

OSUVREMENJENE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROIMUNOLOGIJU I NEUROGENETIKU

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2}, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ¹, IRIS ZAVOREO¹, MARIJANA LISAK^{1,2},
SILVA SOLDO BUTKOVIĆ^{3,4}, MARINA TITLIĆ⁵, MERI MATIJACA⁵, INES LAZIBAT^{3,6}, DAVOR
JANČULJAK^{3,4}, MARIO HABEK^{7,8}, MARIJA BOŠNJAK PAŠIĆ^{3,7}, IVANA ZADRO^{7,8}, INGRID ŠKARPA
PRPIĆ⁹, IVANA HUSTIĆ¹, NEVENA GRBIĆ¹, IVANA KOBASIĆ¹, TEA MIROŠEVIĆ ZUBONJA⁴,
ANITA MARČINKO¹⁰, ANTON VLADIĆ^{3,10}, DOLORES JANKO LABINEC¹¹, TIHANA GRŽINČIĆ¹²,
BISERKA KOVAČ¹³, ANKA ALEKSIĆ SHIHABI¹⁴ i VIDA DEMARIN¹⁵

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijek, Medicinski fakultet, Osijek, ⁴Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek, ⁵Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, ⁶Klinička bolnica Dubrava, Klinika za neurologiju, Zagreb, ⁷Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, ⁸Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ⁹Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurologiju, Rijeka, ¹⁰Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju Zagreb, ¹¹Opća bolnica Pula, Odjel neurologije, Pula, ¹²Opća bolnica Bjelovar, Odjel neurologije, Bjelovar, ¹³Opća bolnica Vukovar, Odjel neurologije, Vukovar, ¹⁴Opća bolnica Šibenik, Odjel neurologije, Šibenik i ¹⁵Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Multipla skleroza (MS) je bolest središnjeg živčanog sustava koja se prezentira brojnim simptomima iz različitih funkcijskih cjelina toga sustava. Kako se posljednjih godina povećao broj dostupnih lijekova, ukazuje se potreba trajne provjere saznanja o dijagnostici i liječenju ove bolesti putem medicine temeljene na dokazima. Time se nameće i potreba kontinuiranog obnavljanja nacionalnih i međunarodnih smjernica, u našem slučaju, na razini regionalnih smjernica Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl.ECTRIMS, *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) i Europske neurološke akademije (engl. EAN, *European Academy of Neurology*) s ciljem omogućavanja najbolje medicinske terapije za svakog bolesnika, koja je temeljena na individualiziranom pristupu. Temelji novih smjernica su nedavno ažurirane EAN-ove preporuke za razvoj smjernica, koje su rezultat iscrpnog istraživanja literature do prosinca 2016. godine. S obzirom na rizik od sistemske pogreške, kvaliteta dokaza za svaki ishod bila je stupnjevana u četiri kategorije kako slijedi: vrlo visoka, visoka, niska i vrlo niska. S obzirom na kvalitetu dokaza te omjera rizika i dobrobiti preporukama je pridružena snažna i slaba jačina. Pozornost istraživanja bila je usmjerena na nekoliko najvažnijih pitanja, koja su obuhvaćala uspješnost liječenja, odgovor na primijenjenu terapiju, strategiju za prepoznavanje odgovarajućeg odgovora i sigurnost, te terapijsku strategiju liječenja multiple skleroze u trudnoći. Smjernicama su obuhvaćeni svi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, a koji su odobreni od strane Europske agencije za lijekove (engl. EMA, *European Medicine Agency*). U posebne skupine raspoređeni su bolesnici s klinički izoliranim sindromom koji ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije za klinički definitivnu MS, dok su bolesnici s dokazanom MS podijeljeni s obzirom na različite kliničke podtipove MS-a sukladno važećim dijagnostičkim smjernicama.

Ključne riječi: multipla skleroza, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, smjernice

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Zavod za neuroimunologiju i neurogenetiku
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com; vanjakes@net.hr

UVOD

Multipla skleroza (MS) je bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) karakterizirana upalom, demijelinizacijom i postupnim degenerativnim promjenama uz prisutnu atrofiju mozga u kasnijim fazama bolesti. Kako se posljednjih godina povećao broj dostupnih lijekova za liječenje MS-a, ukazuje se potreba trajne procjene saznanja o dijagnostici i liječenju koja počiva na medicini temeljenoj na dokazima. Time se nameće i potreba kontinuiranog obnavljanja nacionalnih i međunarodnih smjernica na razini regionalnih smjernica Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl. *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis*,ECTRIMS) i Europske neurološke akademije (engl. *European Academy of Neurology*, EAN), s ciljem omogućavanja najbolje medicinske terapije za svakog bolesnika, koja se temelji na individualiziranom pristupu (1,2). Prema procjenama, u Europi je više od 700 000 oboljelih te više od 2,5 milijuna u cijelom svijetu (3). Najčešće se javlja u razdoblju između 20. i 40. godine života, 2-3 puta češće u osoba ženskog spola. Najčešći je uzrok netraumatske invalidnosti u mlađoj odrasloj populaciji (4). Oko 85 % do 90 % bolesnika početno ima relapsno-remitentni tijek bolesti karakteriziran relapsima i remisijama, dok više od pola neliječenih bolesnika nakon dva desetljeća trajanja bolesti doživi progresiju bolesti u smislu postupnog pogoršanja neovisnog o akutnim atakama (5). U oko 10 % do 15 % bolesnika bolest se početno javlja u primarno progresivnom obliku (6).

Terapijske strategije liječenja MS-a imaju za cilj redukciju rizika od relapsa i potencijalne progresije onesposobljenosti. Trenutno se u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom primjenjuje 12 lijekova koji modificiraju tijek bolesti (7). Veliki broj lijekova pruža nove mogućnosti i korak prema cilju individualiziranog liječenja, ali uz ograničenja koja proizlaze iz njihovih različitih mehanizama djelovanja te rizika njihove primjene (8). Revizija smjernica potrebna je između ostalog i zbog toga što su velike kliničke studije pokazale da je terapiju potrebno započeti već u fazi klinički izoliranog sindroma, ali ju često nije moguće primijeniti zbog ograničenja koja proizlaze iz dosadašnjih kriterija za primjenu terapije u multiploj sklerozi te ograničavajućih čimbenika kao što su cijena i sigurnost pojedinog lijeka (9). Za sada nije moguća klasifikacija bolesnika prema riziku za progresiju bolesti, što bi olakšalo i odabir same terapije (10).

I. UČINKOVITOST TERAPIJE KOJA MODIFICIRA TIJEK BOLESTI

1. Liječenje bolesnika s CIS-om (neovisno o tome ispunjavaju li kriterije za definitivnu MS)

Placebom kontrolirane studije ispitivale su djelovanje interferona, glatiramer acetata i teriflunomida u bolesnika s CIS-om.

Sva ispitivanja uključivala su sudionike koji prethodno nisu dobili nikakvu terapiju koja modificira tijek bolesti te su imali bazni EDSS rezultat (*Expanded Disability Status Scale*) u rasponu od 1 do 1,67 (prosječno 1,42). Uzorci osnovnih studija kretali su se između 383 i 618 sudionika (prosječno 483), s vremenom praćenja koje se kretalo između 104 i 156 tjedana (prosječno 125 tjedana).

Tri studije na ukupno 1368 ispitanika (11-13) uspoređivale su interferon s placebo. Tijekom 2 godine praćenja dvije studije pokazale su s visokom kvalitetom dokaza dulje vrijeme do konverzije u klinički definitivnu MS (CDMS) (omjer ugroženosti (*hazard ratio*, HR) 0,49, 95 % interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) 0,38-0,64). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazale su reducirani broj sudionika koji su se konvertirali u CDMS (relativni rizik (RR) 0,71, 95 % CI 0,61-0,82), viši, ali ne značajan, rizik diskontinuacije terapije iz bilo kojeg razloga u skupini koja je dobivala interferon (RR 1,11, 95 % CI 0,80-1,54). S niskom kvalitetom dokaza skupina na interferonu pokazala je viši rizik diskontinuacije zbog nuspojava (RR 2,17, 95 % CI 0,16-28,82). Pokazana je i dobit u smislu broja bolesnika koji nisu imali nove ili uvećane postojeće T2 lezije i lezije koje se imbibiraju gadolinijem (GAD). U nastavcima osnovnih studija bolesnici koji su bili na placebo primali su interferon. Skupina koja je od početka primala interferon pokazala je tijekom trogodišnjeg praćenja dulje vrijeme potrebno za konverziju u CDMS u odnosu na skupinu koja je dobila interferon tek u produžetku studije te je ta razlika ostala postojana i nakon 5, 8 i 11 godina praćenja (14-17).

Samo je jedna dostupna studija umjerene kvalitete u kojoj se uspoređuje glatiramer acetat s placebo provedena na 481 ispitaniku s CIS-om čiji rezultati tijekom 3 godine praćenja pokazuju odgođenu konverziju u CDMS (omjer ugroženosti (*hazard ratio*, HR) 0,55, 95 % CI 0,40-0,76), s većim brojem diskontinuacije terapije iz bilo kojeg razloga u skupini koja je primala glatiramer acetat (RR 1,66, 95 % CI 1,02-2,69) i zbog pojave nuspojava (RR 3,43, 95 % CI 1,14-10,26). Prema ekstenziji te studije tijekom 5 godina praćenja postojao je povoljan učinak ranog liječenja glatiramer acetatom na vrijeme do konverzije u CDMS, broj GAD lezija, broj novih ili uvećanih postojećih T2 lezi-

ja, i promjenu volumena mozga te nije bilo statistički značajne razlike u pojavi nuspojava (18,19).

Jedna placebo kontrolirana studija niske kvalitete s teriflunomidom na 413 ispitanika s CIS-om tijekom 2 godine pokazala je odgođenu konverziju u CDMS (HR 0,57, 95 % CI 0,38-0,87) i smanjeni broj sudionika koji su prešli u CDMS (RR 0,64, 95 % CI 0,44-0,92). MRI rezultati pokazali su smanjeni broj GAD lezija (prosječna razlika - *mean difference*, MD) = -0,56, 95 % -1,04 do -0,08) i pozitivan učinak na promjenu volumena T2 lezija (MD = -0,07, 95 % CI -0,18-0,03), bez razlike među skupinama vezano za atrofiju mozga. Veći broj diskontinuacija liječenja bio je u skupini s placebo iz bilo kojeg razloga (RR 0,83, 95 % CI 0,60-1,15) kao i radi nuspojava (RR 0,91, 95 % CI 0,49-1,70) (20).

2. Liječenje bolesnika s relapsno remitirajućom MS ili sekundarno progresivnom MS

2.a. Relapsno remitirajuća MS

Analizirane studije o relapsno remitirajućoj MS obuhvaćaju 16 placebo kontroliranih studija koje uključuju primjenu interferona, glatiramer acetata, teriflunomida, dimetil fumarata, fingolimoda, natalizumaba i daklizumaba. Dvanaest studija uspoređivalo je lijekove međusobno uključujući i alemtuzumab. Velike uzorka varirale su između 75 i 2244 sudionika, dok je duljina praćenja varirala od 48 do 260 tjedana. Sudionici su predominantno bili ženskog spola (srednja vrijednost prosjeka 70 %) u kasnim 30-ima (srednja vrijednost prosjeka 36 godina) s postavljenom dijagnozom MS u prosjeku 5,3 godina prije uključanja u studiju (raspon 1,1-10,6 godina). Od 22 studije, u 5 studija sudionici prethodno nisu primili terapiju koja modificira tijek bolesti, u 1 su svi primili, dok ih je u ostalih 16 primilo između 7,6 % i 75 % (srednja vrijednost prosjeka 32 %). Bazni EDSS rezultat bio je od 1,9 do 2,9 (srednja vrijednost prosjeka 2,5), dok je broj relapsa u godini prije studije bio 1-1,8 (srednja vrijednost prosjeka 1,4). Svi analizirani lijekovi pokazali su značajan terapijski učinak u usporedbi s placebo.

Analizirane su 4 studije s interferonom. Interferon je umjerenom kvalitetom dokaza praćenjem od 48 do 104 tjedna pokazao smanjenje godišnje stope relapsa (*annualised relapse rate*, ARR) (MD = -0,10, 95 % CI -0,16 do -0,04), smanjenje broja sudionika koji nisu imali relaps tijekom 48 tjedana (RR 1,15, 95 % CI 1,08-1,23) i tijekom 104 tjedna praćenja (niska kvaliteta meta-analize 3 studije, RR 1,73, 95 % CI 1,35-2,21) te manje novih ili povećanih postojećih T2 lezija (MD = -7,30, 95 % CI -8,85 do -5,75) i smanjenu promjenu volumena mozga tijekom 48 tjedana (MD = -0,10, 95 % CI -0,20-0,00) (49) i tijekom dvije godine

praćenja (MD = -0,11, 95 % CI -0,28-0,06). Dokazi niske kvalitete pokazano je da je interferon imao utjecaj na smanjenje pogoršanja onesposobljenosti u razdoblju od 3 mjeseca praćenjem od 48 tjedana (RR 0,61, 95 % CI 0,39-0,93) i u razdoblju od 6 mjeseci u dvogodišnjem praćenju (k = 2; RR 0,71, 95 % CI 0,51-0,98) te veći udio sudionika bez T2 aktivnih lezija (RR 2,80, 95 % CI 1,69-4,63) i smanjenje broja sudionika bez aktivnih lezija tijekom dvije godine (RR 2,97, 95 % CI 1,49-5,92) te povećani rizik diskontinuacije studije zbog nuspojava, ali i iz bilo kojeg razloga u skupini koja je primala interferon u odnosu na skupinu koja je primala placebo tijekom 48-tjednog i dvogodišnjeg praćenja (RR 1,72, 95 % CI 1,04-2,86) (49-53). Rezultati ekstenzije četiri osnovne studije o interferonu ukazali su da su skupine s ranom intervencijom imale niže godišnje stope relapsa i manje novih ili povećanih postojećih T2 lezija tijekom 2 i 4 godine praćenja, kao i manji udio sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti tijekom 2 i 8 godina praćenja. Praćenjem 16 godina uočena je mala razlika između skupine s ranom intervencijom i skupine s odgođenim liječenjem u broju sudionika koji su dosegli EDSS rezultat 6 i onih koji su prešli u sekundarno progresivan oblik MS (21-24).

Tri studije na 3217 ispitanika uspoređivale su glatiramer acetat s placebo s vremenom praćenja od 52 do 104 tjedna. S visokom kvalitetom dokaza glatiramer acetat imao je niži broj ukupnih GAD lezija (MD = -0,73, 95 % CI -1,15 do -0,31) i niži ukupan broj novih ili povećanih postojećih T2 lezija tijekom 6 i 12 mjeseci praćenja kao i pozitivan (statistički neznačajan) učinak na postotak promjene volumena mozga u jednoj godini (MD = -0,06, 95 % CI -0,19 do -0,06). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazano je da je glatiramer acetat imao nižu godišnju stopu relapsa u praćenju tijekom 52 do 96 tjedana (MD = -0,14, 95 % CI -0,21 do -0,06), veći udio sudionika koji nisu imali relaps praćenjem od 1 do 2 godine (RR 1,17, 95 % CI 1,10-1,24). Niskom kvalitetom dokaza utvrđeno je povoljno djelovanje na progresiju onesposobljenosti tijekom 96-104 tjedana praćenja (RR 0,86, 95 % CI 0,66-1,11) i tijekom 128 tjedana praćenja (RR 0,79, 95 % CI 0,52-1,20). Jedinom dostupnom nastavnom studijom pokazana je mala razlika među skupinama u udjelu bolesnika s diskontinuacijom sudjelovanja u nastavnoj studiji iz bilo kojeg razloga (25-28).

Dvije studije na 1479 ispitanika uspoređivale su teriflunomid i placebo s vremenom praćenja od 104 do 108 tjedana. Umjerenom kvalitetom dokaza prikazano je da je teriflunomid smanjio rizik relapsa (RR 1,25, 95 % CI 1,16-1,36), što je rezultiralo smanjenjem godišnje stope relapsa (MD = -0,18, 95 % CI -0,24 do -0,11) i smanjenjem pogoršanja onesposobljenosti u usporedbi s placebo (RR 0,76, 95 % CI 0,62-0,93) tijekom 48-108 tjedana praćenja. MRI rezultati jedne

studije pokazali su umjerenom kvalitetom dokaza pozitivan učinak na srednji broj GAD lezija (MD = -1,07, 95 % CI -1,40 do -0,74) i na broj bolesnika bez imbibirajućih lezija (RR 1,62, 95 % CI 1,39–1,87). U jedinjoj dostupnoj nastavnoj studiji tijekom 9 godina praćenja između skupine s ranom primjenom terapije i skupine s odgođenim početkom primjene terapije bila je mala razlika u godišnjoj stopi relapsa i udjelu sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti (29-31).

Dvije studije na ukupno 2667 bolesnika uspoređivale su dimetil fumarat s placebom tijekom razdoblja od 96 do 104 tjedna. Meta-analizom umjerene kvalitete pokazan je pozitivan učinak dimetil fumarata tijekom 2 godine praćenja na broj sudionika bez relapsa (RR 1,28, 95 % CI 1,14–1,43), godišnju stopu relapsa (MD = -0,19, 95 % CI -0,25 do -0,13), rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,66; 95 % CI 0,51–0,85) i prisutnost novih ili uvećanih postojećih T2 lezija (MD = -13,36, 95 % CI -16,63 do -10,9) i GAD lezija (MD = -1,64, 95 % CI -2,17 do -1,10). Rezultati nastavne studije u kojoj su 5 godina praćeni sudionici koji su prethodno primali placebo te su re-randomizirani u jednu od dvije skupine s različitim dozama dimetil fumarata ukazivali su na malu razliku u skupinama s ranim i odgođenim početkom liječenja za godišnju stopu relapsa, kao i niži udio sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti u skupini s ranim početkom liječenja (25,32,33).

Fingolimod i placebo uspoređivani su u dvije studije na 2355 ispitanika tijekom 104 tjedna praćenja. Dokazi umjerene kvalitete meta-analize pokazali su da je fingolimod bio povezan s većim udjelom sudionika koji nisu imali relaps (RR 1,44, 95 % CI 1,28–1,63), nižom godišnjom stopom relapsa (MD = -0,21, 95 % CI -0,25 do -0,16), nižim rizikom progresije onesposobljenosti (RR 0,71, 95 % CI 0,56–0,90) i pozitivnim trendom koji bi ukazivao u prilog fingolimoda po svim MRI parametrima. Nastavne studije obje početne studije pokazale su pozitivan učinak ranog liječenja u odnosu na odgođeno liječenje smanjenom godišnjom stopom relapsa, veći udio sudionika bez pogoršanja onesposobljenosti i pozitivno djelovanje na broj novih T2 lezija, GAD lezija i postotak promjene volumena mozga tijekom 4-6 i 4,5 godina praćenja (34-36).

Jedna studija uspoređivala je natalizumab i placebo na 942 ispitanika tijekom 104 tjedna. Dokazi visoke kvalitete upućuju na povećani broj sudionika bez relapsa (RR 1,59, 95 % CI 1,40–1,81), nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,50, 95 % CI -0,63 do -0,37), manje GAD lezija (RR 1,10, 95 % CI 1,54-0,66) i manje novih ili povećanih ranije postojećih T2 lezija (RR 9,10, 95 % CI 10,98-7,22) u skupini koja je dobivala natalizumab. Dokazi umjerene kvalitete ukazuju na pozitivan učinak na broj sudionika bez progresije onesposobljenosti (RR 0,59, 95 % CI 0,46–0,75). (37)

Daclizumab s placebom uspoređivan je na 621 ispitaniku s praćenjem tijekom 52 tjedna. Dokazi visoke kvalitete upućuju na nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,25, 95 % CI -0,37 do -0,13), viši udio bolesnika bez relapsa (RR 1,25, 95 % CI 1,11–1,42). Dokazi umjerene kvalitete ukazuju na manji prosječan broj GAD lezija (MD = -1,10, 95 % CI -1,45 do -0,75) te manje novih ili novije povećanih T2 lezija u skupini koja je dobivala daclizumab. S niskom razinom dokaza pokazana je redukcija rizika pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,43, 95 % CI 0,22–0,85). U nastavnoj su studiji sudionici koji su primali placebo re-randomizirani u skupine sa 150 odnosno 300 mg daclizumaba, dok su oni koji su od ranije primali daclizumab nastavili režim uzimanja terapije ili su 20 tjedana prekinuli terapiju te ju potom nastavili. Rezultati ekstenzije tijekom 2 godine praćenja ukazali su na nižu godišnju stopu relapsa i manje novih T2 lezija u skupini koja je nastavila inicijalno liječenje i skupini koja je imala prekid liječenja u odnosu na odgođeni početak liječenja (38,39).

Kladribin i placebo uspoređivani su na 1326 sudionika tijekom 96 tjedana. Dokazi visoke kvalitete upućuju na visoki broj sudionika bez relapsa (RR 1,31, 95 % CI 1,20–1,42) i nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,19, 95 % -0,23 do -0,14) u intervencijskoj skupini. Izvješteno je o statistički značajnoj redukciji GAD lezija, aktivnih T2 lezija i kombiniranih solitarnih lezija u intervencijskoj skupini u usporedbi s placebom ($P < 0,0001$) (40).

Paralelna usporedba lijekova provedena je samo za interferon, glatiramer acetat i natalizumab.

Glatiramer acetat i interferon uspoređivani su na uzorku od 2314 ispitanika u četiri studije s praćenjem od 52 do 104 tjedna. S umjerenom kvalitetom dokaza ukazano je tijekom 2 godine praćenja da nije bilo značajne razlike u broju sudionika bez relapsa (RR 0,98, 95 % CI 0,90-1,06) te pogoršanja onesposobljenosti (RR 1,07, 95 % CI 0,83-1,31). S niskom kvalitetom dokaza pokazano je da je manji broj sudionika liječenih glatiramer acetatom u odnosu na sudionike liječene interferonom odustao od liječenja iz bilo kojeg razloga (RR 1,30, 95 % CI 0,68-2,47) i zbog pojave nuspojava (RR 1,15, 95 % CI 0,75-1,17) (41-44).

Terinoflunomid, fingolimod i daclizumab su uspoređivani s interferonom u pojedinačnim studijama.

Umjerena kvaliteta dokaza pokazala je veći broj sudionika bez relapsa (RR 1,19, 95 % CI 1,11-1,29), manju godišnju stopu relapsa (MD = -0,17, 95 % CI -0,26 do -0,08) i manje sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti u skupini s fingolimodom u odnosu na interferon u jednoj godini. Međutim, procjena je bila neprecizna i nije bila statistički značajna. MR ishodi su bili bo-

liji u skupini sudionika koji su liječeni fingolimodom. (45,46) Dvije ekstenzijske studije s fingolimodom u trajanju od 2 i 4,5 godine pokazale su da je rani početak liječenja imao značajan učinak na godišnju stopu relapsa u 2 godine bez značajne razlike za godišnji relaps ili pogoršanje onesposobljenosti te malu razliku u broju novih T2 lezija, GAD lezija i postotku volumena mozga u 4,5-godišnjem praćenju (47,48).

Pokazalo se s niskom kvalitetom dokaza da je u skupini liječenoj interferonom u praćenju od 48 tjedana bio veći udio sudionika bez relapsa (RR 0,68, 95 % CI 0,57-0,82) u odnosu na skupinu koja je liječena terinfumidom, s malim razlikama u godišnjoj stopi relapsa.

Tri ispitivanja s ukupno 1755 sudionika uspoređivala su alemtuzumab i interferon s praćenjem od 104 do 260 tjedana. Praćenjem 2-3 godine srednjom kvalitetom dokaza pokazano je veći udio sudionika bez relapsa (RR 1,38, 95 % CI 1,26-1,51), manja godišnja stopa relapsa (MD= -0,25, 95 % CI -0,33 do -0,18) te manji udio sudionika s novim ili povećanim postojećim T2 lezijama u skupini ispitanika liječenih alemtuzumabom. Niskom kvalitetom dokaza pokazano je da je učinak alemtuzumaba na smanjenje godišnje stope relapsa održan tijekom 5 godina (MD= -0,23, 95 % CI -0,30 do -0,16), da je manji broj sudionika liječenih alemtuzumabom imao pogoršanje onesposobljenosti tijekom 2 do 3 godine (RR 0,59, 95 % CI 0,40-0,86) te tijekom 5 godina (RR 0,4, 95 % CI 0,24-0,78) (49-51).

U usporedbi s interferonom daklizumab je praćenjem od 144 tjedna, s umjerenom kvalitetom dokaza pokazao manji broj relapsa (RR 1,31, 95 % CI 1,22-1,42), manju godišnju stopu relapsa (MD= -0,27, 95 % CI -0,22 do -0,12), smanjeni rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,82, 95 % CI 0,66-0,98) te manji ili prosječan broj novih T2 lezija (MD = -5,20, 95 % CI -6,30 do -4,10) (52).

Dvije studije su na 1656 ispitanika uspoređivale okrelizumab i interferon u razdoblju od 96 tjedana. Visokom kvalitetom dokaza utvrđeno je da je godišnja stopa relapsa bila značajno niža kod sudionika liječenih okrelizumabom u odnosu na interferon (MD = -0,13, 95 % CI -0,18 do -0,08). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazano je da je veći broj sudionika liječen okrelizumabom pokazao poboljšanje onesposobljenosti u 12. tjednu (RR 1,32, 95 % CI 1,04-1,68) i u 24. tjednu (RR 1,35, 95 % CI 1,02-1,79) (53).

2.b. Sekundarno progresivna MS

U studijama sa sekundarno progresivnom MS veći je udio žena (58 %) u odnosu na muškarce, s prosječnom dobi od 43 godine, postavljenom dijagnozom MS-a u rasponu 10-14,7 godina te baznim EDSS-om od 4,8

do 5,4 (prosječno 5,1). Jedini lijekovi koji modificiraju bolest, a koji su proučavani, bili su interferon i mitoksantron.

Četiri studije na ukupno 2646 ispitanika uspoređivale su interferon s placebom. Srednjom kvalitetom dokaza u 3 godine praćenja pokazan je značajan učinak na pogoršanje onesposobljenosti potvrđen u 3. mjesecu (RR 0,78, 95 % CI 0,66-0,92) i manji učinak na onesposobljenost potvrđen u 6. mjesecu (RR 0,92, 95 % CI 0,80-1,06) te veći udio pacijenata bez ijedne aktivne lezije kod skupine sudionika liječene interferonom u odnosu na placebo (RR 1,71, 95 % CI 1,17-2,49). Jedina dostupna ekstenzijska studija 10 godina nakon randomizacije glavnog istraživanja u kojoj su pacijenti primili interferon u otvorenoj studiji u trajanju od 18 mjeseci te nakon toga liječenje provodili individualizirano pokazala je da je manji broj sudionika koji je započeo ranije liječenje (29 %) imalo progresiju EDSS-a na 8 i više u odnosu na one kod kojih je kasnije započeto liječenje (54-58).

Jedna studija je na 194 ispitanika uspoređivala mitoksantron s placebom te je pokazala smanjeni rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,38, 95 % CI 0,15-0,99) tijekom 104 tjedna. MR mozga nije pokazao značajnu razliku između skupina u broju sudionika s pozitivnim GAD lezijama ili broju GAD lezija u 1 ili 2 godine. Prosječna promjena u pojavi novih T2 lezija nije bila značajna u 1. godini, dok u 2. godini bila značajna (59).

3. Primarno progresivna MS

Analizirano je pet randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su sva uspoređivala aktivne lijekove s placebom na uzorku od 50 do 970 pacijenata u trajanju od 104 do 156 tjedana (60-64). Malo više od pola sudionika bilo je ženskog spola, prosječne dobi od 47 godina. Sudionici su imali postavljenom dijagnozom primarno progresivne MS u prosjeku 6 godina (2,9-11,4 godina), a EDSS je varirao od 4,7 do 5,2 (prosječno 4,9).

Dvije dostupne studije koje su uspoređivale interferon s placebom na 108 ispitanika pokazale su s niskom kvalitetom dokaza malu razliku u broju pacijenata s pogoršanjem onesposobljenosti (potvrđeno u 3. mjesecu) u vremenskom praćenju od 2 godine ((60,62) RR 0,97, 95 % CI 0,62-1,52). U jedinosti dostupnoj ekstenzijskoj studiji sudionici iz primarnog ispitivanja praćeni su 5 godina bez liječenja te je ustanovljeno da nije bilo značajne razlike između ranog i odgođenog liječenja u udjelu pacijenata s pogoršanjem onesposobljenosti ni u njihovom kognitivnom statusu (mjereno *Paced Auditory Serial Addition Test*-om (PASAT3)) ili promjeni volumena T2 lezija. Objavljen je koristan učinak ranog liječenja na parenhim mozga (60-65).

Umjerena kvaliteta dokaza jedine studije glatiramer acetata u usporedbi s placebom na 2646 sudionika u 156. tjednu nije pokazala značajni učinak na pogoršanje onesposobljenosti (RR 0,87, 95 % CI 0,75-1,02) i na produljenje vremena do pogoršanja onesposobljenosti (HR 0,87, 95% CI 0,71-1,07) (64).

Studija koja je uspoređivala fingolimod i placebo na 970 ispitanika umjerenom kvalitetom dokaza pokazala je razliku između skupina u udjelu sudionika s progresijom onesposobljenosti (61).

Studija na 732 ispitanika koja je uspoređivala okrelizumab s placebom visokom kvalitetom dokaza pokazala je da je potrebno duže vrijeme do pogoršanja invaliditeta kod sudionika liječenih okrelizumabom u odnosu na placebo tijekom 120 tjedana, potvrđeno u 12. tjednu (HR 0,76, 95 % CI 0,59-0,98) i 24. tjednu (HR 0,75, 95 % CI 0,58-0,97). Također je opisano povoljno djelovanje okrelizumaba na volumen hiperintenzivnih T2 lezija (HR 0,90, 95 % CI 0,88-0,92) i promjenu volumena mozga kroz 120 tjedana (HR 17,5, 95 % CI 3,2-29,3) (63).

II. MONITORIRANJE ODGOVORA NA TERAPIJU

Monitoriranje odgovora na terapiju (relaps i/ili progresija deficita i/ili MR aktivnost tijekom 6/12 mjeseci, pojava rane aktivnosti bolesti) imalo bi za svrhu dati smjernice liječniku koji imunomodulacijskom terapijom liječi bolesnika s relapsirajućom MS u smislu povećanog rizika budućih deficita. U literaturi su opisani kriteriji korišteni za definiciju kratkoročnog (manje od 2 godine od početka tretmana) i dugoročnog (više od 2 godine od početka tretmana) nepovoljnog odgovora na interferon ili glatiramer acetat te je proučavano kako kratkoročni suboptimalni odgovor (uključujući EDSS i/ili relaps i/ili MR parametre) utječe na dugoročni odgovor. Dvije dodatne studije koje nisu bile uključene u prethodne rezultate pretraživanja koristile su Rio ljestvicu i modificiranu Rio ljestvicu godinu dana da bi predvidjele odgovor nakon 3 i 5 godina kod MS pacijenata liječenih interferonom beta najmanje godinu dana. Također su povučeni podatci iz devet europskih MS-centara koji evaluiraju odgovor na terapiju tijekom 3 ili više godina. Kriteriji za odsutnost aktivnosti bolesti (kriteriji NEDA) određivani su na godišnjoj razini u prospektivnoj kohortnoj studiji, ali i provjerom relapsno-remitirajućih MS pacijenata kako bi se provjerila odsutnost pogoršavanja deficita (66-69).

III. PRAĆENJE PACIJENATA S MULTIPLOM SKLEROZOM LIJEČENIH MODIFICIRAJUĆIM LIJEKOVIMA MAGNETNOM REZONANCIJOM

Za sada nema studija o načinu praćenja bolesnika magnetnom rezonancijom (MR). Korištenje MR u rutinskom praćenju pacijenata s MS manje je izraženo nego u samoj dijagnostici bolesti. U studijama koje procjenjuju kriterije odgovora na terapiju evaluacija MR je izvođena svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja i uspoređivana s bazičnom MR. Kriteriji koji su uključivali MR ili MR u kombinaciji s kliničkim mjerenjima imali su višu predskazujuću vrijednost nego sami klinički kriteriji. Mjerenje novonastalih ili rastućih T2 lezija ima veću specifičnost nego njihovo bojanje kontrastom. Najbolju predskazujuću vrijednost imaju (70):

1. jedna ili više novonastalih/rastućih T2 lezija,
2. dvije ili više novonastalih/rastućih T2 lezija,
3. dva ili više kriterija modificirane Rio ljestvice.

Prisutnost jedne ili više novonastalih/rastućih T2 lezija u predviđanju EDSS pogoršanja za 4-4,8 godina praćenja pokazali su specifičnost od 70,2 % i osjetljivost od 85,5 % te specifičnost od 83,6 % i osjetljivost od 62,4 % za dvije ili više lezija prema meta-analizi dviju studija. Prisutnost dvaju ili više kriterija modificirane Rio ljestvice imala je specifičnost od 89,1 % i osjetljivost od 26,4 % u predviđanju pogoršanja EDSS tijekom 4-godišnjeg praćenja prema meta-analizi tri studije (67,68,71,72). Jedna studija sadrži isključivo pozitivne i negativne predskazujuće vrijednosti odsutnosti znakova aktivnosti bolesti. Pozitivna predskazujuća vrijednost upućuje na to da 71,1 % ispitanika bez znakova aktivnosti bolesti, bez pogoršanja deficita unatrag jednu godinu tijekom 7 godina ostaju također bez pogoršanja (73).

U upotrebi je više smjernica koje pokušavaju definirati indikacije kao i učestalost snimanja MR-a u svrhu monitoriranja tijeka bolesti, dok smjernice razvijene od skupine MAGNIMUS raspravljaju o aspektima uporabe MR-a za monitoriranje terapijskog učinka i sigurnosti (74-76).

IV. STRATEGIJA LIJEČENJA KOD NEADEKVATNOG ODGOVORA NA TERAPIJU

Javlja se pitanje eskalacijske terapije u bolesnika s relapsnim oblikom MS liječenih interferonom ili glatiramer acetatom kod kojih postoje dokazi o pojavi rane aktivnosti bolesti (relaps i/ili progresija deficita i/ili MR aktivnost za 6/12 mjeseci).

Zbog različitih dizajna dosadašnjih studija i karakteristika uključenih ispitanika, njihovi rezultati inter-

pretiraju se posebno. Tri studije su randomizirane, pet je retrospektivnih kohortnih te je jedna prospektivna kohortna (51,77-84). Svi su ispitanici prvotno dobivali interferon beta-1a, interferon beta-1b ili glatiramer acetat. Kod svih je učinak terapije opisan kao neuspješan, premda taj termin nije točno definiran ili točno procijenjen. U dvije studije neuspjeh je definiran kombiniranim relapsom (više od jednog ili više od dva) i pogoršanjem postojećeg deficita (povećanje najmanje za 0,5 bodova ili 1 bod na ljestvici EDSS u odnosu na godinu prije korištenja navedene terapije). U četiri studije sudionici su primali fingolimod, u dvije studije su primali imunomodulacijsku terapiju, dok su u jednoj studiji primali natalizumab te alemtuzumab u drugoj. Sve analizirane studije pokazale su benefit prelaska na alemtuzumab, fingolimod ili natalizumab u usporedbi s interferonom ili glatiramer acetatom.

Prelazak na alemtuzumab pokazao je nižu godišnju stopu relapsa (0,26 vs. 0,52; $P=0,0002$), veći udio ispitanika bez relapsa (66 % vs. 47 %; $P<0,0001$), manji udio ispitanika s pogoršanjem postojećeg deficita (13 % vs. 20 %; $P=0,02$) i manji broj ispitanika s novim ili rastućim T2 lezijama (46 % vs. 68 %; $P<0,00001$) 2 godine nakon promjene terapije, prema dokazima s umjerenim rizikom sistemne pogreške (51). Također je pokazano da je veći udio ispitanika s diskontinuacijom u skupini liječenoj interferonom iz raznih razloga (8 % vs. 32 %; $P<0,00001$) kao i zbog nuspojava (3 % vs. 7 %; $P=0,02$).

Prelazak na fingolimod pokazao je smanjenje godišnje stope relapsa za 61 %, smanjenje GAD lezija za 46 % - 48 % te smanjenje novih ili rastućih T2 lezija za 21 % - 27 % 52 tjedna od početka studije, uz mali rizik od sistemne pogreške. Dokazi iz dviju studija s umjerenim rizikom sistemne pogreške pokazali su produljenje vremena do relapsa, smanjenje godišnje stope relapsa i produljenje vremena progresije onesposobljenosti prema ljestvici EDSS tijekom 2 godine od promjene terapije. Dokazi uz visoki rizik sistemne pogreške ukazuju na produljenje vremena do prvog relapsa (360 vs. 274 dana; $P=0,006$) i smanjenu godišnju stopu relapsa (0,19 vs. 0,51; $P=0,0013$) u skupini koja je prešla na fingolimod nakon 51 tjedna od početka nove terapije. Diskontinuacija liječenja veća je tijekom liječenja interferonom ili glatiramer acetatom nego tijekom liječenja fingolimodom (77-81).

Prelazak na natalizumab uz dokaze s većim rizikom sistemne pogreške rezultirao je produljenjem vremena do pojave relapsa ili pogoršanja onesposobljenosti (HR 0,42, 95 % CI 0,24-0,71; HR 0,38, 95 % CI 0,20-0,71) 2 godine nakon prelaska, što nekim studijama nije potvrđeno. Zabilježen je i pozitivan utjecaj na godišnju stopu relapsa mjerenu 2., 3., i 4. godine, s umjerenim rizikom sistemne pogreške, ali i dispropo-

porcionalno visoka stopa diskontinuacije terapije natalizumabom (82-84).

V. SIGURNOST PREKIDA/PROMJENE TERAPIJE

Rizik povratka aktivnosti bolesti (povećani rizik relapsa, progresije onesposobljenosti i/ili MRI aktivnosti) u bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom koji prestanu uzimati visoko učinkoviti lijek?

Analizirano je 19 studija, od čega jedna randomizirana kontrolirana, 12 prospektivnih kohortnih te šest retrospektivnih kohortnih (85-103,120-138). Broj uključenih sudionika varirao je od 18 do 333 (prosječno 83). U 15 studija sudionici su primali natalizumab prije prekida tretmana radi pitanja sigurnosti, dok su u jednoj studiji primali fingolimod. Nakon diskontinuacije terapije primjenjivane su razne strategije koje su uključivale obustavu svakog liječenja, kortikosteroide, interferon/glatiramer acetat i fingolimod. Razdoblje ispiranja variralo je od 1 do 6 mjeseci. Medijan broja doza natalizumaba primljenih prije promjene terapije varirao je od 19 do 41. "Rebound fenomen" uglavnom je opisivao kao povratak aktivnosti bolesti osim one već viđene u razdoblju prije liječenja, no postajale su razlike u definicijama između pojedinih studija. Od 11 studija dvije nisu pokazale dokaza "rebound fenomena" (88,100). Udio sudionika kod kojih je dokazan "rebound fenomen" varira u većini studija od 9 % to 12 % (91,92,96,97,102), s ekstremima od 14 % (101), 21,2 % (99) i 38,3 % (103).

Ishod opisan relapsom.

Nekim studijama je dokazano da u 24. i 52. tjednu nakon prekida natalizumaba postoji signifikantno smanjenje u godišnjoj stopi relapsa između razdoblja prije i poslije natalizumaba (2 vs. 0,3; $P=0,009$) i smanjenje u srednjoj vrijednosti relapsa (93,96,98,103). Bolesnici liječeni fingolimodom otprilike 3 mjeseca nakon prekida natalizumaba pokazivali su signifikantno smanjenu godišnju stopu relapsa, dok su oni bez liječenja imali istu stopu relapsa kao i u razdoblju prije natalizumaba (98). Dužina razdoblja ispiranja prije promjene terapije na fingolimod imala je učinak na udio sudionika s relapsom s 19,9 % u razdoblju do 3 mjeseca, 31,1 % za 3-6 mjeseci te 59,1 %, ako je razdoblje ispiranja bilo duže od 6 mjeseci (89).

Ishod opisan MR-om.

Rezultati 6 studija ukazuju da je prisutnost nove ili povećane T2 lezije ili GAD lezije 52 tjedna nakon prekida terapije opisano u 48 % sudionika koji su prekinuli uzimanje natalizumaba, u usporedbi s 54 % u

razdoblju prije natalizumaba. Različite studije su pokazale povećanje u srednjoj vrijednosti broja GAD lezija u svih sudionika tijekom razdoblja prije natalizumaba u usporedbi s razdobljem nakon natalizumaba (86,88,90, 93,103).

Postoji li korist od budućeg liječenja bolesnika s relapsnim MS-om koji prestanu uzimati visoko učinkovit lijek?

Tri prospektivne kohortne studij i jedna randomizirana kontrolirana sa sudionicima koji su primali natalizumab prije promjene na druge lijekove koji modificiraju tijek bolesti te praćenjem od 28 do 52 tjedna (srednja vrijednost 44 tjedna) pokazale su da je manji broj sudionika koji su ostali na natalizumabu imalo relapse (4 %) u usporedbi s onima koji su prešli na placebo (17 %) ili druge terapije (20 %) (interferon, glatiramer acetat, metilprednisolon) te manji broj bolesnika bez recidiva (nova GAD lezija $>0,8 \text{ cm}^3$ ili dvije ili više GAD lezija bilo koje veličine), u usporedbi sa 46 % u placebo skupini i 37 % u skupini s ostalim terapijama (96,104-106). Prelazak s natalizumaba na rituksimab rezultirao je smanjenim rizikom relapsa u usporedbi s onim prigodom prelaska na fingolimod (1,8 % vs. 17,6 %; HR 0,10, 95 % CI 0,02–0,43) te manjim udjelom sudionika s GAD lezijama (1,4 % vs. 24,2 %; OR 0,05, 95 % CI 0,0–0,22).

Korist nastavka terapije u usporedbi s prekidom u bolesnika liječenih lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, ako su stabilni tijekom dužeg razdoblja?

Ispitivani su bolesnici liječeni interferonom ili glatiramer acetatom najmanje 3 godine, bez relapsa tijekom 5 godina te su uspoređivani s bolesnicima koji su prestali uzimati lijek i onima koji su nastavili liječenje. Srednja dob ispitanika bila je 44 godine, a srednja EDSS vrijednost 3,5. Četrdeset posto sudionika je diskontinuiralo terapiju. Studija je pokazala malu razliku između skupina u udjelu sudionika koji su imali relaps (36 % vs. 37,8 %) kao i u vremenu do relapsa (HR 1,07, 95 % CI 0,84–1,37; $P = 0,584$). Zabilježeno je duže vrijeme do progresije onesposobljenosti u skupini bolesnika koji su nastavili u odnosu na one koji su prekinuli liječenje (HR 1,47, 95 % CI 1,18–1,84; $P = 0,001$) (107).

VI. LIJEČENJE U POSEBNIM SITUACIJAMA: TRUDNOĆA

Nekoliko je studija istraživalo utjecaj izloženosti interferonu beta i/ili glatiramer acetatu (108-122), dok se manje istraživalo utjecaj natalizumaba (123-125), dimetil fumarata (126), teriflunomida (127) i fingolimo-

da (128). U većini studija žene su bile izložene lijeku koji modificira tijek bolesti sa zadnjom uzetom dozom nakon zadnjeg menstruacijskog ciklusa prije začeća. Procjenom kvalitete prema Cochrane Robinsu, gotovo sve kohortne studije koje su uključivale izloženu i neizloženu skupinu procijenjene su da imaju ozbiljni rizik sistemne pogreške.

Izloženost interferonu i/ili glatiramer acetatu.

Studija interferona s umjerenim rizikom sistemne pogreške nije pokazala značajnije razlike između skupina (izloženi vs neizloženi) u udjelu novorođenčadi rođene s niskom porođajnom masom (OR 1,14, 95 % CI 0,41–3,15; $P = 0,803$). Dokazi s ozbiljnim rizikom od sistemne pogreške zbog niskih brojeva indiciraju veći udio žena sa spontanom pobačajem u skupini izloženoj lijeku. Udio novorođenih s kongenitalnim malformacijama bio je u jednoj studiji veći u izloženoj skupini (9 % vs. 5 %), ali nije bio potvrđen kasnom studijom koja je pokazala veći rizik u neizloženoj skupini (3,1 % vs. 5,5 %). Usporedbe su temeljene na malom broju sudionika i treba ih interpretirati s oprezom (108,109,119,129).

Za glatiramer acetat, dokaz s umjerenim rizikom sistemne pogreške ($n = 246$) indicira veći broj spontanih pobačaja u izloženoj skupini nego u neizloženoj (8,6 % vs. 6,3 %), međutim kongenitalne malformacije su bile češće u neizloženoj skupini (6,7 % vs. 2,2 %). Postoje nekonzistentni nalazi između različitih studija s obzirom na nisku porođajnu masu, spontane pobačaje i kongenitalne malformacije (117).

Izloženost natalizumabu.

Jedna studija s ozbiljnim rizikom sistemne pogreške usporedila je izloženost natalizumabu s interferonom ili glatiramer acetatom i ukazala na malu razliku između skupina u udjelu novorođenčadi s niskom porođajnom masom, ali veći rizik spontanih pobačaja u skupini izloženoj interferonu ili glatiramer acetatu (21,1 % vs. 17,4 %) te veći udio novorođenih s kongenitalnim malformacijama izloženih natalizumabu (3,9 % vs. 1,4 %) (123). U usporedbi sa ženama koje nisu bile izložene lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, dokaz s ozbiljnim rizikom od sistemne pogreške upućuje na veći udio žena sa spontanom pobačajem u skupini izloženoj natalizumabu (125).

Tri studije s ozbiljnim rizikom sistemne pogreške uspoređivale su ishode trudnoće u žena koje su imale neplanirana začeća za vrijeme uzimanja dimetil fumarata, fingolimoda i teriflunomida tijekom kliničkih istraživanja. Između žena koje su uzimale fingolimod 24 % je imalo spontani pobačaj, te je 5 % žive novorođenčadi imalo kongenitalne malformacije. Od

žena koje su bile izložene teriflunomidu, 18,8 % imalo je spontane pobačaje te na 27 živorođenih nije bilo malformacija. Jedina studija s kontrolnom placebo skupinom ukazuje na višu stopu trudnoća sa spontanim pobačajima u placebo skupini (15,4 %) nego u skupini izloženoj dimetil fumaratu (7,7 %) (126).

VII. PREPORUKE

1. Cijeli spektar lijekova koji modificiraju bolest trebalo bi izdavati samo u primjerenim centrima koji mogu omogućiti:

- 1) pravilan monitoring pacijenta,
- 2) sveobuhvatnu procjenu,
- 3) otkrivanje nuspojava i mogućnost njihovog pravovaljanog zbrinjavanja (odluka konsenzusa).

2. Preporučiti interferon ili glatiramer acetat pacijentima sa CIS-om i MR-om mozga s lezijama koje upućuju na MS i ne ispunjavaju kriterije za MS. (snažna preporuka)

3. Preporučiti rano liječenje lijekovima koji modificiraju bolest pacijentima s relapsno-remitirajućom MS koja je definirana kliničkim relapsima i/ili MR aktivnošću (aktivne lezije, kontrastom imbibirajuće lezije; nove ili nejednako povećane T2 lezije koje su praćene na godišnjoj bazi). Ovo također uključuje CIS upotpunjujuće kriterije za MS. (snažna preporuka)

4. Za aktivnu relapsno-remitirajuću MS izbor između velikog broja dostupnih lijekova (interferon beta-1b, interferon beta-1a supkutano, intramuskularno, peginterferon beta-1a, glatiramer acetat, terinoflumid dimetil-fumarat, kladribin, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab i okrelizumab) od manje učinkovitog do više učinkovitog ovisi o sljedećim faktorima:

1. karakteristike pacijenta i njegovi komorbiditeti,
2. ozbiljnost/aktivnost bolesti,
3. sigurnosni profil lijeka,
4. dostupnost lijeka (odluka konsenzusa).

5. U dogovoru s bolesnikom razmotriti liječenje interferonom beta-1a (supkutano) ili interferonom beta-1b u pacijenata s aktivnom sekundarno progresivnom MS uzimajući u obzir neizvjesnu učinkovitost kao i toleranciju te sigurnosni profil lijeka. (slaba preporuka)

6. Razmotriti u dogovoru s bolesnikom liječenje mitoksantronom kod pacijenata sa sekundarno progresivnom MS uzimajući u obzir učinkovitost te posebno toleranciju i sigurnosni profil lijeka. (slaba preporuka)

7. Razmotriti liječenje okrelizumabom kod pacijenata s primarno progresivnom MS.

8. Uvijek provjeriti sažetak opisa svojstava lijeka za dozu, posebna upozorenja, mjere opreza, kontraindikacije, praćenje nuspojava i potencijalne štete.

9. Treba razmotriti kombiniranje MR-a s kliničkim mjerenjima u evaluaciji napredovanja bolesti u liječenih pacijenata.

10. Kod praćenja odgovora na terapiju bolesnika liječenih modificirajućom terapijom treba učiniti standardni MR obično 6 mjeseci od samog početka liječenja te sljedeći obično 12 mjeseci nakon početka terapije. Vrijeme snimanja MR-a treba prilagoditi imajući na umu sljedeće:

1. mehanizam djelovanja terapije (točnije brzina djelovanja),
2. aktivnost bolesti (uključujući kliničke i MR kriterije) (odluka konsenzusa).

11. Ako se prati odgovor bolesnika liječenih modificirajućom terapijom, mjerenje novih ili povećanje T2 lezija je preferirana metoda magnetske rezonancije nadopunjena GAD pozitivnim lezijama u monitoriranju odgovora na terapiju. Evaluacija ovih parametara podrazumijeva:

1. visoko kvalitetne standardizirane MRI slike,
2. interpretaciju od strane visoko kvalificiranih liječnika koji imaju iskustva u MS-u (odluka konsenzusa).

12. Kod praćenja sigurnosti terapije u pacijenata liječenih modificirajućom terapijom treba provoditi standardne preporuke za MR:

1. jednom godišnje kod bolesnika s malim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML),
2. učestalije (svakih 3-6 mjeseci) kod bolesnika s velikom rizikom od PML-a (JC virus pozitivni ili oni liječeni natalizumabom preko 18 mjeseci),
3. kod bolesnika s visokim rizikom od PML-a koji prelaze na drugu terapiju treba učiniti MR kod prekidanja terapije te nakon uvođenja nove (odluka konsenzusa).

13. Ponuditi učinkovitiji lijek bolesnicima liječenima s interferonom ili glatiramer acetatom kod kojih postoji dokaz o aktivnosti bolesti prema procjeni liječnika (snažna preporuka)

14. Kod odlučivanja na koji lijek prijeći, osim konzultacije s pacijentom treba imati na umu i sljedeće:

1. bolesnikove karakteristike i komorbiditete,
2. sigurnost lijeka,
3. težinu i aktivnost bolesti (odluka konsenzusa).

15. Kada je zaustavljeno liječenje visoko učinkovitim lijekom, radi neučinkovitosti ili sigurnosti, potrebno je razmotriti uvođenje u terapiju drugog visoko učinkovitog lijeka. Pri uvođenju novog lijeka potrebno je uzeti u obzir sljedeće čimbenike:

1. aktivnost bolesti (klinički te MRI), s obzirom da je što je veća aktivnost bolesti to veća potreba za započinjanjem nove terapije,
2. poluživot i biološku aktivnost prethodnog lijeka,
3. potencijalni povratak aktivnosti bolesti ili pojavu „rebound fenomena“, osobito s natalizumabom (odluka konsenzusa).

16. Pri odluci o liječenju potrebno je uzeti u obzir povratak aktivnosti bolesti ili čak „rebound fenomena“, osobito s natalizumabom (slaba preporuka)

17. Uzeti u obzir nastavak liječenja lijekovima koji modificiraju tijek bolesti ako je bolesnik stabilan (klinički ili MRI) te nema pitanja sigurnosti ili podnošenja lijeka (slaba preporuka)

18. Potrebno je sve žene reproduktivne dobi savjetovati kako lijekovi koji modificiraju tijek bolesti nisu licencirani tijekom trudnoće, osim glatiramer acetata 20 mg/mL. (odluka konsenzusa)

19. Za žene koje planiraju trudnoću, ako postoji visok rizik za reaktivaciju bolesti, potrebno je uzeti u obzir interferon ili glatiramer acetat dok trudnoća nije potvrđena. U nekim specifičnim (aktivnim) slučajevima nastavak ove terapije može se uzeti u obzir i tijekom same trudnoće (slaba preporuka)

20. Za žene s perzistentnom visokom aktivnošću bolesti savjetuje se odgoditi trudnoću. Za one koje unatoč savjetu odluče ostati trudne ili imaju neplaniranu trudnoću:

1. liječenje natalizumabom tijekom trudnoće može se uzeti u obzir nakon potpune diskusije potencijalnih implikacija,
2. liječenje alemtuzumabom može biti alternativna terapijska opcija za planiranje trudnoće u visoko aktivnim slučajevima, pod uvjetom da se 4-mjesečni interval strogo promatra od zadnje infuzije do začeca (slaba preporuka).

3. Browne P, Chandraratna D, Angood C i sur. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024.

4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.

5. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP i sur. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–46.

6. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–12.

7. European public assessment reports: European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>

8. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 217–33.

9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2). (Epub ahead of print).

10. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T i sur. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80: 89–100.

11. Comi G, De Stefano N, Freedman MS i sur. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.

12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH i sur. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

13. Kappos L, Polman CH, Freedman MS i sur. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–9.

14. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P i sur. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–84.

15. Edan G, Kappos L, Montalban X i sur. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–9.

16. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–97.

17. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–97.

18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

L I T E R A T U R A

1. Montalban X i sur.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 5(2): 215–237. doi:10.1111/ene.13536

2. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 672–82.

Lancet 2009; 374: 1503-11.

19. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1074-83.

20. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L i sur. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977-86.

21. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.

22. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ i sur. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025-35.

23. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C i sur. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944-53.

24. Ebers GC, Traboulsee A, Li D i sur. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 907-12.

25. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i sur. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97.

26. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA i sur. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.

27. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705-13.

28. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC i sur. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255-66.

29. Confavreux C, O'Connor P, Comi G i sur. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247-56.

30. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C i sur. Randomised trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.

31. O'Connor P, Comi G, Freedman MS i sur. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86: 920-30.

32. Gold R, Kappos L, Arnold DL i sur. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-1107.

33. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A i sur. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2016; 23: 253-65.

34. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D i sur. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple

sclerosis (FREEDOMS II): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-56.

35. Kappos L, Radue EW, O'Connor P i sur. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

36. Kappos L, O'Connor P, Radue EW i sur. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582-91.

37. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i sur. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.

38. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K i sur. Daclizumab high-yield process in relapsing remitting multiple sclerosis (SELECTION): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167-75.

39. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K i sur. Daclizumab high-yield process in relapsing remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 472-81.

40. Giovannoni G, Comi G, Cook S i sur. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.

41. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J i sur. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-83.

42. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i sur. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 418-24.

43. Mikol DD, Barkhof F, Chang P i sur. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14.

44. O'Connor P, Filippi M, Arnason B i sur. 250 lg or 500 lg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-97.

45. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM i sur. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J* 2014; 20: 705-16.

46. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.

47. Khatri B, Barkhof F, Comi G i sur. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520-9.

48. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F i sur. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 468-75.

49. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i sur. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
50. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW i sur. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
51. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL i sur. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
52. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i sur. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28.
53. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G i sur. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34.
54. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
55. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
56. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M i sur. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706-10.
57. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-95.
58. Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G i sur. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 533-43.
59. Hartung HP, Gonsette R, Konig N i sur. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
60. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44-51.
61. Lublin F, Miller DH, Freedman MS i sur. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075-84.
62. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62-S64.
63. Montalban X, Hauser SL, Kappos L i sur. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20.
64. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P i sur. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.
65. Tur C, Montalban X, Tintore M i sur. Interferon beta1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68: 1421-7.
66. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M i sur. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87: 134-40.
67. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M i sur. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2015; 22: 973-980.
68. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH i sur. Utility of the Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2015; 10: e0129243.
69. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152-8.
70. Rio J, Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to firstline disease modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 361: 158-67.
71. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 566-76.
72. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152-8.
73. Sormani MP, Rio J, Tintore M i sur. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605-12.
74. Simon JH, Li D, Traboulsee A i sur. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 455-61.
75. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P i sur. Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course: a report from an international CMSC consensus conference, March 57, 2010. *Int J MS Care* 2012; 14: 105-14.
76. Wattjes MP, Rovira A, Miller D i sur. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597-606.
77. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSPORTS. *J Neurol* 2013; 260: 2023-32.
78. Fox E, Edwards K, Burch G i sur. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Out-

- Comes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 607-19.
79. Bergvall N, Makin C, Lahoz R i sur. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 2014; 9: e88472.
80. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 327-33.
81. He A, Spelman T, Jokubaitis V i sur. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405-13.
82. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J i sur. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19: 899-04.
83. Spelman T, Kalincik T, Zhang A i sur. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 373-87.
84. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L i sur. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18: 64-71.
85. Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS i sur. Randomised natalizumab discontinuation study: taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 937-43.
86. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Gianni C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 783-87.
87. Borriello G, Prosperini L, Marinelli F, Fubelli F, Pozzilli C. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. *Mult Scler J* 2011; 17: 372-5.
88. Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF i sur. Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71: 954-60.
89. Cohen M, Maillart E, Tourbah A i sur. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 436-41.
90. Evangelopoulos ME, Koutoulidis V, Andreadou E, Evangelopoulos DS, Kilidireas C. Pulsed corticosteroid treatment in MS patients stabilizes disease activity following natalizumab withdrawal prior to switching to fingolimod. *Int J Neurosci* 2016; 126: 1097-1102.
91. Gueguen A, Roux P, Deschamps R i sur. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1038-40.
92. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73: 790-94.
93. Magraner MJ, Coret F, Navarre A i sur. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258: 1805-11.
94. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68: 186-91.
95. Rossi S, Motta C, Studer V i sur. Treatment options to reduce disease activity after natalizumab: paradoxical effects of corticosteroids. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 748-53.
96. Sangalli F, Moiola L, Ferre L, i sur. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 520-6.
97. West TW, Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68: 395-9.
98. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K i sur. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 1382-7.
99. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P i sur. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): a retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4: 147-57.
100. Melis M, Cocco E, Frau J i sur. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35: 401-8.
101. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18: 1640-3.
102. Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, Maida E, Schmied M, Leutmezer F. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 97-102.
103. Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C i sur. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21: 780-5.
104. Alping P, Frisell T, Novakova L i sur. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 950-8.
105. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C i sur. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3275-86.
106. Fox RJ, Cree BAC, De Seze J i sur. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491-8.
107. Kister I, Spelman T, Alroughani R i sur. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1133-7.
108. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A i sur. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1794-1802.

109. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807-11.
110. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Albano JD, Rametta MJ. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014; 4: e004536.
111. De Las Heras V, De Andres C, Tellez N i sur. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007; 13: 981-4.
112. Fares J, Nassar AH, Gebeily S, Kobeissy F, Fares Y. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): a prospective multicentre study. *BMJ Open* 2016; 6: e011210.
113. Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L i sur. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15: 555-62.
114. Fragoso YD, Boggild M, Macías-Islas MA i sur. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 154-9.
115. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A i sur. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.
116. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 247-53.
117. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M i sur. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22: 810-16.
118. Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, Sayao A, Synnes A, Tremlett H. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler J* 2012; 18: 460-7.
119. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S i sur. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255: 1250-3.
120. Romero RS, Lunzmann C, Bugge J-P. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 587-9.
121. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira JI. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; 6: 402-8.
122. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15: 1037-42.
123. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21: 198-205.
124. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16: 150.
125. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler J* 2011; 17: 958-63.
126. Gold R, Phillips JT, Havrdova E i sur. Delayed release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4: 93-104.
127. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3: 133-8.
128. Karlsson G, Francis G, Koren G i sur. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82: 674-80.
129. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M i sur. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22: 801-9.

SUMMARY

UPDATE ON GUIDELINES FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND CROATIAN SOCIETY OF NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS

V. BAŠIĆ KES^{1,2}, M. J. JURAŠIĆ¹, I. ZAVOREO¹, M. LISAK^{1,2}, S. SOLDO BUTKOVIĆ^{3,4}, M. TITLIĆ⁵, M. MATIJACA⁵, I. LAZIBAT^{3,6}, D. JANČULJAK^{3,4}, M. HABEK^{7,8}, M. BOŠNJAK PAŠIĆ^{3,7}, I. ZADRO^{7,8}, I. ŠKARPA PRPIĆ⁹, I. HUSTIĆ¹, N. GRBIĆ¹, I. KOBASIĆ¹, T. MIROŠEVIĆ ZUBONJA⁴, A. MARČINKO¹⁰, A. VLADIĆ^{3,10}, D. JANKO LABINEC¹¹, T. GRŽINČIĆ¹², B. KOVAČ¹³, A. ALEKSIĆ SHIHABI¹⁴ and V. DEMARIN¹⁵

¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, ⁴Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek, ⁵Split University Hospital Centre, Department of Neurology, Split, ⁶Dubrava University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ⁷Zagreb University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, ⁸University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, ⁹Rijeka University Hospital Centre, Department of Neurology, Rijeka, ¹⁰Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ¹¹Pula General Hospital, Department of Neurology, Pula, ¹²Bjelovar General Hospital, Department of Neurology, Bjelovar, ¹³Vukovar General Hospital, Department of Neurology, Vukovar and ¹⁴Šibenik General Hospital, Department of Neurology, Šibenik and ¹⁵Croatian Academy of Sciences and Arts, Zagreb

Multiple sclerosis (MS) affects the central nervous system (CNS) and presents by numerous symptoms from different CNS functional systems. As the number of available treatments has increased in recent years, the need has emerged for continuous evaluation on MS diagnosis and treatment based on evidence-based medicine. This implies the need for continuous renewal of national and international guidelines, in our case, based on the regional guidelines of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology (EAN) with the aim of providing the best medical therapy for each patient, based on an individualized approach. These new guidelines are based on the recently updated EAN recommendations that have been derived as the result of exhaustive literature research as of December 2016. Given the risk of system error, the quality of evidence for each outcome has been subdivided into four categories, as follows: very high, high, low and very low. Given the quality of evidence and the risk and benefit ratio, the recommendations are accompanied by strong and weak strength. The research was focused on several key issues, including treatment effectiveness, response to therapy applied, strategy for recognizing appropriate response and safety, and therapeutic strategy for MS treatment during pregnancy. The guidelines cover all medicines that modify the course of the disease and are approved by the European Medicines Agency. Patients with clinically isolated syndrome that do not meet diagnostic criteria for clinically definitive MS have been assigned to special groups while patients with proven MS are divided into different clinical subtypes of MS in accordance with valid diagnostic guidelines.

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying treatment, guidelines