

ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

*Oddelek za nevrološke bolezni, UKC Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tanja.hojs@ukc-mb.si; tanja.hojs@gmail.com

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska ter degenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ) (1). Zanja je značilna prostorska in časovna razpršenost sprememb v belini OŽ. Klinično se bolezen odrazi različno, gre lahko za okvaro enega ali več sistemov v OŽ. Pri bolniku lahko ugotovimo motnjo občutenja, šibkost, prizadetost malih možganov, vnetje vidnega živca, prizadetost možganskega debla in hrbtenjače.

Diagnoza MS je klinična. Uporaba magnetnoresonančnega slikanja (MR) in parakliničnih preiskav pa pomembno poveča zanesljivost diagnoze. Ob značilnih simptomih in znakih ter ostalih demografskih pogojih (spol, starost, pridružene bolezni,..) je diagnozo možno postaviti dovolj zgodaj in zanesljivo. Za prvo epizodo bolezni, ki jo je možno objektivizirati z ustreznimi nevrološkimi znaki, se je uveljavil izraz klinično izoliran sindrom (angl. Clinically Isolated Syn-

POVZETEK

Multipla skleroza je kronična neozdravljiva bolezen. Z zdravljenjem lajšamo simptome, ki pestijo bolnike, zagone pa zdravimo s kortikosteroidi. Zadnji dve desetletji imamo zdravila s katerimi vplivamo na potek recidivno remitentne multiple skleroze, sekundarno napredujoče multiple skleroze s prisotnimi zagoni ter klinično izoliranega sindroma. Imunomodulatorna zdravila prvega izbora so sorazmerno varna, vendar še vedno le delno učinkovita, za uporabo določena dokaj neprijetna, saj si jih morajo bolniki samoinjicirati v podkožje ali mišico. Prijaznejša so zdravila v obliki tablet. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora so učinkovita za zdravljenje zelo aktivne recidivno remitentne multiple skleroze pri odraslih bolnikih, kjer je kljub zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora potek bolezni zelo aktiven, ali za bolnike s hitro napredujočo in zelo aktivno boleznijo. Zdravila drugega izbora so učinkovitejša od zdravil prvega izbora, imajo pa večinoma tudi več neželenih učinkov. Več novih zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju ter dober nadzor aktivnosti bolezni z najmanj neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, imunomodulatorna zdravila prvega izbora, imunomodulatorna zdravila drugega izbora

ABSTRACT

Multiple sclerosis is still partially treatable disease. Symptoms are alleviated with medication and relapses are treated with steroids. The last two decades we had immunomodulatory therapy for relapsing remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis with relapses and clinical isolated syndrome. The currently approved first line immunomodulatory therapy is proportionally safe, moderately effective and some medications are injectable, and inconvenient and painful for the patients. New oral drugs are much more convenient and patient friendly. Immunomodulatory second line therapy is effective for highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the adult patients despite treatment with first line immunomodulatory therapy or for treatment naive patients



with rapidly evolving severe disease. Immunomodulatory second line therapy is more effective than first line but it has more side effects. More new therapies will enable individualized treatment and good control of disease activity with the less side effects.

KLJUČNE BESEDE:

multiple sclerosis, first line immunomodulatory therapy, second line immunomodulatory therapy

drome, CIS). Po sodobnih McDonaldovih merilih diagnozo MS postavimo, če je bolnik utrpel dva zagona bolezni, ob pregledu pa najdemo znake prizadetosti, ki jih ne znamo razložiti z eno okvaro živčevja (2). Pomemben pogoj je, da za tovrstne simptome in znake ni drugega možnega vzroka. MR je najzanesljivejša preiskava za dokaz vnetnih sprememb v prostoru in času znotraj OŽ (3). Večina žarišč, ki jih ugotovimo z MR je klinično nemih. Le približno 10 % sprememb v OŽ je povezanih s simptomi. Pri postavitvi diagnoze nam je v veliko pomoč tudi pregled cerebrospinalne tekočine ter izvajeni odzivi.

Potek MS je pri bolnikih lahko različen in vsaj na začetku je pri približno 85 % bolnikov recidivno remitenten (4). Pri tej obliki bolezni poteka z zagoni. Zagon je opredeljen kot pojav novih simptomov ali ponovitev prejšnjih, ki trajajo več kot 24 ur in za katerega niso krivi drugi vzroki, vključno povišana telesna temperatura. O ponovnem zagonu govorimo, če se novi simptomi pojavijo mesec dni po prejšnjem. Zagoni si lahko sledijo v nepravilnih presledkih. Na podlagi rezultatov različnih raziskav so ugotovili, da imajo bolniki v povprečju 0,4 - 0,6 zagona letno. Nevrološki znaki so pri nezdravljenem zagonu prisotni od nekaj tednov do mesecev, pri 41 % bolnikov z MS vsaj 3 mesece (5) in pri nekaterih bolnikih z MS stalno (6). Napredovanje prizadetosti pri bolnikih z recidivno remitentno MS (RRMS) je posledica vnetnih sprememb v OŽ. Pri sekundarno napredujoči obliki MS se invalidnost nalaga progresivno z ali brez zagonov. Pri tej obliki je manj vnetnih sprememb in prevladovati prične degenerativna faza, ki je tudi odgovorna za napredovanje invalidnosti. V raziskavah, kjer so spremljali naravni potek bolezni, je okoli 90 % bolnikov z RRMS prešlo v sekundarno napredujočo MS (4). Pri primarno napredujoči obliki MS se znaki postopoma, vendar nepretrgano slabšajo, brez vmesnih izboljšanj. Nevrološki deficit in invalidnost se večata brez zagonov oziroma izboljšanj, takih bolnikov je 10 do 15 %. Bolniki s primarno napredujočo

obliko MS so v povprečju na začetku bolezni nekoliko starejši, stari so okrog 40 let in pogosteje so prizadeti moški. Vnetje ima osrednjo vlogo pri razvoju bolezni in vsa zdravljenja odobrena s strani agencije za zdravila s katerimi vplivamo na potek bolezni delujejo na zmanjšanje vnetja preko različnih mehanizmov (7).

2 ZDRAVLJENJE MS

MS je še vedno neozdravljiva bolezen. Ne poznamo zdravila, ki bi bolezen ustavilo ali pozdravilo, lahko pa z zdravlili deloma vplivamo na potek bolezni, bolezen nekoliko upočasnimo in bolnikom z lajšanjem simptomov izboljšamo kvaliteto življenja. Zdravljenje MS razdelimo v simptomatsko zdravljenje, zdravljenje zagonov bolezni in zdravljenje, s katerim vplivamo na potek bolezni. Poleg zdravljenja z zdravili je pomembna tudi fizikalna rehabilitacija.

2.1 ZDRAVLJENJE AKUTNEGA ZAGONA

Akutne zagone zdravimo s kortikosteroidi, ki izboljšajo klinično sliko. Milligan s sod. je ugotovil, da je pulzno zdravljenje z visokimi odmerki metilprednisolona učinkovito pri bolnikih z akutnim zagonom (8). Pri večini odzivnih bolnikov je opazil klinično izboljšanje že po tretji aplikaciji, stanje pa se je izboljševalo še prve štiri tedne. Ugotovil je tudi, da je vloga metilprednisolona pri bolnikih s primarno napredujočo obliko MS manj zanesljiva, učinek naj bi imel le na zmanjšanje spastičnosti (8). Uspešnost zdravljenja lahko spremljamo z MR preiskavo. Ugotovili so, da je zmanjšanje števila s kontrastom obarvanih žarišč odvisno od odmerka zdravila (9). Kortikosteroidi vplivajo na hitrost izboljšanja simptomov oziroma skrajšajo trajanje simptomov v času zagona, nimajo pa vpliva na dolgoročni potek bolezni. Tudi pri nas bolnike z MS z zagonom zdravimo 3 - 5 dni pulzno z 1 g metilprednisolona dnevno. Ne zdravimo vseh zagonov. Zdravimo vnetje vidnega živca ter težje zagone. Drevljenje oziroma lažje zagone zdravimo z intramuskularnimi injekcijami skupine B vitaminov in priporočamo počitek. Pri bolnikih, ki so neodzivni na zdravljenje s kortikosteroidi, lahko zagone zdravimo s plazmaferezo. Weinschenker s sodelavci je ugotovil značilno izboljšanje funkcijskega stanja pri 42 % bolnikov z akutnim zagonom zdravljenih s plazmaferezo, ki se niso odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi (10).

2.2 ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA POTEK BOLEZNI

2.2.1 Imunomodulatorna zdravila prvega izbora

Dobri dve desetletji imamo na razpolago zdravila s katerimi lahko vplivamo na naravni potek MS. Cilj zdravljenja je zmanjšati klinično in radiološko aktivnost bolezni, posledično upočasniti napredovanje invalidnosti ter tako bolnikom omogočiti kakovostno življenje (11-14). Imunomodulatorna zdravila prvega izbora kot so interferoni beta 1-b, interferoni beta 1-a in glatiramer acetat so dokaj varna zdravila, vendar so le delno učinkovita pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom, recidivno remitentno MS (RRMS) ter sekundarno napredujočo MS z zagoni. Imunomodulatorna zdravila kot so interferon beta in glatiramer acetat zmanjšajo število zagonov bolezni za približno 30 %, zmanjšajo intenzivnost zagonov, podaljšajo čas do ponovnega zagona, zmanjšajo število sprememb vidnih na MR za polovico in upočasnijo napredovanje invalidnosti. Pri bolnikih s CIS omenjena zdravila podaljšajo čas do drugega zagona za približno leto dni. Bolniki si ta zdravila samoinjicirajo v mišico ali v podkožje. V letošnjem letu sta bili med imunomodulatornimi zdravili prvega izbora za zdravljenje RRMS odobreni dve novi učinkovini v obliki tablet, to je teriflunomid ter difumarat.

Pogost neželeni učinek zdravljenja z glatiramer acetatom so kožne reakcije v obliki podkožnih vozličkov (58 %), v redkih primerih pa lahko pride tudi do sistemske reakcije v obliki stiskajoče bolečine v prsih (17 %). Interferon beta lahko povzroča neželene učinke v obliki gripoznih simptomov (38 %), kožnih reakcij (48 %), motenj menstrualnega cikla (9 - 17 %) in sprememb laboratorijskih kazalcev (povišanje jetrnih transaminaz (14-19 %), levkopenija (11-16 %) in trombocitopenija). Zdravljenje z interferonom beta lahko vpliva na delovanje ščitnice. Pri 5 – 40 % bolnikov se po približno enem letu zdravljenja pojavijo nevtralizacijska protitelesa (angl. Neutralizing Antibodies, NAb) proti interferonom beta. Pojav NAb zmanjša biološko razpoložljivost interferonov beta in vpliva na klinično učinkovitost zdravila. Zaradi negativnega vpliva NAb na potek MS se priporoča določanje Nab pri vseh bolnikih po 12 in 24 mesecih zdravljenja z interferonom. Bolniki, ki tudi po 24 mesecih zdravljenja ne razvijejo protiteles, imajo minimalno tveganje za pojav NAb (15).

2.2.2 Nova imunomodulatorna peroralna zdravila prvega izbora za zdravljenje RRMS

Teriflunomid

Teriflunomid je učinkovina, ki v mitohondrijih z blokado encima dihidroorotatne dehidrogenaze inhibira sintezo pirimidina, ki je ključen za proliferacijo in diferenciacijo aktiviranih limfocitov (16). V klinični raziskavi faze III Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMISO) je teriflunomid v dnevnem odmerku 7 mg in 14 mg zmanjšal relativno tveganje zagonov za 31,5 % in napredovanje prizadetosti za 24 % (7 mg) in 30 % (14 mg) v primerjavi s placebom (17). Statistično značilno se je zmanjšalo tudi število aktivnih lezij (za 80 %) ter vseh lezij na T2 oteženih sekvencah na MR (za 76,7 %) (17). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili driska (17,9 %), slabost (14,2 %), limfopenija, porast encima alanin aminotranseferaze (14,2 %), opisali so povečano izpadanje in stanjšanje las (13 %) (17). Med zdravljenjem je potrebno upoštevati priporočila v primeru željene nosečnosti zaradi daljše razpolovne dobe zdravila (18). Zaradi enterohepatične cirkulacije je za popolno eliminacijo zdravila potrebno tudi več mesecev ali celo do 2 leti (18). V primeru željene nosečnosti je potrebno izpeljati postopek pospešenega izločanja zdravila s pomočjo holestiramina ali zaužitjem 50 g aktiviranega oglja. Zato se zdravljenje s teriflunomidom ne priporoča mladim bolnicam z željo po zanositvi. Sicer ima zdravilo dober varnostni profil.

Dimetilfumarat

Dimetilfumarat je zdravilo, ki se uporablja v dveh dnevni odmerkih. Mehanizem delovanja zdravila pri multipli sklerozi ni čisto jasan. Predklinične študije kažejo, da dimetilfumarat aktivira transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2, ki zmanjša ekspresijo proinflammatoryh citokinov (TNF α , IL-1 β , IL-6) (19,20). Dimetilfumarat deluje nevroprotektivno tako, da zmanjša oksidativni stres in zaščiti aksonne pred vnetnimi mediatorji. V kliničnih raziskavah faze III The Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing–Remitting MS (DEFINE) je bil difumarat v odmerkih 240 mg dvakrat ter trikrat dnevno v primerjavi s placebom učinkovitejši. V odmerku 240 mg dvakrat dnevno je relativno zmanjšal število letnih zagonov za 53 % in napredovanje prizadetosti za 38 % (21). Statistično značilno se je zmanjšalo število aktivnih lezij (za 90 %) ter vseh lezij na T2 sekvencah na MR (za 85 %) (21). V raziskavi faze III COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing remitting MS (CONFIRM), kjer so primerjali oba odmerka fumarata z glatiramer acetatom in s placebom,



je bil difumarat učinkovitejši v primerjavi z glatiramer acetatom in placebom glede zmanjšanja letnega števila zagonov ter radiološke aktivnosti, ni pa bilo razlike glede napredovanja prizadetosti (22). Varnostni profil difumarata je dober. Med najpogostejšimi neželenimi učinki so bile težave s prebavnim traktom (driska 19 %, slabost 13 %, bolečina v trebuhu 9 %), rdečica (32 %) in limfopenija.

2.2.3 Imunomodulatorna zdravila drugega izbora

Kadar pri bolnikih z RRMS kljub zdravljenju z imonomodulatornimi zdravili prvega izbora ugotavljamo klinično in radiološko aktivnost ali v primeru hitro napredujoče in zelo aktivne bolezni, lahko posežemo po imunomodulatornih zdravilih drugega izbora (23). V to skupino zdravil uvrščamo natalizumab ter fingolimod ter novejšo odobreno učinkovino alemtuzumab. Imunosupresivno zdravilo mitoksantron je prav tako zdravilo drugega izbora, vendar ga za zdravljenje RRMS opuščamo, saj imamo večjo izbiro novejših učinkovitih zdravil z ugodnejšim varnostnim profilom.

Fingolimod

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin 1-fosfat (S1P), ki se veže z različno afiniteto na štiri od petih znanih receptorjev (S1P₁, S1P₃₋₅). S1P receptorji imajo pomembno vlogo v imunskem sistemu, v osrednjem živčevju in srčno žilnemu sistemu. Fingolimod deluje kot funkcionalni antagonist receptorjev S1P₁ na limfocitih in tako zavira sposobnost limfocitov, da izstopijo iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in OŽ, kar povzroči prerazporeditev limfocitov in ne znižanja njihovega števila (24). Fingolimod torej vpliva na vnetno komponento bolezenskega procesa, verjetno pa ima tudi direktni protektivni učinek v OŽ (25).

Učinkovitost monoterapije s fingolimodom so ocenjevali v naključni, dvojno slepi, dve leti trajajoči raziskavi FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) v katero so bili vključeni bolniki z RRMS, ki so imeli 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični zagon (26). Primarni cilj raziskave je bil dosežen, saj se je letno število zagonov pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod v odmerku 0,5 mg v primerjavi s placebom relativno zmanjšalo za 54 %. Prav tako se je relativno zmanjšalo tveganje napredovanja stopnje prizadetosti ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) po 3 mesecih za 30 % in po 6 mesecih za 37 %, na MR se je zmanjšalo povprečno število novih T2 lezij za 74 % ter število lezij obarvanih s kontrastom za 82 % v obeh letih (26).

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili prehodni srčni dogodki (bradikardija) brez simptomov ob prvem odmerku (2,1 %), blag dvig krvnega tlaka (6,1 %), edem makule (1,6 %) ter dvig vrednosti jetrnih encimov (0,5 %) (27). Večinoma so neželeni učinki odraz vezave fingolimoda na S1P receptorje.

Na podlagi rezultatov raziskav glede učinkovitosti ter varnostnega profila je Evropska Agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) leta 2011 v Evropi odobrila zdravljenje s fingolimodom kot zdravilom drugega izbora pri bolnikih z zelo aktivno RRMS z določenimi previdnostnimi ukrepi (28). EMA zahteva redno merjenje krvnega utripa ter krvnega tlaka vsako uro prvih šest ur po zaužitju zdravila ter priporoča kontinuirano snemanje elektrokardiograma (EKG).

Zaradi boljšega spremljanja bolnikov zdravljenih s fingolimodom, možnimi neželenimi učinki zdravljenja (prehodna bradikardija, makularni edem, dvig jetrnih encimov, porasta krvnega pritiska) je bil v Sloveniji oblikovan register teh bolnikov. Podatki o naših bolnikih so primerljivi z rezultati tujih observacijskih raziskav.

Monoklonska protitelesa

Poglobljeno razumevanje imunopatogeneze MS je doprineslo k razvoju novega zdravljenja, ki je usmerjeno na določeno mesto v imunskem procesu. V zadnjih letih se je znanost osredotočila na specifične adhezijske molekule, ki sodelujejo pri aktivaciji in delovanju limfocitov, zlasti pri migraciji teh celic na mesto vnetja v OŽ. Med nove oblike zdravljenja vsekakor sodijo monoklonska protitelesa. Poznanih je več učinkovin, ki se razlikujejo glede tarčnega mesta delovanja. V Sloveniji je odobreno zdravljenje z natalizumabom ter alemtuzumabom.

Natalizumab

Natalizumab je selektivni inhibitor adhezijske molekule $\alpha 4 \beta 1$ integrina (VLA4), ki se nahaja na površini levkocitov (z izjemo nevtrofilcev) in prepreči vezavo limfocitov z adhezijsko molekulo na površini žilnega endotelija (VCAM-1). Vezava natalizumaba na integrin inhibira aktivacijo in migracijo aktiviranih T limfocitov preko krvno možganske pregrade (KMP) in prepreči nastanek novih lezij v OŽ (29).

V naključni, dvojno slepi dve leti trajajoči raziskavi Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis study (AFFIRM) je bila ugotovljena učinkovitost monoterapije pri bolnikih z RRMS (30). Oba primarna cilja sta bila dosežena, saj je v zdravljeni skupini bolnikov prišlo

do 68 % relativnega upada zagonov v obdobju dveh let, za 42 - 54 % se je zmanjšalo tveganje napredovanja stopnje prizadetosti ocenjeno po EDSS v primerjavi s placebom (30). Med podaljšano fazo raziskave je prišlo do razvoja redke oportunistične okužbe, progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), kar je povečalo zaskrbljenost. Do septembra 2014 je pogostnost PML pri bolnikih, ki so prejeli natalizumab, znašala 3,72 na 1000 zdravljenih bolnikov (postmarketinški podatki o zdravljenih bolnikih). Neželeni učinki zdravila so v glavnem blagi. V raziskavah je 43,5 % bolnikov zdravljenih z natalizumabom poročalo o neželenih učinkih, 5,8 % bolnikov zdravljenih z natalizumabom pa je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo (31). Od neželenih učinkov so najpogostejše poročali o glavobolu (38 %), utrujenosti (27 %), vnetju sečil (20 %) in artralgiyah (19 %). Zaradi možnih resnih oportunističnih okužb ter zaradi boljšega sledenja zdravljenja, v Sloveniji vodimo register bolnikov zdravljenih z natalizumabom. Podatki o naših bolnikih so primerljivi z rezultati observacijske mednarodne raziskave. Razlikujejo se le po pojavnosti oportunističnih okužb, saj v naši skupini zdravljenih bolnikov nismo beležili PML.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD52, ki se nahaja na membrani T in B limfocitov in monocitov. Aktivira komplement in posreduje od protitelesa odvisno celično citotoksičnost. Zdravljenje povzroči limfopenijo.

Učinkovitost zdravljenja je bila ugotovljena v različnih raziskavah pri bolnikih z RRMS (1), pomembnejši sta dve raziskavi faze III Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis (CARE-MS I in CARE-MS II). V prvi so primerjali alemtuzumab (12 mg dnevno v intravenski infuziji 5 dni v prvem mesecu in nato 3 dni po 12 mesecih) z interferonom beta 1-a pri bolnikih z zgodnjo RRMS, ki niso bili predhodno zdravljeni, v drugi pa obe učinkovini (alemtuzumab v odmerkih 12 in 24 mg ter interferon beta 1-a) pri zdravljenih bolnikih z aktivno boleznijo. V raziskavi CARE-MS I so ugotovili statistično značilno znižanje števila zagonov pri bolnikih zdravljenih z alemtuzumabom (za 55 %), niso pa ugotovili značilnega znižanja napredovanja stopnje prizadetosti (32). Statistično značilno se je zmanjšalo število aktivnih ter vseh lezij na T2 oteženih slikah na MR (32). V raziskavi CARE MS II pa so ugotovili statistično značilno znižanje števila zagonov, napredovanja prizadetosti ter radiološke aktivnosti (33). Med neželenimi učinki zdravljenja je bil poleg okužb pojav drugih imunsko

pogojenih bolezni kot je bolezen ščitnice (18 %), idiopastka trombocitopenična purpura (0,8 %) in redko akutna ledvična odpoved v sklopu Goodpasture sindroma (34). Ta sekundarna avtoimunost je najverjetneje povezana z interleukinom 21 (35). Pogoste so tudi reakcije povezane z infuzijo.

2.3 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Bolnike z MS pestijo različni simptomi, ki lahko ovirajo njihovo kvaliteto življenja. Bolniki z MS pogosto tožijo zaradi *utrudljivosti*, ki jo lahko zmanjšamo s pomočjo amantadina in modafinila, ki pa imata omejeni terapevtski učinek. Najboljši način premagovanja utrujenosti ostaja skrbno načrtovanje počitka, dobra higiena spanja in predvidevanje sprožilnih dejavnikov, ki je v veliki meri odvisno od bolnika samega (36,37).

Spastičnost lahko zdravimo z različnimi zdravili, kar je odvisno od stopnje prizadetosti ter prenosljivosti zdravila. Sem sodijo: baklofen, tizanidine, diazepam, gabapentin, za fokalno spastičnost botulinus toksin, pri hudih oblikah spastičnosti pride v poštev baklofenska črpalka. Neželenim in odtegnitvenim učinkom se izognemo s skrbnim in počasnim odmerjanjem (36,37).

Med *motnjami mokrenja* bolniki z MS pogostejše opažajo pogostejše mokrenje, nujo za mokrenje in uhajanje seča ob nuji. Prekomerno aktiven mehur zdravimo z antiholinergiki, dezmodpresinom in aplikacijo botulinus toksina. Pri motnjah praznjenja mehurja in pri izmerjenem zastanku seča preko 100 ml je potrebno bolnika priučiti samokaterizacije. Ženske si pri težavah s spolnostjo pomagajo z uporabo lubrikantov ter z zdravili za zmanjševanje spastičnosti in bolečine. Za erektilno disfunkcijo se uporabljajo oralni inhibitorji fosfodiesteraze 5 in sildenafil (36,37).

Zdravljenje *tremorja* in *ataksije* je lahko medikamentozno z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta ali nevrokirurško z globoko možgansko stimulacijo (37).

Oblike bolečin pri bolnikih z MS so lahko različne, od paroksizmalnih bolečin v smislu trigeminalne nevralgije, do kroničnih, žgočih bolečin, neredko povezanih s spastičnostjo. Vendar pa niso vse bolečine nevropatske, temveč so lahko posledica nepokretnosti in izvirajo iz sklepov in tetiv. Za zdravljenje nevropatske bolečine se uporabljajo antiepileptiki (karbamazepin, gabapentin, topiramet), antidepresivi (vključno z amitriptilinom), opiat in kanabinoidi (37).

Pri 80 % bolnikov z MS so prisotne težave pri hoji po 15 letih bolezni. Dalfampridin ima dokazan učinek na izboljšanje hitrosti hoje pri bolnikih z MS (38).

3 ZAKLJUČEK

MS je kronična neozdravljiva bolezen in je drugi najpogostejši vzrok invalidnosti pri mladih. Pomembno je zgodnje prepoznavanje za demielinizacijo značilnih simptomov. Potek MS je pri bolnikih lahko različen in od poteka bolezni je odvisna izbira zdravljenja. Pomembno je zgodnje odkrivanje bolezni, saj je v zgodnji fazi MS dokazana boljša učinkovitost zdravljenja z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora. Pri bolnikih z RRMS, kjer je bolezen aktivna kljub zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora, ali bolezen hitro napreduje, pričnemo zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili drugega izbora. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora značilno zmanjšajo klinično in radiološko aktivnost bolezni ter tako izboljšajo kvaliteto življenja bolnikov. Pred odločitvijo za zdravljenje je potrebno pretehtati učinkovitost in varnost zdravljenja. Zaradi znanih neželenih učinkov zdravljenja je potrebna dobra selekcija bolnikov ter skrbno spremljanje njihovega zdravljenja. Z individualnim pristopom zdravljenja za vsakega posameznega bolnika želimo doseči optimalno zdravljenje v želji po najboljšem nadzoru aktivnosti bolezni ter najmanj neželenih učinkov.

4 LITERATURA

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. *McAlpine's Multiple sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2006.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69: 292-302.
3. Wolinsky JS. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology. CONTINUUM. Multiple sclerosis* 2004; 10:74-101.
4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112(Pt 1), 133-146 (1989).
5. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11), 1528-1532 (2003).
6. Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology* 74(11), 900-902 (2010).
7. Jeffery DJ, Markowitz CE, Reder AT, Weinstock-Guttman B, Tobias K. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother* 2011; 11:1473
8. Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS. A double blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis I. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.
9. Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994;36:382-7.
10. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-61.
12. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised doubleblind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-504.
13. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-94.
14. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007; 69:1498-507.
15. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralizing antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (7): 740-50.
16. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: Teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142: 49-56.
17. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
18. Wiese MD, Rowland A, Polasek TM, et al. Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(8):1025-35.
19. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(Pt 3): 678-92.
20. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:163.
21. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12): 1098-107.
22. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
23. Fingolimod Approval Letter, European Medicines Agency, 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002202/WC500101043.pdf (Accessed 12 Nov 2013).
24. Chun J and Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010 ; 33: 91-101.

25. Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, et al. How Does Fingolimod (Gilenya®) Fit in the Treatment Algorithm for Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis? *Frontiers in Neurology* 2013;4: 1-14.
26. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
27. Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.03.002>
28. 15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP summary of positive opinion for Gilenya. Date: January 2011. [cited 2011: January 21]
29. Kumpfel T, Heydari N, Hohfeld R. Antegren (natalizumab). A promising new approach to therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2002;73:552-5.
30. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
32. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. 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.
33. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-39.
34. Cossburn M, Pace AA, Jones J, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*. 2011;77(6):573-9.
35. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest*. 2009;119(7):2052-61.
36. Correia de Sa JA, Airas L, Bartholome E, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May; 4(3):139-68.
37. Zajicek J. *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd ed. Elsevier B. V.; 2013: 461-70.
38. Hersh C, Rae-Grant A. Extended-release dalfampridine in the management of multiple-sclerosis-related walking impairment. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(4):199-204.

