

SODOBNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE

MODERN APPROACH TO TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Lina Savšek, dr. med., spec. nevro.¹⁻³

¹ Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Fakulteta za zdravstvene vede v Celju,
Mariborska cesta 7, 3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lina.savsek@sb-celje.si

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kompleksna kronična neozdravljiva imunsko pogojena vnetna in neurodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ), ki najpogosteje prizadene mlade odrasle v starosti od 20 do 40 let. Za MS so značilne vnetne demielinizacijske lezije, ki se pojavljajo na različnih delih OŽ (možgan in hrbtenjače) ob različnem času ter povzročijo raznolike nevrološke simptome. Vnetni in ne-

POVZETEK

Bolezni proces multiple skleroze sestavljajo tesno povezano imunsko pogojeno vnetje, demielinizacija in propad živčnih celic, kar pomembno prispeva k napredujoči naravi bolezni in jo uvršča med vodilne vzroke invalidnosti pri mladih odraslih. Sodobni pristop k zdravljenju multiple skleroze zahteva dobro opredelitev oblike poteka bolezni, dejavnikov tveganja za težji potek in napredovanje bolezni ter čimprejšnjo personalizirano izbiro zdravljenja. Cilj zdravljenja je upočasnitev vnetnega in neurodegenerativnega procesa bolezni z namenom zmanjšanja invalidnosti in ohranjanja kvalitete življenja. Z zgodnjo uporabo učinkovitih zdravil se prognoza oseb z multiplo sklerozo pomembno izboljšuje, a so z njihovo uporabo lahko povezana tudi večja tveganja. Pri izbiri zdravljenja je potrebno upoštevati številne dejavnike, med drugim učinkovitost in varnostni profil zdravila, nevrološko prizadetost, klinično in radiološko aktivnost bolezni, bolnikove pridružene bolezni ter njegove želje, vključno z načrtovanjem družine. Dobro poznavanje mehanizmov delovanja zdravil in izdelane strategije spremljanja so ključne za uspešno obvladovanje tveganj, povezanih z zdravljenjem.

KLJUČNE BESEDE:

zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, multipla skleroza, obvladovanje tveganj, personalizirana medicina, prognostični dejavniki

ABSTRACT

The progression of multiple sclerosis is driven by the intertwined dynamics of immune-mediated neuroinflammation and neurodegeneration, making it the leading cause of nontraumatic neurological disability in young adults. A modern treatment approach necessitates a clear definition of the disease course, identification of prognostic factors, and early personalized intervention. The primary treatment goals focus on slowing neuroinflammation and neurodegeneration to reduce long-term disability and enhance quality of life. Although early use of high-efficacy disease-modifying treatments correlates with improved long-term outcomes, it poses higher safety risks. Factors influencing therapy choice include drug efficacy and safety, neurological disability,



clinical and radiologic disease activity, comorbidities, and patient preferences, including family planning. Comprehensive knowledge of disease-modifying treatment mechanisms and monitoring protocols is crucial to mitigate associated risks.

KEY WORDS:

disease-modifying treatments, multiple sclerosis, personalised medicine, prognostic factors, risk management

vrodegenerativni proces sta sicer prisotna že vse od pričetka MS, le da je sprva pogostejše v ospredju vnetni proces. Tako bolezen običajno sprva poteka z zagoni in izboljšanji (recidivno remitentna MS, RRMS), pri 5–15 % oseb z MS (oMS) pa se že v začetku kaže z napredujočo nevrolško simptomatiko (primarno progresivna ali napredujoča MS, PPMS) (1, 2), pri kateri prevladuje neurodegenerativni proces. Če je ne zdravimo, sčasoma (običajno po 10–20 letih) RRMS preide v sekundarno progresivno ali napredujočo obliko MS (SPMS), ki je posledica kopičenja nepovratnih okvar OŽ (1–4).

V praksi potek MS opredeljujemo tudi z vidika aktivnosti vnetnega procesa (aktivna/neaktivna MS) in prisotnosti napredovanja bolezni (2). Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike, podprte z radiološkimi (prikaz tipičnih lezij z magnetnoresonančno tomografijo (MR)) in laboratorijskimi (prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju) merili, ob skrbni izključitvi morebitnih posnemovalcev bolezni in upoštevanju McDonaldovih meril, nazadnje posodobljenih leta 2017 (5). Prvo zdravilo za zdravljenje MS je bilo odobreno leta 1993 (6), danes pa imamo na voljo več kot 15 učinkovin z različnimi mehanizmi delovanja (4,7). Prihod zdravil je pomembno izboljšal prognozo oMS (8). Cilj zdravljenja je doseganje odsotnosti znakov bolezenskega procesa (*no evidence of disease process*, NEDA). V preteklosti so za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja uporabljali Rio lestvico in njeno prilagojeno različico (9, 10), danes pa se v kliničnih raziskavah uporabljajo merila NEDA. Najpogosteje uporabljeno (tudi v klinični praksi) je merilo NEDA-3, ki odsotnost znakov bolezenskega procesa definira kot odsotnost kliničnih (zagonov in napredovanja invalidnosti) in radioloških (novih/povečanih lezij T2 in z gadolinijem obarvanih T1 lezij) znakov bolezni (1, 11). Ti predstavljajo nadomestne kazalnike vnetnega procesa. Merilo NEDA-4 dodatno vključuje še možgansko atrofijo, ki predstavlja nadomestni kazalnik neurodegenerativnega procesa.

2 TERAPEVTSKI PRISTOP

Koncept zdravljenja MS je v zadnjem desetletju doživel pomemben preporod. S sodobnimi pristopi k zdravljenju želimo čimprej zavreti bolezenski proces in s tem dolgoročno preprečiti (pomembno) naraščanje invalidnosti. V ta namen danes pri zdravljenju recidivne MS (RMS) uporabljamo dva pristopa (1, 7, 8, 12, 13), indukcijski in stopenjski (eskalacijski). Prihod visokoučinkovitih zdravil je skupaj z izboljšano in zgodnješo diagnostiko prispeval k pomembnemu izboljšanju prognoze oMS (1, 7, 14). Podatki dolgoročnega spremljanja oMS kažejo, da zgodnje zdravljenje, zlasti z uporabo visokoučinkovitih zdravil, upočasnjuje napredovanje bolezni in preprečuje naraščanje invalidnosti (11, 12, 15), zato se v zadnjih letih vse bolj uveljavlja indukcijski pristop k zdravljenju. Uporabljamo ga pri oMS z visoko aktivno MS oz. slabimi prognostičnimi dejavniki, kjer že v začetku uporabimo zdravila visoke učinkovitosti s ciljem čimprejšnjega umirjanja bolezenske aktivnosti. Med kriterije za visoko aktivno MS spadajo število in teža zagonov v zadnjih 1–2 letih, število z gadolinijem obarvanih lezij T1 in novih in/ali povečanih lezij T2 ter neustrezen odziv na vsaj enoletno zdravljenje z zdravilom, ki spreminja potek bolezni (16).

Enotnega mnenja in dokazov, ki bi podpirali indukcijski pristop kot prvo izbiro pri vseh oMS, zaenkrat ni. Med možne razloge spadata dejstva, da visoko učinkovita zdravila nosijo višje tveganje za pojav neželenih učinkov (7, 11), ter da se resnost poteka bolezni pri posameznikih razlikuje (14). Zato je še vedno uveljavljen tudi stopenjski pristop, ki je nekoliko bolj konzervativen in temelji na varnosti. Pri njem izbiramo med zdravili zmerne učinkovitosti, ki pa so relativno dobro prenosljiva in imajo malo varnostnih tveganj. Zdravljenje skrbno spremljamo; v primeru pojava neželenih učinkov ali slabega sodelovanja oMS preidemo na drugo zdravilo iz iste skupine, v primeru neuspešnosti zdravljenja (klinična ali radiološka aktivnost bolezni) pa preidemo na visoko učinkovito zdravilo.

Sodobno zdravljenje oMS torej temelji na dobri opredelitvi posameznikovega poteka bolezni in prognostičnih dejavnikov (preglednica 1) ter natančnem spremljanju, pri čemer morajo odločitve o zdravljenju temeljiti na tehtanju koristi in tveganj zdravljenja (17). Ker gre za doživljenjsko bolezen z marsikdaj nepredvidljivim potekom in brez možnosti ozdravitve, je ključnega pomena aktivno vključevanje oMS v sprejemanje odločitev glede zdravljenja (18).

Preglednica 1: Pomembnejši negativni prognostični dejavniki, ki napovedujejo napredovanje invalidnosti pri osebah z MS (12).

Table 1: Main negative prognostic factors predicting disability progression in people with MS (12).

<i>Demografski in okoljski dejavniki</i>
Nekavkazijska rasa
Starejši
Moški
Debelost (zlasti v otroštvu ali najstništvu)
Kajenje
<i>Klinični dejavniki</i>
Pričetek z motoričnimi ali cerebelarnimi simptomi ali motnjami mokrenja/odvajanja blata
Multifokalni pričetek (sočasna zajetost najmanj 2 funkcionalnih sistemov)
Visoka pojavnost zagonov v prvih 2–5 letih od nastopa bolezni
Kratek čas med zagoni
Nepopolno okrevanje po zagonu
Teža zagonov
Hitro naraščanje invalidnosti v prvih 2–5 letih od nastopa bolezni
Vztrajanje bolezenske aktivnosti kljub zdravljenju z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni
Hiter prehod v sekundarno napredujočo MS
Kognitivna oškodovanost
<i>Biokemični dejavniki</i>
Prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju
Višja raven nevrofilamentov lahkih verig
<i>Nevroradiološki dejavniki</i>
Večje število in volumen lezij T2
Lezije v možganskem deblu ali malih možganih
Hrbtenjačne lezije
Prisotnost T1-hipointenzivnih lezij (»črnih lukenj«)
Kortikalne lezije
Prisotnost z gadolinijem obarvanih lezij
Kronične aktivne lezije
Možganska atrofija (zlasti sive substance)
Aτροφija hrbtenjače

Zaradi staranja populacije in izboljšane prognoze MS danes obravnavamo velik delež starejših oMS. V petem desetletju življenja zaradi slabšanja popravljalnih mehanizmov in kopičenja okvar OŽ v ospredje navadno stopita neurodegenerativni proces in napredovanje MS, ne glede na predhodni potek MS. Sočasno se zaradi staranja poslabša delovanje imunskega sistema (imunosenescenca), ki po-

stane tudi manj odziven na okužbe, kar osebo z MS lahko izpostavi višjemu tveganju, povezanemu s prejetjem DMD. Spremeni se učinkovitost DMD, pogostejša pa so tudi sočasna obolenja, ki lahko prispevajo k invalidnosti. Zdravljenje oMS, starejših od 55 let, je zato potrebno skrbno pretehtati. V primeru večletnega stabilnega stanja (običajno vsaj 5 let) lahko razmišljamo bodisi o uporabi manj učinko-



vitega DMD (deeskalacija) ali prekinitvi terapije, a tudi tu ni enotnega pristopa, odločitve sprejemamo individualno (19).

3 ZDRAVILA, KI SPREMINJAJO POTEK BOLEZNI

Dandanes imamo v svetu na voljo že več kot 15 različnih zdravil, odobrenih za zdravljenje MS, v članku pa se bomo natančneje posvetili učinkovinam, ki so v uporabi v Sloveniji v času pisanja članka. Z DMD lahko zdravimo oMS s klinično izoliranim sindromom (*clinically isolated syndrome*, CIS), RRMS in aktivno potekajočima PPMS in SPMS (preglednica 2) (7, 20).

Glede na način delovanja zdravila delimo v tri skupine (1, 21):

- imunomodulatorna zdravila (interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid);
- imunosupresivna zdravila (dimetilfumarat, modulatorji receptorjev za sfingozin-1-fosfat (S1P) (fingolimod, siponimod, ponesimod), natalizumab, monoklonska protitelesa (mPt) proti CD20 (okrelizumab, ofatumumab));
- imunoobnovitvena zdravila (alemtuzumab, kladribin).

Večina zdravil, ki so bila sprva v uporabi za zdravljenje MS, je spadala bodisi v skupino zdravil, ki imunski sistem modulirajo ali zavirajo, pri čemer je za doseg učinka potrebno neprenehno odmerjanje zdravila. V zadnjem času pa se vse bolj uveljavlja zdravljenje na principu imunske obnove, pri katerem s kratkim obdobjem odmerjanja dosežemo dolgotrajne učinke na imunski sistem in s tem umirjamo

Preglednica 2: Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, glede na terapevtske indikacije; prirejeno po (7).

Table 2: Disease modifying drugs according to therapeutic indications; adapted from (7).

	CIS	Recidivna MS (RMS)		Progresivna MS (PMS)		
		RRMS	SPMS	PPMS		
Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni		visoko/zeelo aktiven potek (zdravila prvega in drugega reda) ^a	pulzno zdravljenje <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab • kladribin • okrelizumab kontinuirana terapija <ul style="list-style-type: none"> • natalizumab i. v./s. c. • ofatumumab • modulatorji receptorjev za S1P (fingolimod, ponesimod) 	z zagoni <ul style="list-style-type: none"> • kladribin • interferon beta 1b s. c. • okrelizumab • ofatumumab • ponesimod • siponimod 	brez zagonov, z MR aktivnostjo <ul style="list-style-type: none"> • siponimod 	s klinično in/ali MR aktivnostjo <ul style="list-style-type: none"> • okrelizumab
	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta 1a i. m. • interferon beta 1a s. c. • interferon beta 1b s. c. 	Blago/zmerno aktiven potek	<ul style="list-style-type: none"> • dimetilfumarat • glatiramer acetat • interferoni^b • teriflunomid 			

Zdravila so navedena po abecednem vrstnem redu in ne po jakosti učinka.

^a Odločitve o vrsti in režimu zdravljenja so odvisne od resnosti in aktivnosti vnetnega procesa, zato so skupaj navedena tako zdravila prvega kot drugega reda.

^b Interferoni: interferon beta 1a i. m., interferon beta 1a s. c., interferon beta 1b s. c., pegiliran interferon beta 1a s. c./i. m.

Legenda: s. c. = subkutano, i. m. = intramuskularno, i. v. = intravensko

vnetno aktivnost (1, 21). Točnega odgovora, kakšen princip je bolje izbrati, zaenkrat še ni, za slednje bodo potrebni podatki dolgoročnega spremljanja oMS. Zdravila se med seboj razlikujejo tudi po uspešnosti zaustavljanja vnetnega procesa, načinu vnosa in profilu neželenih učinkov (preglednica 3) (1, 7, 8, 11, 21).

Zdravljenje pri posamezniku izbiramo individualno, pri čemer v obzir vzamemo demografske, okoljske in klinične značilnosti, trenutno veljavne smernice zdravljenja, pridružena obolenja, načrtovanje družine, breme bolezni, stroške zdravljenja in želje oMS (1, 12, 20).

Nabor zdravil, ki jih imamo na voljo za zdravljenje napredujočih oblik MS, je bistveno ožji. Zdravimo zgolj oMS, pri katerih dokažemo tudi znake aktivnosti vnetnega procesa (zagoni ali radiološka aktivnost bolezni). V zadnjih letih sta bili tako na podlagi kliničnih raziskav odobreni dve učinkovini, okrelizumab za zdravljenje aktivno potekajoče PPMS ter siponimod za zdravljenje aktivno potekajoče SPMS (4, 7, 22). Ne glede na to pa pri osebah s SPMS pomembno vlogo ponovno igra individualiziran pristop, saj pri njih v primeru potrebe uporabljamo tudi vsa ostala zdravila, sicer namenjena zdravljenju RMS (nenamenska uporaba).

Preglednica 3: Mehanizem delovanja, učinkovitost in neželeni učinki zdravil, ki spreminjajo potek bolezni.

Table 3: Mechanism of action, efficacy and side effects of disease modifying drugs.

		Mehanizem delovanja	Odmerjanje	Učinkovitost v kliničnih raziskavah	Učinki na imunski sistem in pomembnejši ostali neželeni učinki
Peroralna zdravila	kladribin	zaviranje adenozin deaminaze; selektivna izpraznitev limfocitov B in T	kumulativni odmerek 3,5 mg/kg v 2 letih: 4–5 dni v 1. in 2. mesecu 1. in 2. leta zdravljenja (skupno največ 20 dni)	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 55–58 % (23)	(želena) limfopenija, okužbe (zlasti herpes zoster)
	dimetilfumarat	pleiotropni učinek	240 mg 2-krat dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 48–53 % (24,25)	(želena) limfopenija, vročinska obilvanja in rdečica, gastrointestinalni neželeni učinki (dispepsija, krči, diareja), povišanje jetrnih encimov, proteinurija, PML
	fingolimod	funkcionalni modulator receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	0,5 mg dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 48–60 % (26, 27)	(želena) limfopenija, okužbe (herpesvirusi, zlasti herpes zoster), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), bradikardija (ob prvem odmerku), motnje srčnega prevajanja, arterijska hipertenzija, povišanje jetrnih encimov, makularni edem, bazalnocelični karcinom, posteriorna reverzibilna encefalopatija; nekoliko slabši odziv na cepljenje



	ponesimod	funkcionalni antagonist receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	20 mg dnevno (po 14-dnevnem titracijskem obdobju)	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s teriflunomidom: 30,5 % (28)	(želena) limfopenija, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, herpesvirusi), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), kožne tumorske spremembe; srčne aritmije (zlasti v primeru obstoječega srčnega obolenja), jetrna okvara, motnja delovanja pljuč, arterijska hipertenzija, makularni edem
	siponimod	funkcionalni modulator receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	1 ali 2 mg (odvisno od genotipa CYP2C9), po 5-dnevnem titracijskem obdobju	znižanje relativnega tveganja za napredovanje invalidnosti, ki vztraja 12 tednov, v primerjavi s placebom: 21 % (29)	(želena) limfopenija, okužbe (herpesvirusi, reaktivacija VZV), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), bazalnocelični karcinom, učinki na srčni prevodni sistem ob prvem odmerjanju; povišanje jetrnih encimov, makularni edem, kožni tumorji, arterijska hipertenzija, zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč; nekoliko slabši odziv na cepljenje
	teriflunomid	zaviranje DHO-DH; zaviranje proliferacije aktiviranih limfocitov	14 mg dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 32-36 % (30)	povišani jetrni encimi, tanjšanje las, periferna nevropatija, gastrointestinalni učinki (navzeja, diareja), levko/limfopenija
Injekcijska zdravila	glatiramer acetat	imunomodulatorni in pleiotropni učinki	20 mg s. c. dnevno ali 40 mg s. c. 3-krat tedensko	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 29 % (31)	lokalna vbodna reakcija, lipoatrofija, levkopenija, levkocitoza, trombocitopenija

	interferon beta 1a in 1b (tudi pegilirana oblika)	imunomodulatorni in pleiotropni učinki	odvisno od formulacije, i. m. ali s. c.	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 31–39 % (6, 32, 33)	lokalna vbodna reakcija, gripi podobni simptomi, levkocitoza, levkopenija, trombocitopenija, depresija, motnja delovanja ščitnice
	ofatumumab	monoklonsko protitelo proti CD20	20 mg s. c. v tednih 0, 1 in 2, nato enkrat mesečno s pričetkom v 4. tednu zdravljenja	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s teriflunomidom: 54 % (34)	reakcije, povezane z vbodom, (želena) limfopenija B celic, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, oralni herpes), reaktivacija hepatitisa B
Zdravila za infundiranje	alemtuzumab	monoklonsko protitelo proti CD52	12 mg i. v. 5 dni zaporedoma v prvem letu in 3 dni zaporedoma v drugem letu zdravljenja	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi z IFN beta 1a: 49–69 % (35–37)	infuzijska reakcija, okužbe, oportunistične okužbe, (željena) levkopenija/limfopenija, sekundarna avtoimuna obolenja (ščitnica, ledvica, ITP in ostalo), kardiovaskularna tveganja (miokardni infarkt, disekcije vratnih arterij, pljučna embolija in krvavitve, vaskulitis)
	natalizumab	monoklonsko protitelo proti integrinu $\alpha 4\beta 1$	300 mg i. v. ali s. c. vsake 4 tedne	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 68 % (38)	infuzijska reakcija, preobčutljivost, PML
	okrelizumab	monoklonsko protitelo proti CD20	300 mg i. v. v prvem in tretjem tednu zdravljenja, nato 600 mg i. v. vsakih 6 mesecev	RMS: znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi z IFN beta 1a: 47 % (39) PPMS: znižanje relativnega tveganja za napredovanje invalidnosti, ki vztraja 12 tednov, v primerjavi s placebom: 24 % (40)	infuzijska reakcija, okužbe, (želena) limfopenija B-celic, znižanje serumskih IgG, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, oralni herpes), reaktivacija hepatitisa B, PML; nekoliko slabši odziv na cepljenje

Legenda: ARR = letno število zagonov (annualized relapse rate), CD = označevalec celične pripadnosti CD (cluster of differentiation), CYP2C9 = citokrom P450 2C9, DHO-DH = dihidroorotat dehidrogenaza, DNA = deoksiribonukleinska kislina, IFN = interferon, ITP = idiopatska trombocitopenična purpura, IgG = imunoglobulin G, i. m. = intramuskularno, i. v. = intravensko, PML = progresivna multifokalna levkoencefalopatija, s. c. = subkutano, S1P = sfingozin-1-fosfat (sphingosine-1-phosphate), VZV = virus varičele zoster

4 OBVLADOVANJE TVEGANJ

Poleg visoke zmožnosti zaustavljanja vnetnega procesa in napredovanja bolezni sodobna visokoučinkovita DMD spremlja tudi večja možnost zapletov in neželenih učinkov zdravljenja. Zato je za čimboljše obvladovanje tveganj pomembno dobro poznavanje mehanizma delovanja zdravil, uveljavljeni pa so tudi dobro definirani protokoli priprave oMS na zdravljenje in kasnejše spremljanje, ki pa se razlikujejo glede na posamezno učinkovino (7, 8, 11, 16, 41).

4.1 PRIPRAVA NA ZDRAVLJENJE

V okviru izhodiščnih laboratorijskih preiskav običajno pridobimo podatke o kompletni krvni sliki, jetrni in ledvični funkciji, dodatno pa z ozirom na učinkovino pridobimo še podatek o nivojih serumskih imunoglobulinov, opravimo presejanje na kronične okužbe (*Mycobacterium tuberculosis*, HIV, hepatitis B, hepatitis C) ali opravimo test nosečnosti. Pridobiti je potrebno nedaven MR posnetek glave in podatke o cepilnem statusu. Po potrebi opravimo tudi dodatna cepljenja (zlasti cepljenje proti virusu varičele zoster, v kolikor še niso preboleli noric).

4.2 OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV OB VNOSU

Zdravila, ki se vnašajo v obliki injekcij (interferoni, glatiramer acetat, ofatumumab), lahko povzročijo lokalno vbodno reakcijo in blage simptome, podobne gripi, ki jih lajšamo z antipiretikom. Modulatorji receptorjev za S1P ob prvem vnosu vplivajo na srčni prevodni sistem, zato je potrebna posebna previdnost pri izbiri in kliničnem pregledu oMS, pri fingolimodu pa je potrebno tudi nekajurno spremljanje (11). Ob vnosu alemtuzumaba ali okrelizumaba lahko pride do infuzijske reakcije. Ta nastopi kot posledica njenega mehanizma delovanja, ki preko obsežne aktivacije levkocitov privede do močnega sproščanja vnetnih citokinov (11, 16). To imenujemo sindrom sproščanja citokinov in obsega vse od blagih simptomov (utrujenost, glavobol, slabost, slabo počutje, mrzlica, povišana temperatura, izpuščaji, bolečine v mišicah) do težjih zapletov (padec krvnega tlaka, motnje srčnega ritma). Preprečujemo ga s premedikacijo z metilprednizolonom, antihistaminikom in antipiretikom (11, 16, 41, 42). V obdobjih imunodeplecije in zgodnje repopulacije imunskih celic, ki sta del mehan-

izma delovanja imunoobnovitvenih oblik zdravil, obstaja tveganje za reaktivacijo herpetičnih okužb ali pojav oportunističnih okužb (listerioza) (11). Imunoobnovitvena zdravila sicer različno vplivajo na imunski sistem, sestavljen iz prirojene in pridobljene imunosti, zato so tudi z njimi povezana tveganja in ukrepi različni. Tveganje za okužbo z listerijo je prisotno pri zdravljenju z alemtuzumabom, ki neselektivno deluje na imunski sistem, preprečujemo pa jo bodisi z ustrezno dieto ali medikamentozno profilakso (trimetoprim/sulfametoksazol) najmanj dva tedna pred, med in še vsaj mesec dni po infuziji zdravila (41). Prav tako je pri vseh oMS, zdravljenih z alemtuzumabom, potrebno preprečevanje okužbe ali reaktivacije herpes virusa z aciklovirjem že med zdravljenjem in še najmanj mesec dni po infuziji zdravila (41), medtem ko je pri zdravljenju s kladribinom to svetovano le v primeru pojava limfopenije tretje ali četrte stopnje (7).

4.3 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Z rednimi kliničnimi pregledi, laboratorijskimi preiskavami in obdobjnimi MR slikanji tekom zdravljenja preverjamo uspešnost zdravljenja ter iščemo morebitne neželene učinke. Posebno pozornost namenjamo pojavu pogostejših, resnih ali oportunističnih okužb, sekundarnih avtoimunih ter malignih obolenj (11). Zelo pogost neželen učinek zdravljenja z alemtuzumabom je pojav sekundarnih avtoimunih obolenj, od katerih so najpogostejše pojavijo motnje delovanja ščitnice (35 %), redkeje pa se pojavljajo idiopatska trombocitopenična purpura (2 %) in druge citopenije ter ledvična obolenja (0,3 %) (11, 16). Dodaten problem predstavlja možnost kardiovaskularnih zapletov in drugih resnih neželenih učinkov (11, 16), zaradi česar se danes alemtuzumab redko uporablja.

Limfopenija je zaradi mehanizma delovanja IMZ zelo pogost in pričakovan učinek zdravljenja, vendar lahko v primerih, ko vztraja dalj časa, pomembno poviša tveganje za okužbe, zlasti z oportunističnimi povzročitelji (43). Pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), oportunistične okužbe z virusom John Cunningham (JCV), nastopi kot redek in resen zaplet nekaterih stanj in zdravljenj, ki oslabijo imunski sistem, med drugimi tudi zdravljenja z natalizumabom (11, 16). PML je bila sicer opisana tudi pri posameznih oMS, zdravljenih z dimetilfumaratom (v povezavi z dalj časa trajajočo limfopenijo), fingolimodom in okrelizumabom (43). Dejavniki tveganja za pojav PML ob zdravljenju z natalizumabom so prisotnost protiteles proti JCV, trajanje zdravljenja z natalizumabom (zlasti daljše od dveh let) in uporaba imunosupresivov pred pričetkom zdravljenja. Z določitvijo

koncentracije protiteles proti JCV (JCV-indeks) lahko izračunamo tveganje za PML pri posamezniku. Tveganje za PML zmanjšujemo s skrbno izbiro oMS, natančno izdelanim protokolom sledenja, ki temelji na sledenju JCV-indeksa in rednih usmerjenih MR preiskavah, ter s podaljšanim intervalom odmerjanja (na 6 tednov) (11, 16, 41).

4.4 CEPLJENJE

Nalezljive bolezni lahko poslabšajo zdravstveno stanje oMS, zato cepljenje predstavlja pomemben del obvladovanja tveganj. Vsem oMS se priporoča, da imajo opravljena vsa osnovna cepljenja, dodatno pa je smiselno cepljenje proti pogostim sezonskim obolenjem, kot sta gripa in novi koronavirus. Cepljenje je varno in ne poslabša poteka MS, zaradi različnega vpliva DMD na imunski sistem pa se pri-

poročila glede časa cepljenja nekoliko razlikujejo glede na vrsto cepiva (preglednica 4) (44). Cepljenje z inaktiviranimi/neživimi cepivi, med katere spada tudi cepljenje proti novi koronavirusni okužbi, je možno kadarkoli ne glede na vrsto DMD, optimalno pa je cepljenje najmanj 2 tedna pred pričetkom zdravljenja. Cepljenje z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi je pri večini DMD potrebno opraviti najmanj 4 tedne pred pričetkom zdravljenja ter je kontraindicirano tekom zdravljenja in večinoma tudi po zaključku zdravljenja, dokler trajajo učinki DMD na imunski sistem (preglednica 4). Upoštevati je potrebno tudi dejstvo, da lahko nekatera DMD (zlasti modulatorji receptorjev za S1P in mPt proti CD20, pa tudi imunoobnovitvena zdravila) v času zdravljenja oslabijo imunski odgovor na cepljenje. V primeru zdravljenja z okrelizumabom lahko ta učinek poskusimo omiliti s cepljenjem najmanj 3 mesece po zadnjem

Preglednica 4: Priporočila glede cepljenja glede na DMD, vrsto cepiva in čas cepljenja; prirejeno po (44).

Table 4: Vaccination recommendations according to DMD, type of vaccine and time of vaccination; adapted from (44).

Učinkovina	Cepljenje pred pričetkom zdravljenja	Cepljenje med zdravljenjem	Cepljenje po prekinitvi zdravljenja
Interferon beta / glatiramer acetat	ni omejitev	ni omejitev	ni omejitev
Teriflunomid	ni omejitev ^a	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	3,5 meseca do 2 leti ali z uporabo protokola hitrega izplavljanja ^c
Dimetilfumarat	ni omejitev ^a	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	brez omejitev za inaktivirana cepiva ali v odsotnosti limfopenije ^b
Fingolimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	> 2 meseca ^b
Ponesimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	2 tedna ^b
Siponimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	4 tedne ^b
Alemtuzumab	6 tednov pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	po obnovitvi števila limfocitov (običajno 12 mesecev) ^b
Natalizumab	4 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	> 3 mesece ^b
Ofatumumab	4 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	po obnovitvi limfocitov B (običajno 40 tednov) ^b
Okrelizumab	4-6 tedne pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	po obnovitvi limfocitov B (> 18 mesecev) ^b
Kladribin	4-6 tednov pred uvedbo zdravljenja ^b	kontraindicirano za živa in živa oslabljena cepiva	po obnovitvi števila limfocitov (30–90 tednov od zadnjega odmerjanja) ^b

^a Optimalno najmanj 2 tedna pred pričetkom zdravljenja.

^b Velja za živa in živa oslabljena cepiva

^c 1,5 meseca po znižanju plazemske koncentracije zdravila pod 0,02 mg/L



odmerjanju in ne kasneje kot 4–6 tednov pred naslednjim odmerjanjem (44).

5 SIMPTOMATSKA TERAPIJA

MS spremljajo številni simptomi, ki nastopijo kot posledica okvare živčevja. Med pogoste spremljajoče simptome spadajo spastičnost, bolečina, utrudljivost, motnje hoje, razpoloženja, kognitivnih funkcij, spanja ter motnje odvajanja vode in blata (1, 8). Simptome lajšamo s kombinacijo farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov. Zdravila, ki jih pri tem uporabljamo, večinoma niso specifična za MS in izhajajo iz številnih terapevtskih področij. Pogosto so v uporabi antiholinergiki, antidepresivi, zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine in mišični relaksanti. Doslej sta bili za simptomatsko zdravljenje MS odobreni le dve učinkovini, nabiksimol za spastičnost in fampridin za motnje hoje (1), od česar je trenutno v Sloveniji na voljo le fampridin. Običajno pa je za uspešno lajšanje simptomov MS pomemben celosten pristop, ki vključuje tudi rehabilitacijske ukrepe. Za dobro obvladovanje simptomov je ključno tudi poznavanje in izogibanje dejavnikom, ki simptome poslabšajo. Eden takih je Uthoffov fenomen (prehodno poslabšanje znanih simptomov v toplem okolju, ki nastopi zaradi nižje hitrosti prevajanja signalov po živčevju).

Spastičnost se pojavlja pri več kot 80 % oMS in se kaže kot zvišanje mišičnega tonusa, ki ga lahko spremljajo krči in bolečine. Poleg zdravljenja s peroralnimi zdravili, od katerih najpogosteje uporabljamo baklofen, tizanidin in benzodiazepine, obstajata tudi možnosti zdravljenja z botulin toksinom ali baklofensko črpalko, nepogrešljiva pa je tudi fizioterapevtska obravnava. Utrudljivost je simptom, ki najbolj ovira oMS in lahko vodi v izgubo zaposlitve in slabšo kvaliteto življenja. Vzroki zanj so kompleksni, lahko se pojavi kot direktna posledica MS ali pa zaradi sočasnih motenj razpoloženja, spanja, obolenj ščitnice ali neželenih učinkov zdravil. Zdravljenje z zdravili (amantadin, modafinil) običajno ne zadošča za omilitev težav, pomembni so tudi vedenjsko-kognitivni ukrepi, redna (aerobna) vadba in tehnike sproščanja. Zelo pogoste so tudi motnje mokrenja, ki se lahko kažejo bodisi v obliki hitrih in pogostih pozivov k mokrenju ter inkontinenco kot posledica prekomerne aktivnosti sečnega mehurja ali v obliki nezmožnosti odvajanja urina. Slednje rešujemo z učenjem intermitentne čiste samokateterizacije, prekomerno aktivnost pa lajšamo farma-

kološko (oksibutinin, tolterodin, mirabegron, botulin toksin) (8).

V zadnjih letih tudi na področju simptomatskega zdravljenja MS narašča priljubljenost kanabinoidov, predvsem zaradi njihovega protivnetnega delovanja. Zaradi genetskih razlik v kanabinoidnih receptorjih in presnovnih encimih pri posameznikih pa je njihovo delovanje precej variabilno, uporabo pa omejujejo tudi možni neželeni učinki (45). Tako je na podlagi nedavnega Cochranovega pregleda podatkov zaenkrat možno zaključiti le, da pri oMS v primerjavi s placebo nabiksimol verjetno kratkoročno zniža spastičnost, medtem ko zanesljivih podatkov o vplivu kanabinoidov na konično nevropatsko bolečino ali kakovost življenja ni (46). Podrobnejši opis zdravljenja preostalih simptomov presega vsebino prispevka.

6 ZDRAVLJENJE PRIDRUŽENIH BOLEZNI

Pri oMS se pogosteje pojavljajo depresija, anksioznost, možgansko- in srčnožilna obolenja ter nekatere avtoimune bolezni, kot so sladkorna bolezen, motnje delovanja ščitnice in kronična vnetna črevesna bolezen. Pridružene bolezni lahko vplivajo na klinično sliko MS ter igrajo pomembno vlogo pri izbiri zdravil, bolnikovem sodelovanju in izidu zdravljenja (47). Znano je, da življenjski slog (kajenje, prekomerna telesna masa, pomanjkanje gibanja) in pridružena obolenja (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kronična obstruktivna pljučna bolezen) zvišujejo tveganje za napredovanje bolezni in posledično invalidnost (1, 8, 47). Depresija (37–45 %) in anksioznost (16,5–35,6 %) sta najpogostejši psihiatrični komorbidnosti oMS (8), ki se pogosto prepletata s kognitivnim upadom. Ta je zelo pogost (70 %), a marsikdaj skrit in neprepoznan simptom MS (48, 49). Vzrok za pojav razpoloženskih motenj in kognitivnega upada pri oMS so večplastni, saj nanje vplivajo tako biološki (genetika, ženski spol, utrudljivost) kot psihosocialni dejavniki, odziv na stres, povezan s kronično boleznijo, pa tudi sam bolezenski proces (možganske lezije in atrofija, motnje delovanja možganskih povezav) (8, 48). Kognitivne motnje pri oMS lahko najdemo že na samem pričetku bolezni, stopnjujejo pa se s trajanjem bolezni in starostjo, medtem ko zaščitno vlogo igra kognitivna rezerva (rezerva, ki si jo možgani ustvarijo preko mentalnih aktivnosti) (48, 49). Ustrezno prepoznavanje in zdravljenje pridruženih obolenj ter zdrav življenjski slog izboljšujejo izid zdravljenja in kakovost življenja oMS (8).

7 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE V NOSEČNOSTI

Med nosečnostjo je verjetnost remisije zvečana, zlasti v zadnjem trimestru, a se tveganje za zagon pomembno poviša že v prvem trimestru po porodu. V preteklosti so zaradi običajno ugodnega vpliva hormonskih sprememb na bolezensko aktivnost med nosečnostjo in pomanjkanja podatkov o morebitnem škodljivem vplivu DMD na plod zdravljenje pred zanositvijo odložili ali prekinili.

Vseeno pa zgolj nosečnost pogosto ne zadošča za dobro kontrolo bolezenske aktivnosti. Med dejavnike, ki vplivajo

na tveganje za zagon med in po zaključku nosečnosti spadajo število zagonov pred in med nosečnostjo, stopnja nevrološke prizadetosti in učinkovina, s katero je bolnica zdravljena (50). Nekatera zdravila (natalizumab, fingolimod) lahko namreč zaradi mehanizma delovanja ob prekinitvi zdravljenja povzročijo povišanje vnetne aktivnosti, kar se kaže kot nove lezije in/ali zagon bolezni, določena zdravila pa so zaradi možnega teratogenega učinka ali delovanja na plod tekom nosečnosti in dojenja kontraindicirana (50, 51). Ker pa je v zadnjem obdobju večinski delež (80 %) bolnic z zgodnjo MS zdravljen in se približno polovica nosečnosti zgodi nenačrtovano (50), pa imamo danes na voljo tudi podatke dolgoročnega spremljanja poteka nosečnosti in njenih izidih pri zdravljenih bolnicah, na podlagi

Preglednica 5: Priporočila za uporabo DMD pred nosečnostjo, v času nosečnosti in po porodu.

Table 5: Recommendations for the use of DMD before pregnancy, during pregnancy and postpartum.

Učinkovina	Kontracepcija	Opustitev zdravljenja pred nosečnostjo	Uporaba v nosečnosti	Dojenje
Interferoni beta	ni potrebna	ni potrebna	da ^a	da
Glatiramer acetat	ni potrebna	ni potrebna	da ^a	da
Teriflunomid	da	postopek pospešenega izplavljanja, dokler plazemska koncentracija ni nižja od 0,02 mg/L	ne	ne
Dimetilfumarat	ni potrebna	ni potrebna ^b	ne	ne
Fingolimod	da	2 meseca	ne	ne
Ponesimod	da	10 dni	ne	ne
Siponimod	da	7 dni	ne	ne
Natalizumab	da	0–1 mesec	ne ^c	ne ^d
Alemtuzumab	da	4 mesece	ne	ne (≤ 4 mesece po zadnji infuziji)
Okrelizumab	da	6–12 mesecev ^e	ne	ne (≤ 6 mesecev po zadnji infuziji)
Ofatumumab	da	6 mesecev	ne	ne ^f
Kladribin	da ^g	6 mesecev	ne	da ^h

^a Če koristi zdravljenja presegajo tveganje

^b Zdravljenje z dimetilfumaratom opustimo ob potrditvi nosečnosti

^c V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko natalizumab ob privolitvi bolnice uporablja do 32.–34. tedna nosečnosti

^d V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko natalizumab ob privolitvi bolnice uporablja v času dojenja

^e V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko nosečnost načrtuje že 3–4 mesece po zadnji infuziji okrelizumaba

^f V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko ofatumumab ob privolitvi bolnice uporablja v času dojenja

^g Moški in ženske v rodni dobi naj še 6 mesecev od zadnjega odmerjanja kladribina uporabljajo učinkovito kontracepcijo

^h Dojenje je kontraindicirano še teden dni od zadnjega odmerjanja kladribina



ALI STE VEDELI?

- Stopenjski in indukcijski pristop se razlikujeta glede na učinkovitost in varnost uporabljenih zdravil.
- Dolgoročno spremljanje oMS nam daje pomembne podatke o učinkovitosti in prenosljivosti zdravil v klinični praksi, farmakoeconomijskih kazalnikih in s strani bolnika poročanih izidov (kakovost življenja, zadovoljstvo z zdravljenjem).
- Povprečna starost oMS narašča, zahvaljujoč podaljševanju življenjske dobe in učinkovitemu zdravljenju, skladno s tem pa tudi pri njih narašča delež spremljajočih obolenj. Na klinično sliko lahko marsikdaj vpliva tudi polipragmazija.
- Multipla skleroza ne vpliva na plodnost ali rodnost oseb z MS. Večina oMS v rodni dobi prejema DMD, zato je načrtovanje družine pomemben dejavnik pri izbiri in načrtovanju zdravljenja.

katerih temeljijo sodobna priporočila o obravnavi nosečnic in doječih mater (50, 51). O načrtovanju družine je potrebno spregovoriti že čimprej ob sami postavitvi diagnoze in ga upoštevati pri izbiri zdravljenja (20, 51). Nosečnost načeloma načrtujemo v obdobju, ko je bolezen stabilna najmanj leto dni (51), od vrste zdravljenja pa je odvisno, ali bolnica prejema zdravilo tudi tekom nosečnosti ali dojenja (preglednica 5) (16, 50, 51). Bolezenska aktivnost in ocena tveganja za ponovne zagone ali napredovanje bolezni narokujeta tudi odločitve glede časovnice nadaljevanja zdravljenja po porodu (50, 51).

8 SKLEP

Izboljšano razumevanje patološkega procesa in poteka MS je prispevalo k prihodu številnih novih in učinkovitih DMD, ki omogočajo izredno dober nadzor nad kliničnimi zagoni in žariščno vnetno aktivnostjo. Spremenil se je tudi pristop k zdravljenju, saj danes oMS zdravimo zgodaj in s čim učinkovitejšo terapijo, ki jo prilagajamo potrebam posameznika. Izbiramo med dvema pristopoma k zdravljenju, eskalacijskim, ki temelji na visoki učinkovitosti in večjim tveganjem za neželene učinke, ter stopenjskim, ki temelji na zmerni učinkovitosti in večji varnosti. Enotnega pristopa k zdravljenju ni, saj iz trenutno razpoložljivih podatkov iz literature ni jasno, kateri pristop je superioren. Izbira zdra-

vljenja je zato prilagojena posamezni oMS in temelji na vzajemnem sprejemanju odločitev bolnika in zdravnika.

9 LITERATURA

1. Dobson R, Giovannoni G. *Multiple sclerosis – a review*. Vol. 26, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819> PMID: 30300457
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions*. 2014;1–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
3. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights*. Vol. 97, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 378–88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012323> PMID: 34088878
4. Hauser SL, Cree BAC. *Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049> PMID: 32682869
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. *Position Paper Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria*. *Lancet Neurology*, The. 2018;17(February):162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
6. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.655> PMID: 8469318
7. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper)*. Vol. 14, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2021. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648> PMID: 34422112
8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. *Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 765–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858> PMID: 33620411
9. Río J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Castelló J, Auger C, et al. *Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients*. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1602–8. <https://doi.org/10.1177/1352458514527863> PMID: 24622350
10. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. *Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis*. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605–12. <https://doi.org/10.1177/1352458512460605> PMID: 23012253
11. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. *Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment*. Vol. 12, *Therapeutic Advances in*

- Neurological Disorders. SAGE Publications Ltd; 2019. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
12. Filippi M, Amato MP, Centonze D, Gallo P, Gasperini C, Inglese M, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *J Neurol*. 2022 Oct 1;269(10):5382–94. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11193-w> PMID: 35608658
 13. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Vol. 26, *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 1045–63. <https://doi.org/10.1177/1352458520924595> PMID: 32530366
 14. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: Changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. Vol. 143, *Brain*. Oxford University Press; 2020. p. 2637–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa145> PMID: 32710096
 15. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Vol. 18, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 973–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30151-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30151-6) PMID: 31375366
 16. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. Vol. 19, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 753–73. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9> PMID: 35378683
 17. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 287–300. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8> PMID: 30940920
 18. Solari A, Tallantyre EC, Ubbink DUBbink DT. Shared decision-making in patients with multiple sclerosis [Internet].
 19. Macaron G, Larochelle C, Arbour N, Galmard M, Girard JM, Prat A, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023;14(July):1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1197212>
 20. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2018 Feb 1;24(2):96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
 21. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: A new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233–43. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000561> PMID: 29634596
 22. Thompson A, Ciccarelli O. Towards treating progressive multiple sclerosis. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 589–90. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00421-4> PMID: 33024328
 23. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(5):416–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533> PMID: 20089960
 24. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(12):1098–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287> PMID: 22992073
 25. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(12):1087–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328> PMID: 22992072
 26. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2010 Feb 4 [cited 2019 Jul 26];362(5):387–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
 27. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):545–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3) PMID: 24685276
 28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May;78(5):558–67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405> PMID: 33779698
 29. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar;391(10127):1263–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6) PMID: 29576505
 30. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(14):1293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656> PMID: 21991951
 31. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1268> PMID: 7617181
 32. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7) PMID: 24794721
 33. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304> PMID: 8602746
 34. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Aug 6 [cited 2022 Jan 12];383(6):546–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246> PMID: 32757523
 35. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early



- multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008 Oct;359(17):1786–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670> PMID: 18946064
36. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov;380(9856):1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1) PMID: 23122650
 37. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov;380(9856):1819–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3) PMID: 23122652
 38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar;354(9):899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397> PMID: 16510744
 39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan;376(3):221–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277> PMID: 28002679
 40. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan;376(3):209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468> PMID: 28002688
 41. Savsek L. Zdravljenje multiple skleroze z monoklonskimi protitelesi: obvladovanje tveganj. Zbornik prispevkov Srečanje z multiplo sklerozo 5 Medicinski razgledi. 2021 Sep;Suppl 2:5–10.
 42. Šega-Jazbec S, Barun B, Horvat Ledinek A, Fabekovac V, Krbot Skorić M, Habek M. Management of infusion related reactions associated with alemtuzumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:151–3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.019> PMID: 29055450
 43. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. Lymphocyte counts and multiple sclerosis therapeutics: Between mechanisms of action and treatment-limiting side effects. *Cells.* 2021;10(11). <https://doi.org/10.3390/cells10113177> PMID: 34831400
 44. Otero-Romero S, Lebrun-Fréney C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Multiple Sclerosis Journal.* 2023;904–25. <https://doi.org/10.1177/13524585231168043> PMID: 37293841
 45. Nouh RA, Kamal A, Abdelnaser A. Cannabinoids and Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Therapeutic Potentials and Safety Concerns. *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1–18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>
 46. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May;5(5):CD013444. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2> PMID: 35510826
 47. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. Vol. 11, *Frontiers in Neurology.* Frontiers Media S.A.; 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00851>
 48. Schreiner TG, Mihoc I, Grigore E, Schreiner OD. Risk Factors for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Patients. 2024;77–87.
 49. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol [Internet].* 2020;19(10):860–71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5) PMID: 32949546
 50. Villaverde-González R. Updated Perspectives on the Challenges of Managing Multiple Sclerosis During Pregnancy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2022 Jan;Volume 12:1–21. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s203406>
 51. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Multiple Sclerosis Journal.* SAGE Publications Ltd; 2022. <https://doi.org/10.1177/13524585221129472> PMID: 36317497