin djeluje i na memorijske B stanice (57). Najčešće nuspojave kladribina uključuju limfopeniju, leukopeniju, alopeciju, virusnu infekciju gornjih dišnih puteva i lejomiome maternice (58).

1.8.2. Simptomatsko liječenje

Simptomatsko liječenje multiple skleroze usmjereno je na stišavanje simptoma koji prate neurološke poremećaje (9). S obzirom da je multipla skleroza kronična bolest središnjeg živčanog sustava, pacijenti tijekom trajanja bolest nerijetko razvijaju simptome invaliditeta kao što su spastičnost, neuropatska bol, umor, depresija i disfunkcija sfinktera (59). Simptomi se u mnogim slučajevima učinkovito liječe farmakološkim ili multidisciplinarnim intervencijama uključujući fizioterapiju (60). Za simptomatsko liječenje treba razmotriti primjenu spazmolitika, antidepresiva, antiepileptika i antikolinergika.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

- Primarni cilj ovog retrospektivno istraživanja je prikazati modalitet liječenja imunomodulacijskim lijekovima u Klinici za Neurologiju KBC-a Split tijekom 2019. godine.

- Sekundarni ciljevi istraživanja su prikazati koliko se bolesnika liječi pojedinim lijekovima iz prve i druge terapijske skupine te je li bilo promjene u terapiji.

2.2. Hipoteze

- U Klinici za Neurologiju KBC-a Split zbog multiple skleroze liječi se značajno više žena nego muškaraca.
- Bolesnici oboljeli od multiple skleroze liječe se imunomodulacijskim lijekovima iz prve i druge terapijske skupine.
- Liječenje multiple skleroze najčešće se započinje lijekom iz skupine interferona beta.
- Udio bolesnika koji se liječe drugom terapijskom skupinom predstavlja najmanje 20% od broja bolesnika liječenih prvom terapijskom skupinom.
- Bolesnici liječeni drugom terapijskom skupinom imaju značajno veću EDSS vrijednost u odnosu na bolesnike liječene prvom terapijskom skupinom.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

Ovo retrospektivno presječno istraživanje obavljeno je u Klinici za Neurologiju KBC Split te je uključeno 195 pacijenta (140 žena, 55 muškaraca) koji se liječe zbog multiple skleroze. Svi uključeni pacijenti liječeni su lijekom iz prve ili druge terapijske skupine imunomodulacijskih lijekova u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2019. Iz istraživanja su isključeni svi pacijenti oboljeli od multiple skleroze, koji u navedenom periodu nisu primali jedan od imunomodulacijski lijek, neovisno o prethodnoj povijesti liječenja. Istraživanje je u cijelosti odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split.

3.2. Metode istraživanja

Podatci o demografskim, kliničkim i terapijskim osobinama pacijenata liječenih od multiple skleroze prikupljeni su u pismohrani Klinike za Neurologiju KBC Split.

Glavni ulazni podatci bili su: godina rođenja, spol, prvi simptom bolesti, godina pojave prvog simptoma, godina početka liječenja imunomodulacijskim lijekom, trajanje liječenja prvim lijekom. U pacijenata koji su tijekom liječenja razvili nuspojavu na prvo uvedeni lijek, unesena je godina u kojoj je lijek isključen, nuspojava koju je pacijent razvio te novi lijek kojim je nastavljeno liječenje. Također, za svakog pacijenta unesen je lijek kojim se liječi u 2019. godini te EDSS vrijednost iz iste godine. Ukoliko se pacijent liječi drugom terapijskom linijom u 2019. godini, osim EDSS vrijednosti iz 2019. godine, unesena je i vrijednost EDSS-a prije početka liječenja lijekom iz druge terapijske skupine.

3.3. Statistički postupci

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je SPSS 19.0 (IMB Corp, Armonk, NY). Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postoci. Za opis numeričkih podataka koji slijede normalnu razdiobu koristili smo prosjek i standardnu devijaciju dok smo za podatke koji odstupaju od normalne razdiobe koristili medijan i interkvartilni raspon. Distribuciju podataka testirali smo Kolmogorov-Smirnov testom, $\chi 2$ testom, *$\chi 2$ goodness-of-fit* testom, neparametrijski *Mann-Whitney U* testom. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti $P<0,05$.

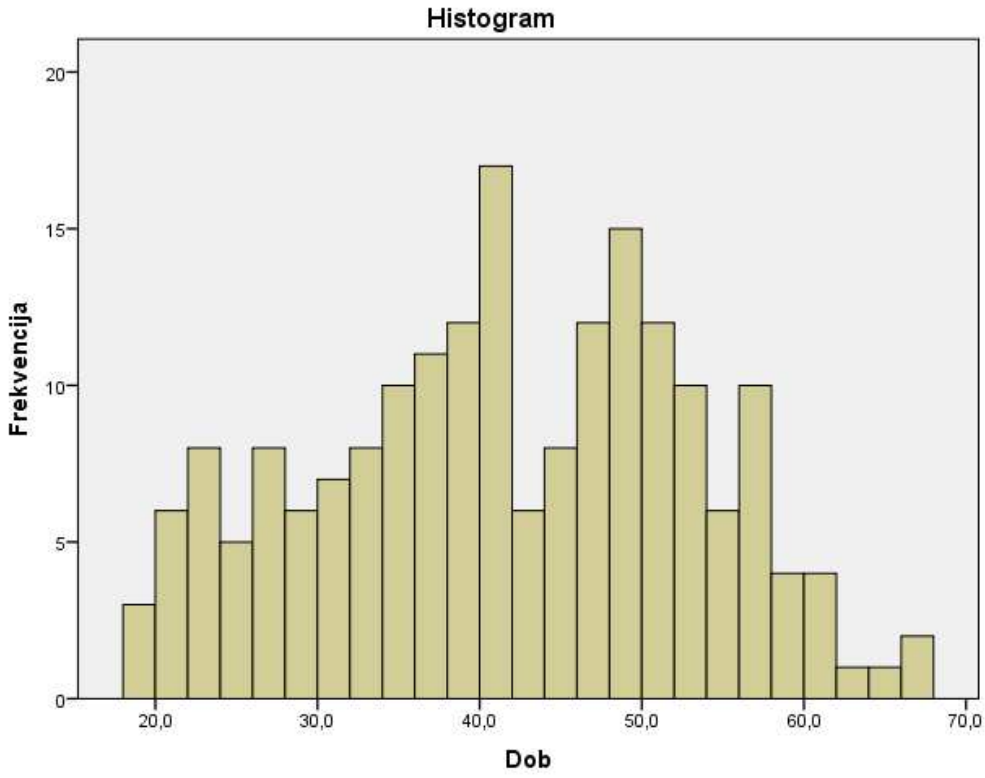
4. REZULTATI

U rad je uključeno 195 pacijenata koji su liječeni zbog multiple skleroze (28,2% muškaraca, 71,8% žena) u 2019. godini u Klinici za Neurologiju u KBC Split. (Tablica 3.)

Tablica 3. Raspodjela prema spolu.

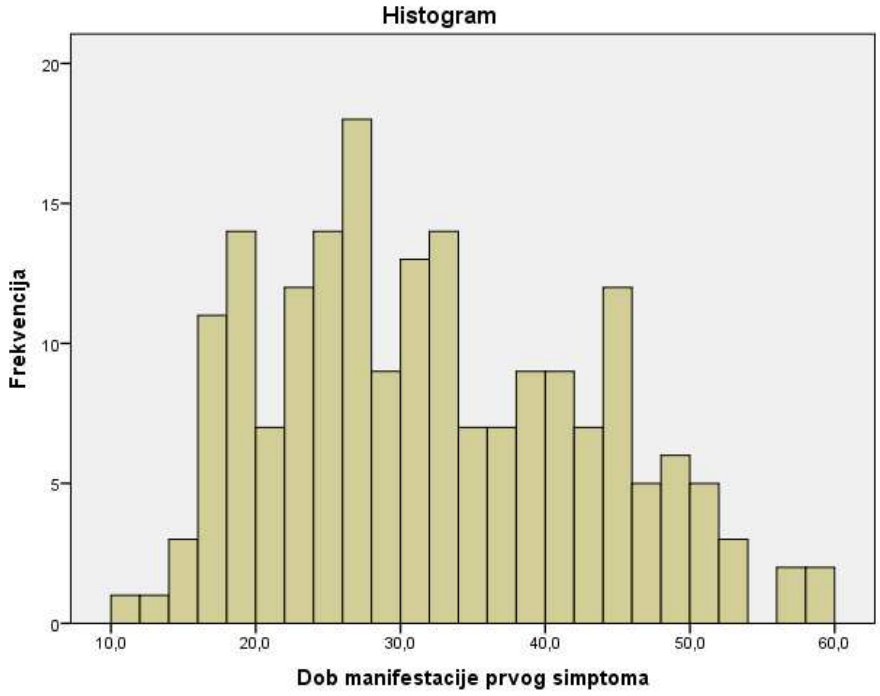
Spol	Frekvencija	Postotak
M	55	28,2
Ž	140	71,8
Total	195	100,0

Dob svih pacijenata iz uzorka prikazali smo histogramom, te smo izračunali deskriptivnu statistiku za istu. Najmlađi pacijenti imaju 19 godina, a najstariji pacijent 67 godina. Medijan dobi svih pacijenata iznosi 41 godinu. U uzorku je 25% pacijenata mlađih od 32,25 godina, a 75% mlađih od 55 godina . Slika 6. prikazuje detaljnu dobnu strukturu pacijenata liječenih od multiple skleroze.



Slika 6. Prikaz dobi pacijenata

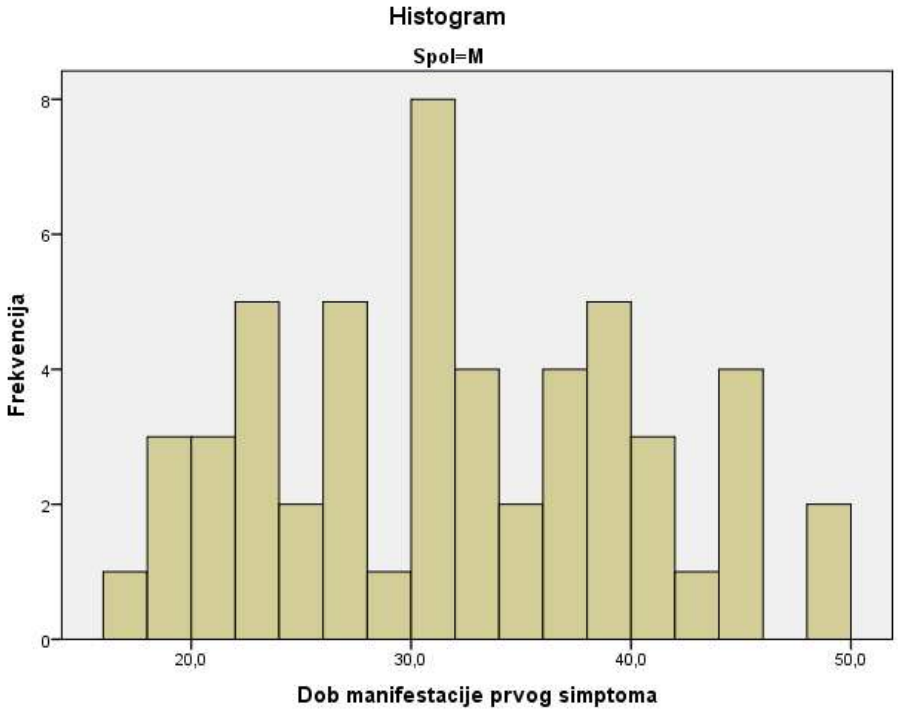
S obzirom kako za pacijente imamo zabilježenu godinu rođenja te godinu manifestacije prvog simptoma multiple skleroze, promatrali smo dob pacijenta prilikom manifestacije prvog simptoma bolesti. Pacijent koji je prilikom pojave prvog simptoma multiple skleroze bio najmlađi imao je svega 11 godina, dok su dva najstarija pacijenta imala 59 godina. Dodatno nas zanima je li dob pacijenata normalno distribuirana, što smo testirali koristeći Kolmogorov-Smirnov testom . Na razini značajnosti od 5% za dobivenu P-vrijednost testa (P-vr.<0,001) možemo reći kako dob manifestacije prvog simptoma multiple skleroze u našem uzorku nije normalno distribuirana. Medijan dobi pacijenta prilikom manifestacije prvog simptoma multiple skleroze je 30 godina (interkvartilni raspon 17). U uzorku je 25% pacijenata mlađih od 23 godina, 50 % mlađih od 30, a 75% mlađih od 40 godina. Raspodjelu dobi pacijenta prilikom manifestacije prvog simptoma bolesti prikazujemo histogramom (Slika 7).



Slika 7. Dob manifestacije prvog simptoma

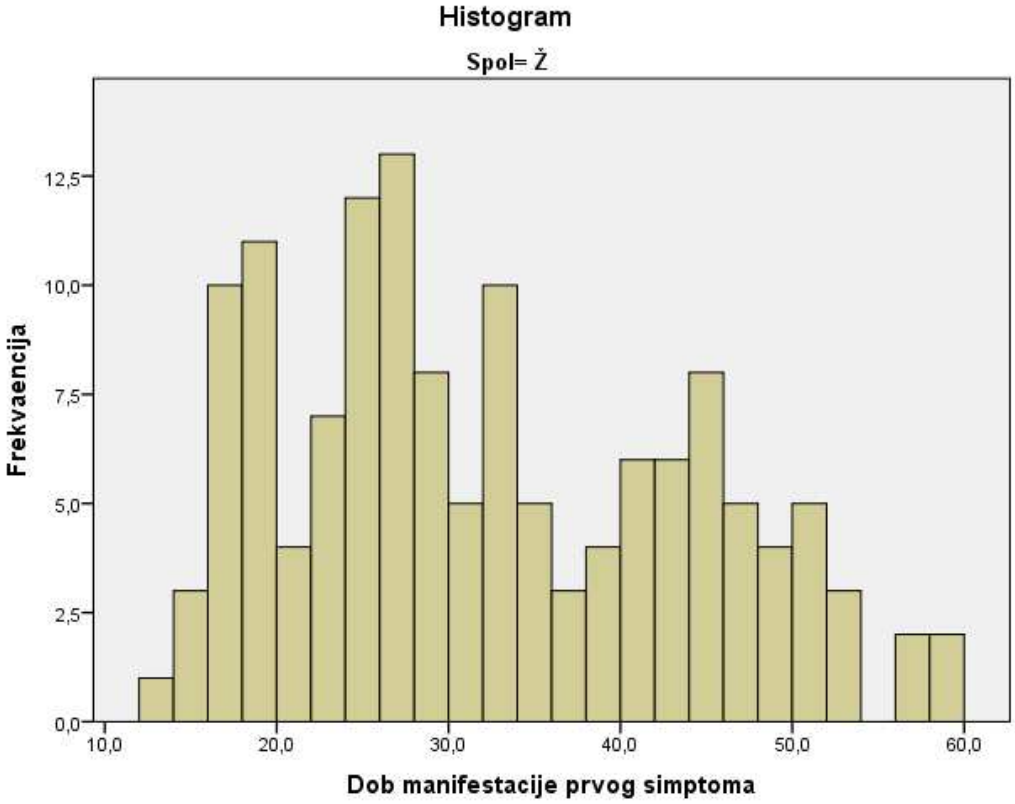
Također nas je zanimalo što možemo reći o dobi manifestacije prvog simptoma ovisno o spolu. Stoga, pripadajuće dobi prvog simptoma prikazali smo histogramom te izračunali pripadne deskriptivne statistike posebno za muškarce, odnosno žene.

Medijan dobi manifestacije prvog simptoma muških pacijenata je 31 godina. Najmlađi muški pacijent prilikom prvog simptoma je imao 11 godina, a najstariji 48 godina. U uzorku muškaraca je njih 25% imalo manifestaciju simptoma multiple skleroze do 23,75 godine, i 75% do 38 godine (Slika 8).



Slika 8. Dob manifestacije prvog simptoma u muškaraca

Medijan dobi manifestacije prvog simptoma ženskih pacijenata je 29 godina. Najmlađa ženska pacijentica prilikom prvog simptoma je imala 13 godina, a najstarija 59 godina. U uzorku žena njih 25% je imalo manifestaciju simptoma multiple skleroze do 23 godine, i 75% do 42 godine (Slika 9).



Slika 9. Dob manifestacije prvog simptoma u žena

Kako bi zaključili postoji li statistički značajna razlika u dobi manifestacije prvog simptoma ovisno o spolu koristili smo neparametrijski *Mann-Whitney U* test. Vrijednost testne statistike je 3658,50, dok je P-vrijednost 0,906. Na temelju podataka za uzorak ne možemo reći kako jedan od spolova prve simptome osjeća ranije ili kasnije od drugoga. Za eventualno potvrđivanje takve hipoteze bilo bi potrebno povećati veličinu uzorka.

Za gotovo sve pacijente prikupljene su i dodatne informacije o prvim simptomima (N=189). Pojedini pacijenti osjećali su višestruke simptome bolesti, pa su ih kao takve i prijavili. Najučestaliji prvi simptomi bolesti su smetnje vida (25,13% pacijenata) i trnjenje (25,13%), slijedi slabost udova (12,13%), optički neuritis (11,79%), hemipareza (11,28%), parapareza (7,18%) i vrtoglavica (6,15%). Ostali simptomi nisu toliko učestali, s incidencijom manjom od 5% uzorka. Sljedećom tablicom prikazana je zastupljenost pojedinog prvog simptoma bolesti za pacijente analiziranog uzorka, navedenih po učestalosti pojavljivanja (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz prvog simptoma multiple skleroze te njihove učestalosti.

PRVI SIMPTOMI		N
smetnje vida	49	25,13%
trnjenje	49	25,13%
slabost udova	24	12,31%
optički neuritis	23	11,79%
hemipareza	22	11,28%
parapareza	14	7,18%
vrtoglavica	12	6,15%
smetnje hoda	8	4,10%
glavobolja	4	2,05%
hipestezija	4	2,05%
umor	4	2,05%
pareza	3	1,54%
smetnje govora	3	1,54%
diskretna asimetrija lica	2	1,03%
ataksija	1	0,51%
bolovi u donjim udovima	1	0,51%
disestezije	1	0,51%
disfagija	1	0,51%
grčevi u nogama	1	0,51%
gubitak sluha	1	0,51%
hemihipoestezija lijeve strane lica i tijela	1	0,51%
smetnje bulbomotorike	1	0,51%
smetnje okusa	1	0,51%
smetnje osjeta	1	0,51%
spastička tripareza	1	0,51%
tremor ruku	1	0,51%
urgencija stolice i mokrenja	1	0,51%

Vrijeme koje je proteklo od pojave prvog simptoma pa do početka liječenja imunomodulacijskim lijekom nije za sve pacijente jednako. Stoga analiziramo navedeno vrijeme, kao i ukupno trajanje liječenja za sve pacijente uzorka. Kao krajnja vremenska točka promatranja uzet je kraj 2019. godine, što je ujedno i vremenska točka prekida prikupljanja podataka u svrhu ove analize. Vrijeme liječenja je tako dobiveno kao vremenski razmak između prvog simptoma i kraja 2019. godine. Za pacijente kojima je promijenjen lijek, zabilježen je datum promjene, pa tako analiziramo i vrijeme liječenja prvo uvedenim lijekom. Pacijentima je promijenjen lijek ukoliko je došlo do progresije bolesti ili razvoja nuspojava na prvo uvedeni lijek, pa izračunavamo i vrijeme liječenja prvo uvedenim lijekom (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz godina trajanja liječenja imunomodulacijskim lijekom.

		Vrijeme od prvog simptoma do početka liječenja (godine)	**Ukupno vrijeme liječenja (godine)**	**Vrijeme liječenja prvo uvedenim lijekom (godine)**
Aritmetička sredina		4,13	4,84	3,78
Medijan		2,02	3,58	2,58
Std. devijacija		4,82	4,51	3,93
Varijanca		23,27	20,37	15,43
Minimum		0,00	0,04	0,04
Maksimum		25,00	22,60	20,60
Percentili	25	1,00	0,92	0,63
	50	2,02	3,58	2,58
	75	5,79	7,56	5,63

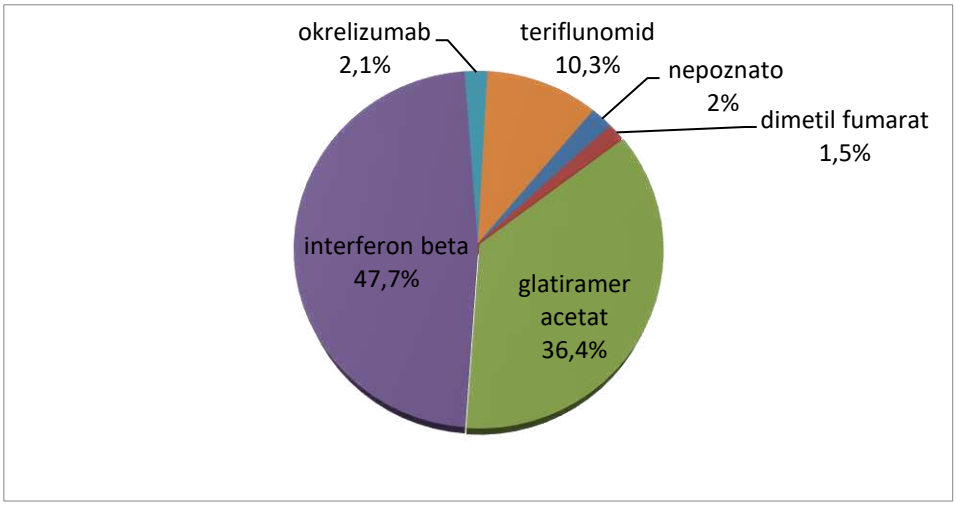
Aritmetička sredina vremena od prvog simptoma do početka liječenja je 4,13 godina (SD ±4,82). Najkraće vrijeme od prvog simptoma do početka liječenja iznosi 0 godina (liječenje odmah po simptomu), dok je najduže vrijeme 25 godina. U uzorku je za 25% pacijenata od prvog simptoma do liječenja proteklo manje ili točno godinu dana, dok je za 75% pacijenata proteklo manje ili jednako od 5,79 godina.

Aritmetička sredina ukupnog vremena liječenja je 4,84 godine (SD ±4,51). Najkraće vrijeme ukupnog liječenja iznosi 0,04 godina (pacijent započeo liječenje pred kraju 2019. godine), dok je najduže vrijeme 22,60 godina. U uzorku je za 25% pacijenata s ukupnim

liječenjem kraćim ili jednakim 0,92 godine, dok je za 75% pacijenata proteklo manje ili jednako od 7,56 godina.

Aritmetička sredina vremena liječenja prvo uvedenim lijekom je 3,78 godina (SD ±3,93). Najkraće vrijeme ukupnog liječenja iznosi 0,04 godina (pacijent započeo liječenje pred kraju 2019. godine), dok je najduže vrijeme 20,60 godina. U uzorku je za 25% pacijenata s ukupnim liječenjem prvo uvedenim lijekom kraćim ili jednakim 0,63 godine, dok je za 75% pacijenata proteklo manje ili jednako od 5,63 godina.

U cilju liječenja bolesti multiple skleroze, a s obzirom na kliničku sliku bolesti i EDSS vrijednost, pacijentu je propisan imunomodulacijskih lijek. Prvo propisani lijek razlikovao se po pojedinom pacijentu, pa su sljedećim dijagramom prikazane zastupljenosti pojedinog prvog lijeka, odnosno pojedine aktivne supstance. Podatci o prvom lijeku nisu dostupni za ukupno četiri pacijenta. Najčešće propisani lijek je bio onaj iz skupine interferon beta (47,7 %) te glatiramer acetat (36,4 %). Ostali su zastupljeni u manjem postotku; teriflunomid (10,3 %), okrelizumab (2,1 %), dimetil fumarate (1,5 %). (Slika 10).



Slika 10. Prikaz prvo uvedenog lijeka u pacijenata liječenih zbog multiple skleroze.

Također, prikupljeni su podatci o razlozima prekida liječenja prvo uvedenim lijekom. Od ukupno 59 pacijenata koji su promijenili prvo uvedeni lijek, dostupni su podatci o razlozima prekida za njih 46. Najčešći razlog prekida liječenja prvo uvedenim lijekom bila je progresija bolesti (25,42 %), umor (13,56 %), povišeni jetreni enzimi (11,86 %) te alergijska reakcija (11,86 %). Ostali razlozi (težina u nogama, trudnoća, kožne promjene, depresija, problem s primjenom lijeka, povišena temperatura, pad trombocita, nelagoda na mjestu aplikacije, mršavljenje, lupanje srca, leukopenija, hematomi, gušenje, glavobolja, bezvoljnost, atrofičke promjene) su zastupljeni manje od 7%. Svi razlozi prekida liječenja imunomodulacijskim lijekovima te njihova učestalost prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Razlog prekida liječenja imunomodulacijskim lijekom.

RAZLOG PREKIDA	N	%
progresija bolesti	15	25,42%
umor	8	13,56%
povišeni jetreni enzimi	7	11,86%
alergijska reakcija	7	11,86%
težina u nogama	4	6,78%
trudnoća	3	5,08%
kožne promjene	2	3,39%
depresija	2	3,39%
problem s primjenom lijeka	1	1,69%
povišena temperatura	1	1,69%
pad trombocita	1	1,69%
nelagoda na mjestu aplikacije	1	1,69%
mršavljenje	1	1,69%
lupanje srca	1	1,69%
leukopenija	1	1,69%
hematomi	1	1,69%
gušenje	1	1,69%
glavobolja	1	1,69%
bezvoljnost	1	1,69%
atrofičke promjene	1	1,69%

S obzirom da smo u rad uključili samo pacijente koju su liječeni zbog multiple skleroze nekim od imunomodulacijskih lijekova u 2019. godini, zanimao nas je modalitet liječenja te udio pacijenata liječenih prvom, odnosno drugom skupinom lijekova. Lijekom prve terapijske skupine liječilo se 169 pacijenata (86,7 %), dok se lijekom druge terapijske skupine liječilo 26 pacijenata (13,3 %) (Tablica 7). Pacijenti liječeni drugom terapijskom skupinom predstavljaju manje od 20% od ukupnog broja pacijenata liječenih prvom terapijskom skupinom.

Tablica 7. Terapijske skupine na kraju 2019. godine

	Frekvencija	Postotak	Kumulativni postotak
1,0	169	86,7	86,7
2,0	26	13,3	100,0
Total	195	100,0	

Nadalje prikazujemo ukupnu zastupljenost pojedinih lijekova na kraju 2019. godine za sve pacijente. Najzastupljeniji su glatiramer acetat (32,8%), interferon beta (30,3%) te teriflunomid (19,5%). Ostali lijekovi (dimetil fumarat, fingolimod, kladribin, natalizumab, okrelizumab) imaju zastupljenost manju od 7 %, te su točne frekvencije pojedinih lijekova navedene u sljedećoj tablici (Tablica 8).

Tablica 8. Lijek na kraju 2019. godine

Aktivna supstanca	Frekvencija	Postotak	Kumulativni postotak
dimetil fumarat	8	4,1	4,1
fingolimod	13	6,7	10,8
glatiramer acetat	64	32,8	43,6
interferon beta	59	30,3	73,8
kladribin	3	1,5	75,4
natalizumab	1	0,5	75,9
okrelizumab	9	4,6	80,5
teriflunomid	38	19,5	100,0
Total	195	100,0	

Naposljetku, analizirali smo EDSS vrijednost ovisno o terapijskoj skupini. Medijan EDSS vrijednosti za pacijente na prvoj terapijskoj skupini iznosi 1. U uzorku je 25% pacijenata imalo EDSS vrijednost jednaku 0,00. Najmanja zabilježena vrijednost bila je 0, dok je najveća bila 5. Medijan EDSS vrijednosti za pacijente na drugoj terapijskoj skupini iznosi 3. U uzorku je 25% pacijenata imalo EDSS vrijednost jednaku 2,00, dok je 75% pacijenata imalo EDSS manji ili jednak 5,00. Najmanja zabilježena vrijednost bila je 1, dok je najveća bila 6.

S obzirom na promatrana statistička obilježja, zanima nas razina statističke značajnosti za koju možemo tvrditi kako postoji razlika EDSS vrijednosti s obzirom na terapijsku skupinu. EDSS vrijednost testirali smo neparametrijskim *Mann-Whitney U* testom. Na razini značajnosti od 5% možemo reći kako pacijenti liječeni drugom terapijskom skupinom imaju statistički značajno veću EDSS vrijednost u odnosu na pacijente liječene lijekom iz prve terapijske skupine.

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja bio je prikaz modaliteta liječenja u oboljelih od multiple skleroze, a koji su liječeni prvom ili drugom skupinom imunomodulacijskih lijekova tijekom 2019. godine. Također, prikazali smo koliki se udio pacijenata liječi prvom, odnosno drugom terapijskom skupinom te zastupljenost pojedinog lijeka u liječenju oboljelih od multiple skleroze tijekom 2019 godine.

U istraživanje je uključeno ukupno 195 pacijenta, od kojih su 140 osobe ženskog spola. Ako bismo naš uzorak pacijenata prikazali u relativnim odnosima, udio žena u ukupnom broju bio je 71,8%, što je značajno više nego muškaraca, kojih je bilo 28,2%. Takva spolna distribucija među oboljelima od multiple skleroze odgovara epidemiološkim obilježjima bolesti u svjetskoj populaciji. Trojano i Lucchese u svojoj su studiji pokazali ne samo učestaliju pojavu multiple skleroze u žena, već i povećanje omjera žena oboljelih od multiple skleroze u odnosu na muškarce u posljednjim desetljećima (61).

Za svakog smo pacijenta uz godinu rođenja, kao ulaznu varijablu, unosili i godinu pojave prvog simptoma bolesti, što nam je omogućilo da izračunamo prosječnu dob prilikom koje pacijenti u Klinici za Neurologiju u KBC Split prijavljuju prve simptome multiple skleroze. Aritmetička sredina dobi prilikom koje su pacijenti prijavljivali prve simptome multiple skleroze iznosi 31,75 godina (standardna devijacija 10,88). Također, u uzorku pacijenata uključenih u ovo istraživanje, njih 75% je prve simptome bolesti prijavilo prije 40 godine života. Navedeni rezultati podudaraju se s epidemiološkim obilježjima bolesti prema kojima je multipla skleroza kronična bolest koja se najčešće manifestira u dobnoj skupini od 20 do 40 godina (8).

Osim opažene ranije pojave multiple skleroze, Trojano i Lucchese u svojoj studiji opisuju kako se medijan dobi pojave prvog simptoma, kao i vrijeme koje je proteklo od prvog simptoma do konačne dijagnoze bolesti, smanjivalo u posljednjim desetljećima praćenja u oboljelih od multiple skleroze, ali bez razlike s obzirom na spol. Medijan dobi pojave prvog simptoma s obzirom na spol, promatrali smo i u našem istraživanju kako bismo uočili pojavljuju li se simptomi multiple skleroze ranije u žena u odnosu na muškarce i obratno. Medijan dobi pojave prvog simptoma u žena iznosio je 29 godina, a u muškaraca 31 godinu. Na temelju podataka za uzorak, našim istraživanjem također ne možemo reći kako jedan od spolova osjeća simptome ranije u odnosu na drugi spol.

U nastavku istraživanja prikupljali smo podatke o prvom simptomu koji je pojedini pacijent imao. Od ukupno 195 pacijenta, koliko ih se tijekom 2019. godine liječilo imunomodulacijskim lijekovima u Klinici za Neurologiju u KBC Split, za njih 189 uspjeli smo prikupiti anamnestičke podatke o prvom simptomu. Najučestaliji prvi simptomi bili su

smetnje vida (25,13 %), trnjenje (25,13 %) te slabost udova (12,13%) što je u skladu sa najučestalijim simptomima koji su zabilježeni u ostalim znanstvenim istraživanjima. Međutim, nakon prvog simptoma multiple skleroze, pacijenti većinom nemaju konačno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze te postoji razlika između vremena pojave prvog simptoma i početka liječenja imunomodulacijskim lijekovima. Stoga smo izračunali koliko je vremena prošlo od pojave prvog simptoma do početka liječenja te smo dobili medijan od 2,02 godine. U uzorku pacijenata je za 25% pacijenata od prvog simptoma do liječenja proteklo manje ili točno godinu dana, dok je za 75% pacijenata proteklo manje ili jednako od 5,79 godina. Prema istraživanju Edwards i Munsell samo 37,4% pacijenata započne liječenje imunomodulacijskim lijekovima unutar dvije godine od postavljene dijagnoze multiple skleroze. Također, naglašavaju kako je rani početak liječenja povezan s boljim ishodom bolesti te odgađanjem početka liječenja imunomodulacijskim lijekovima postižemo suboptimalan terapijski odgovor (62).

Najčešće propisivan imunomodulacijski lijek kao prvi izbor u liječenju multiple skleroze bio je onaj iz skupine interferon beta (47,7 %), a zatim glatiramer acetat (36,4 %). Gholamzad i Ebtekar u svojoj studiji navode kako upravo ta dva lijeka predstavljaju osnovu u liječenju multiple skleroze u proteklim desetljećima (44). Od ukupnog broja pacijenata u našem istraživanju, njih 59 u 2019. godini više se nije liječilo prvo uvedenim lijekom. Razlozi zbog kojih su pacijenti mogli promijeniti prvo uvedeni lijek unutar prve terapijske skupine su nuspojave, dok se prijelaz s prve na drugu terapijsku skupinu događa zbog progresije bolesti. Za 75% pacijenata liječenje prvo propisanim lijekom trajalo je manje ili jednako od 5,78 godina. Najčešći razlozi prekida liječenja bili su progresija bolesti (25,42%) i umor (13,56 %), a zatim su slijedili povišeni jetreni enzimi (11,86%) te alergijske reakcije (11,86%). Također, promatrali smo i najčešći razlog prekida terapije s obzirom na pojedini lijek. Pacijenti liječeni interferonom beta najčešće su prekidali terapiju zbog progresije bolesti dok oni liječeni glatiramer acetatom kao glavni razlog navode alergijske reakcije. Gholamazad i Ebtekar u svom istraživanju navode kako su glavne neželjene nuspojave interferona beta povišenje jetrenih enzima i simptomi nalik gripi, dok su za glatiramer acetata alergijske reakcije na mjestu injekcije.

Naglasak u našem istraživanju stavljen je na modalitet liječenja u Klinici za Neurologiju u KBC Split, a uključivao je pacijente liječene imunomodulacijskim lijekovima unutar 2019. godine, od 1.1 2019. pa zaključno do 31.12. 2019. Liječenje multiple skleroze uključuje liječenje akutne relapsne faze kortikosteroidima, ali i liječenje imunomodulacijskim lijekovima. Imunomodulacijske lijekove dijelimo u dvije skupine te ih jednostavno nazivamo

lijekovima prve, odnosno druge terapijske skupine. S obzirom da se u Klinici za Neurologiju u KBC Split pacijenti liječe prvom, ali i drugom terapijskom skupinom imunomodulacijskih lijekova promatrali smo udio liječenih pojedinom skupinom lijekova na kraju 2019. godine. Na kraju 2019. godine lijekom iz prve terapijske skupine liječilo se 169 pacijenata, dok se lijekom iz druge terapijske skupine liječilo 26 pacijenata. U relativnim odnosima udio liječenih prvom terapijskom skupinom predstavljao je 86,7% pacijenata, a udio liječenih drugom terapijskom skupinom 13,3% pacijenata. Na razini značajnosti od 5% zaključili smo kako je statistički značajno veći udio pacijenata koji se liječe lijekom prve terapijske skupine. Našom hipotezom pretpostavili smo da je udio bolesnika koji se liječe drugom terapijskom skupinom veći od 20% od ukupnog broja bolesnika koji se liječe prvom terapijskom skupinom. Ovim istraživanjem odbacujemo postavljenju hipotezu jer pacijenti liječeni drugom terapijskom skupinom predstavljaju 15,4% od broja pacijenta liječenih prvom terapijskom skupinom.

Nadalje, prikazali smo zastupljenost pojedinim lijekom na kraju 2019. godine za sve pacijente liječene u Klinici za Neurologiju. Najzastupljeniji imunomodulacijski lijekovi bili su oni iz prve skupine a to su: glatiramer acetat (32,8 %), interferon beta (30,3 %) te teriflunomid (19,5 %). S iznimkom okrelizumaba, koji je u četiri pacijenta propisan kao prva terapijska opcija, ostali lijekovi druge terapijske skupine (fingolimod, kladribin i natalizumab) uvođeni su isključivo kao druga terapijska opcija. Iz navedenog proizlazi kako samo 2% naših pacijenata započinje liječenje multiple skleroze lijekom iz druge terapijske skupine. Horakova i suradnici u svojoj studiji koja obuhvaća registar oboljelih od multiple skleroze u Češkoj Republici također prikazuje odnos među pacijentima koji su liječenje započeli imunomodulacijskim lijekom iz prve odnosno druge terapijske skupine. U njihovom istraživanju samo je 1,8% pacijenata u 2013. godini započelo liječenje lijekom iz druge terapijske skupine. Premda kroz godine bilježe porast broja pacijenata u kojih je liječenje započeto lijekom iz druge terapijske skupine, ono je u 2016. bilo manje od 5% (63).

Promatrajući multiplu sklerozu kao kroničnu, upalnu i degenerativnu bolest u kojoj dolazi do progresije invaliditeta, svim pacijentima se izračunava EDSS vrijednost. EDSS ljestvica služi za kvantificiranje invaliditeta multiple skleroze i praćenja promjena u stupnju invalidnosti tijekom vremena trajanja bolesti. Vrijednosti EDSS mogu biti od 0, što predstavlja normalan neurološki pregled, pa do 10, što označava smrt zbog multiple skleroze. Pacijentima je na kraju 2019. godine izračunat EDSS vrijednost, neovisno o tome je li uveden novi lijek ili je lijek ostao nepromijenjen od početka liječenja. Medijan EDSS vrijednosti iznosi 1. U uzorku je 75% pacijenata imalo EDSS vrijednost manji ili jednaku 2. Najmanja

zabilježena vrijednost bila je 0, dok je najveća bila 6. Naposljetku, analizirali smo EDSS vrijednost ovisno o terapijskoj skupini. U uzorku pacijenta koji su liječeni imunomodulacijskim lijekom iz prve terapijske skupine medijan EDSS vrijednosti iznosio je 1. U uzorku pacijenata liječenih drugom terapijskom skupinom medijan EDSS vrijednosti iznosio je 3, a 75% pacijenata imalo je vrijednost manju ili jednako 5. Na razini značajnosti od 5% za naš uzorak možemo reći kako pacijenti druge terapijske skupine imaju statistički značajno veću EDSS vrijednost.

Glavno ograničenje naše studije predstavlja retrospektivan dizajn, te činjenica kako svi oboljeli od multiple skleroze nisu trajno liječeni samo u Klinici za Neurologiju KBC-a Split pa su prilikom unosa ulaznih varijabli neki podatci nedostajali. Također, u naše istraživanje uključeni su pacijenti koji su liječeni imunomodulacijskim lijekovima u 2019. godini stoga uzorak pacijenata uključenih u ovo istraživanje manji je od stvarnog broja liječenih od multiple skleroze u Klinici za Neurologiju u KBC-u Split.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja pokazali su:

1. Žena oboljelih od multiple skleroze je značajno više nego muškaraca (28,2% muškaraca, 71,8% žena).
2. Medijan dobi pojave prvog simptoma je 30 godina.
3. Nije utvrđena povezanost spola i dobi prezentacije prvog simptoma bolesti.
4. Najučestaliji prvi simptomi bolesti su smetnje vida (25,13 % pacijenata) i trnjenje (25,13 % pacijenata).
5. Aritmetička sredina vremena proteklog od prvog simptoma do početka liječenja imunomodulacijskim lijekovima je 4,13 godina.
6. Najčešće propisivan imunomodulacijski lijek kao prvi izbor u liječenju multiple skleroze je onaj iz skupine interferon beta.
7. Aritmetička sredina vremena liječenja prvo uvedenim lijekom je 3,78 godina.
8. Najčešći razlozi prekida terapije prvo uvedenim imunomodulacijskim lijekom su progresija bolesti (25,42% pacijenata) i osjećaj umora (13,56% pacijenata).
9. Najzastupljeniji imunomodulacijski lijek u 2019. godini kojim su liječeni oboljeli od multiple skleroze je glatiramer acetat (32,8% pacijenata).
10. Imunomodulacijskim lijekovima iz prve terapijske skupine liječilo se 86,7% pacijenata, a lijekovima iz druge terapijske skupine liječilo se 13,3% pacijenata.
11. Medijan EDSS vrijednosti na kraju 2019. godine za pacijente liječene imunomodulacijskim lijekom iz prve terapijske skupine iznosi 1, a za pacijente liječene imunomodulacijskim lijekom iz druge terapijske skupine iznosi 3.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Prikazati modalitet liječenja imunomodulacijskim lijekovima u oboljelih od multiple skleroze u KBC-u Split. Glavni cilj istraživanja bio je prikaz omjera pacijenata liječenih prvom odnosno drugom skupinom imunomodulacijskih lijekova.

MATERIJALI I METODE: Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje pacijenata liječenih od multiple skleroze. U istraživanju je uključeno 195 pacijenata liječenih imunomodulacijskim lijekovima u razdoblju od 1.siječnja 2019. do 31. prosinca 2019. Prikupljeni su podatci iz povijesti bolesti o spolu, godini rođenja, godini pojave prvog simptoma, terapiji i EDSS vrijednosti. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti od $P<0,05$.

REZULTATI: U rad je uključeno 195 pacijenata koji su liječeni zbog multiple skleroze (28,2% muškaraca, 71,8% žena) u 2019. godini u Klinici za Neurologiju u KBC Split. Medijan dobi pacijenta prilikom manifestacije prvog simptoma multiple skleroze je 30 godina (interkvartilni raspon 17). Medijan dobi manifestacije prvog simptoma u muškaraca je 31 godina, a u žena 29 godina. Aritmetička sredina vremena od prvog simptoma do početka liječenja iznosila je 4,13 godina (SD ±4,82). Najčešće propisivani lijek nakon postavljene dijagnoze multiple skleroze je onaj iz skupine interferon beta (47,7%). Aritmetička sredina vremena liječenja prvo uvedenim lijekom je 3,78 godina (SD ±3,93). Glavni razlozi promjene terapije su progresija bolesti i subjektivan osjećaj umora. U 2019. godini lijekom prve terapijske skupine se liječilo 169 pacijenata (86,7 %), dok se lijekom druge terapijske skupine liječilo 26 pacijenata (13,3 %). Medijan EDSS vrijednosti na kraju 2019. godine, neovisno o terapijskoj liniji, iznosi 1.

ZAKLJUČCI: U KBC Split od multiple skleroze liječi se znatno više žena u odnosu na muškarce (71,8% : 28,2%). Nije zabilježena statistički značajna razlika kod pojave prvog simptoma u odnosu na spol. Najzastupljeniji imunomodulacijski lijek u 2019. godini bio je glatiramer acetat. Imunomodulacijskim lijekovima iz prve skupine liječilo se 86,7% pacijenata, u odnosu na 13,3% pacijenata, koji su liječeni imunomodulacijskim lijekovima iz druge skupine. Istraživanje je pokazalo da pacijenti liječeni drugom terapijskom skupinom imaju statistički veću EDSS vrijednost.

8. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Treatment of multiple sclerosis with Disease modifying therapies during 2019 in the Clinic of Neurology at the University Hospital of Split

GOALS: Our goal was to present the modality of treatment with Disease modifying therapies in patients with multiple sclerosis at the University Hospital of Split. The main goal of this study was to show the ratio between patients treated with first and second groups of Disease modifying therapies.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cross-sectional study of patients treated for multiple sclerosis was conducted. The study included 195 patients treated with Disease modifying therapies in the period from January 1, 2019 to December 31, 2019. Data was collected from medical records on gender, year of birth, year of onset of the first symptom, therapy and EDSS score. The results are interpreted with the significance level of $P<0,05$.

RESULTS: Our study included 195 patients undergoing treatment for multiple sclerosis (28.2% men, 71.8% women) in 2019 at the University Hospital of Split. The median age of the patient upon manifestation of the first symptom of multiple sclerosis is 30 years (interquartile range 17). The median age of manifestation of the first symptom in men is 31 years, and in women 29 years. The arithmetic mean time from the first symptom to the beginning of treatment was 4.13 years (SD ± 4.82). The most commonly prescribed drug after a diagnosis of multiple sclerosis is that of the interferon beta group (47.7%). The arithmetic mean time of treatment with the first drug was 3.78 years (SD ± 3.93). The main reasons for switching therapy were disease progression and subjective feeling of fatigue. In 2019, 169 patients (86.7%) were treated with the first therapeutic line, while 26 patients (13.3%) were treated with the second therapeutic line. The median EDSS score at the end of 2019, regardless of the therapeutic line, is 1.

CONCLUSIONS: At the University Hospital of Split, significantly more women are treated for multiple sclerosis than men (71.8%: 28.2%). There was no statistically significant difference in the appearance of the first symptom in relation to gender. The most common Disease modifying therapy in 2019 was glatiramer acetate. 86.7% of patients were treated with Disease modifying therapies from the first group, compared to 13.3% of patients treated

with Disease modifying therapies from the second group. The study showed that patients treated with the second treatment group had a statistically higher EDSS score.

9. LITERATURA

1. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. Trends Genet [Internet]. 2017;33:960–70. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004
2. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Handb Clin Neurol. 2018;145:263–83.
3. Love S. Demyelinating diseases. J Clin Pathol. 2006;59:1151–9.
4. Osorio-Querejeta I, Sáenz-Cuesta M, Muñoz-Culla M, Otaegui D. Models for Studying Myelination, Demyelination and Remyelination. NeuroMolecular Med. 2017;19:181–92.
5. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8:1–16.
6. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018;31:752–9.
7. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:596–610.
8. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. Semin Neurol. 2018;38:212–25.
9. Vesna Brinar i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 373.-376.
10. 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;13:700–22.
11. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nat Genet. 2015;47:1107–13.
12. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. Front Neurol. 2017;8:1–10.
13. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:1132–41.
14. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. Semin Neurol. 2016;36:103–14.
15. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson SA, Hillert J, i sur. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: No interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. Eur J Neurol. 2012;19:955–62.

16. Hedström AK, Bomfim IL, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, i sur. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. Neurology. 2014;82:865–72.
17. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, i sur. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: A long-term cohort study. Mult Scler J. 2013;19:1323–9.
18. Briggs FBS, Acuna B, Shen L, Ramsay P, Quach H, Bernstein A, i sur. Smoking and risk of multiple sclerosis: Evidence of modification by NAT1 variants. Epidemiology. 2014;25:605–14.
19. Rahmanzadeh R, Brück W, Minagar A, Sahraian MA. Multiple sclerosis pathogenesis: Missing pieces of an old puzzle. Rev Neurosci. 2019;30:67–83.
20. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. Neurol Clin [Internet]. 2018;36:1–11. Dostupno: https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.002
21. Patergnani S, Bonora M, Giorgi C, Marchi S, Missiroli S, Pinton P, i sur. Mitochondria in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms of Pathogenesis. Int Rev Cell Mol Biol. 2017;
22. Kantarci OH. Phases and phenotypes of multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:636–54.
23. Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:655–69.
24. Yamasaki R, Kiro J ichi. Multiple Sclerosis. Vol. 1190, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019. 217–247 p.
25. 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;83:278–86.
26. Gallo P, Van Wijmeersch B. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. Eur J Neurol. 2015;22:14–21.
27. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol. 2009;12:226–30.
28. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, i sur. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2016;139:2395–405.
29. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. Mult Scler Relat Disord. 2018;24:48–54.

30. Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:611–35.
31. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmun Rev [Internet]. 2014;13:518–24. Dostupno: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.012
32. 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;17:162–73.
33. Metz LM. Clinically isolated syndrome and early relapsing multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:670–88.
34. Giorgio A, De Stefano N. Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2018;36:27–34.
35. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, i sur. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. Brain. 2018;141:1075–84.
36. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014;14:1–10.
37. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2017;31:217–36.
38. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, van Pesch V, Vanopdenbosch L, Dive D, i sur. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. Acta Neurol Belg. 2017;117:623–33.
39. Cree BAC. Multiple sclerosis therapy: Are we ready for a one-size-fits-all approach? J Neuro-Ophthalmology. 2018;38:258–62.
40. De Angelis F, John NA, Brownlee WJ. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. BMJ [Internet].2018;363:1–10. Dostupno na: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.k4674
41. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2016;13:47–57.
42. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol [Internet]. 2019;15:287–300. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8

43. Haji Abdolvahab M, Mofrad MRK, Schellekens H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects [Internet]. Vol. 326, International Review of Cell and Molecular Biology. Elsevier Inc.; 2016. 343–372 p. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.06.001
44. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, i sur. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. Inflamm Res [Internet]. 2019;68:25–38. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0
45. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. Mult Scler Int. 2019;2019:1–19.
46. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, Zecca C. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: Current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. Patient Prefer Adherence. 2014;8:1123–34.
47. Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, Hemmer B, Warnke C, Menge T, i sur. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. Expert Rev Neurother. 2015;15:339–46.
48. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, i sur. Teriflunomide for multiple sclerosis (Review) summary of findings for the main comparison. Cochrane database Syst Rev. 2016;.
49. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. Autoimmun Rev [Internet]. 2018;17:1240–50. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.001
50. Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. PLoS One. 2017;12(4):1–12.
51. Faissner S, Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9:1–16.
52. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. Immunotherapy. 2017;9:157–71.
53. Evana JR, Bozkurta SB, Thomasa NC, Bagnatoa F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2018;18:323–34. Dostupno na: https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1425388

54. Devonshire V, Phillips R, Wass H, Da Roza G, Senior P. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. J Neurol [Internet]. 2018;265:2494–505. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/s00415-018-8822-y
55. Syed YY. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. CNS Drugs [Internet]. 2018;32:883–90. Available from: https://doi.org/10.1007/s40263-018-0568-7
56. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. Expert Rev Neurother [Internet]. 2019;19:97–108. Dostupno na: https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1561284
57. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, i sur. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. J Neurol [Internet]. 2018;265:1199–209. Available from: https://doi.org/10.1007/s00415-018-8830-y
58. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. CNS Drugs [Internet]. 2018;32:785–96. Available from: https://doi.org/10.1007/s40263-018-0562-0
59. Skierlo S, Rommer PS, Zettl UK. Symptomatic treatment in multiple sclerosis—interim analysis of a nationwide registry. Acta Neurol Scand. 2017;135:394–9.
60. Rønning OM, Tornes KD. Need for symptomatic management in advanced multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2017;135:529–32.
61. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor B V., Simpson S, Lepore V, i sur. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. PLoS One. 2012;7.
62. Edwards NC, Munsell M, Menzin J, Phillips AL. Factors associated with early initiation of disease-modifying drug treatment in newly-diagnosed patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin [Internet]. 2018;34:1389–95. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1447452
63. Horakova D, Rockova P, Jircikova J, Dolezal T, Vachova M, Hradilek P, i sur. Initiation of first disease-modifying treatment for multiple sclerosis patients in the Czech republic from 2013 to 2016: Data from the national registry ReMuS. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2019;35:196–202. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.003

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Dora Vukorepa

Datum rođenja: 24.12.1995.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: Hrvatsko

E-mail adresa: dora.vukorepa@gmail.com

Telefon: +385 91 1746 027

OBRAZOVANJE:

- 2002.-2004. Osnovna škola „Dobri“ Split
- 2004.-2010. Osnovna škola Žrnovnica
- 2010.-2014. III. Gimnazija Split
- 2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

STRANI JEZIK:

- Engleski jezik

AKTIVNOSTI:

- Demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju
- Dobitnica Dekanove nagrade 2020. za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2018./2019.