

SMJERNICE HRVATSKOG NEUROLOŠKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE – REVIZIJA 2021

Smjernice su izrađene prema europskim smjernicama za liječenje osoba oboljelih od multiple skleroze (Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018 Feb;25:215-237.).

Smjernice je potrebno modificirati jednom godišnje kako budu dostupni novi podatci o liječenju multiple skleroze.

U izradi smjernica su sudjelovali:

Prof. dr. sc. Mario Habek, KBC Zagreb
Doc. dr. sc. Magdalena Krbot Skorić, KBC Zagreb
Dr. sc. Ivan Adamec, KBC Zagreb
Doc. dr. sc. Barbara Barun, KBC Zagreb
Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, KBC Sestre Milosrdnice
Dr. Andrijana Bogoje Raspopović, OB Dubrovnik
Dr.sc. Klaudia Duka Glavor, OB Zadar
Dr. sc. Tereza Gabelić, KBC Zagreb
Dr. Tihana Gržinčić, OB Bjelovar
Dr.sc. Miljenka Jelena Jurašić, KBC Sestre Milosrdnice
Doc. dr.sc. Spomenka Kiđemet Piskač, OB Varaždin
Dr. Milica Komšo, OB Zadar
Dr.sc. Biserka Kovač, OB Vukovar
Doc. dr. sc. Ines Lazibat, KB Dubrava
Dr. sc. Marijana Lisak, KBC Sestre Milosrdnice
Dr. Anita Marčinko, KB Sveti Duh
Doc. dr. sc. Meri Matijaca, KBC Split
Dr. Marija Ratković, OB Slavonski Brod
Dr. Lidija Šapina, OB Slavonski Brod
Dr. Ana Jadrijević Tomas, KBC Sestre Milosrdnice
Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić, KBC Rijeka
Doc. dr. sc. Ivana Zadro, KBC Zagreb
Dr. Tea Mirošević Zubonja, KBC Osijek

Upravni odbor Hrvatskog neurološkog društva:

Predsjednica: Prof. dr. sc. Zdravka Poljaković

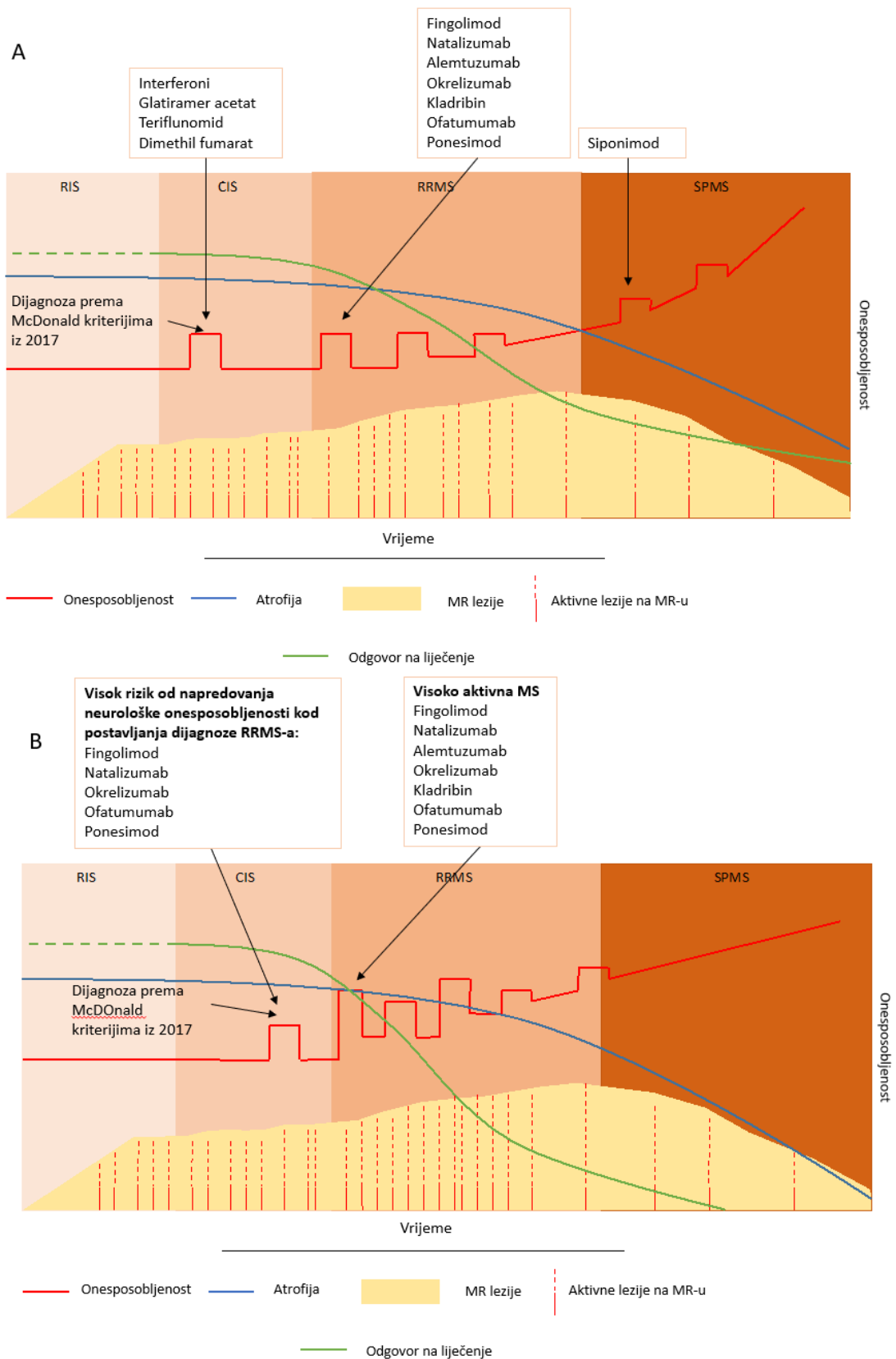
Članovi:

Doc. dr. sc. Marina Roje Bedeković
Doc. dr. sc. Ivica Bilić
Prof. dr. sc. Fran Borovečki
Prof. dr. sc. Silvio Bašić
Prof. dr. sc. Silva Butković Soldo
Prof. dr. sc. Tomislav Breitenfeld
Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić

Prof. dr. sc. Željka Petelin Gadže
Prof. dr. sc. Davor Jančuljak
Dr. Vanja Vojnović
Prof. dr. sc. Mario Habek

LIJEČENJE RELAPSNO REMITIRAJUĆE MULTIPLE SKLEROZE

Shematski prikaz smjernica je prikazan na slici 1.



Indikacije za početak liječenja 1. linijom terapije (interferonom beta* / glatiramer acetatom* / teriflunomidom / dimetilfumaratom) bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom:

1. Zadovoljeni revidirani McDonaldovi dijagnostički kriteriji za relapsno remitirajući oblik multiple skleroze (Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.)
 - a. 2 relapsa (U relaps se ubraja i anamnestički relaps za kojega se naknadno ustanovi da je posljedica demijelinizacijskih lezija, a zbog kojeg se bolesnik javio svom liječniku obiteljske medicine ili neurologu te kod kojeg je došlo do spontanog oporavka. Relaps ne mora biti liječen pulsnom kortikosteroidnom terapijom ako dođe do spontanog oporavka simptoma.)

ili
 - b. 1 relaps +
 - i. dokaz diseminacije u prostoru: ≥ 1 T2 lezije u 2 od 4 tipične regije za multiplu sklerozu unutar središnjeg živčanog sustava (periventrikularna, jukstakortikalna, infratentorijska ili leđna moždina) +
 - ii. diseminacija u vremenu: istovremena prisutnost demijelinizacijske lezije koja se imbibira kontrastom i neimbibirajuće demijelinizacijske lezije ili nova T2 i/ili gadolinijumom imbibirana demijelinizacijska lezija na kontrolnom MR-u, bez obzira u kojem vremenskom razmaku se učini, ili pozitivne oligoklonske IgG vrpce u likvoru.
2. EDSS $\leq 6,5$
3. Odsutnost trudnoće*
4. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

*Napomena: trudnoća nije kontraindikacija za prekid liječenja glatiramer acetatom i **interferonom beta**

Zašto je potrebno započeti liječiti multiplu sklerozu što ranije?

Dugoročna istraživanja su pokazala kako rani početak liječenja bolesnika s klinički izoliranim sindromom i/ili relapsno remitirajućom multiplom sklerozom dovodi do boljeg ishoda. Postoji nekoliko dokaza koji potvrđuju gore navedenu tvrdnju:

- 1) Početak liječenja u fazi klinički izoliranog sindroma produžuje vrijeme do sljedećeg relapsa te poboljšava radiološke ishode, uključujući i atrofiju mozga.
- 2) Rani početak liječenja bolesnika s CIS-om u odnosu na kasniji početak liječenja dovodi do boljeg dugoročnog ishoda bolesti.
- 3) Što raniji početak liječenja bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom dovodi do boljeg dugoročnog ishoda bolesti.

Studije prirodnog tijeka multiple skleroze, iz vremena kada nije bilo lijekova koji mijenjaju tijek bolesti, pokazale su da između jedne trećine i jedne polovine bolesnika razvija progresiju bolesti otprilike 15 godina nakon njezina početka. Za razliku od toga, istraživanja provedena u eri imunomodulacijskog liječenja pokazala su da nakon prosječnog praćenja od 16.8 godina, tek 10.7% bolesnika dosegne značajniju invalidnost (EDSS \geq 6), a 18.1% razvije sekundarno progresivni oblik bolesti. Potrebno je napomenuti da je 59.7% od 517 bolesnika uključeno u ovo istraživanje bilo ili na interferonu ili na glatiramer acetatu, dok 38.9% bolesnika nije primalo nikakvu terapiju. Navedeni podatak, zajedno s rezultatima dugoročnih istraživanja liječenja multiple skleroze, upućuje da liječenje lijekovima visokog sigurnosnog profila, a umjerene učinkovitosti, može promijeniti dugoročno nepovoljan tijek bolesti. Zbog svega navedenog može se zaključiti kako se strategija liječenja multiple skleroze u posljednjih nekoliko godina značajno promijenila. Liječenje multiple skleroze treba biti proaktivno, rano, bazirano na medicini temeljenoj na dokazima, u odluku o liječenju potrebno je uključiti i bolesnika, a najvažnije je da liječenje bude dostupno svim oboljelima.

Reference:

1. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2014 Jun;27(3):246-59.
2. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S12–S15.
3. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016 Oct;80(4):499-510.

Procjena broja oboljelih

Prema posljednjim istraživanjima u Republici Hrvatskoj je u 2016. godini registrirano 6160 osoba oboljelih od multiple skleroze.

Na temelju bolničkih registara godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira oko 250 novih bolesnika s prvim simptomom multiple skleroze, a oko 85% njih zadovolji gore navedene kriterije. Ako uzmemo u obzir podatak da se i u najrazvijenijim zemljama EU za liječenje odluči oko 70% bolesnika, dolazimo do brojke od 150-180 novooboljelih godišnje, koji bi trebali započeti liječenje prema gore navedenim kriterijima.

Referenca:

1. Benjak et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J.* 2018;59:65-70

Kriteriji za promjenu ili prekid terapije interferonom beta / glatiramer acetatom / teriflunamidom / dimetilfumaratom bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (prema modificiranom Rio zbroju) (Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013 Sep;9(9):504-12.):

1. ≥ 4 nove T2 ili **T1 lezije koje se imbibiraju na primjenu kontrasta** na MR-u nakon početka liječenja ili
2. ≥ 2 relapsa nakon početka liječenja
3. Trudnoća*
4. Netolerirajuće nuspojave

***Napomena: trudnoća nije kontraindikacija za prekid liječenja glatiramer acetatom i interferonom beta**

Razlog za promjenu jednog lijeka 1. linije u drugi lijek 1. linije mogu biti:

- 1) Nuspojave
- 2) Neučinkovitost jednog od lijekova 1. linije (kako je ranije definirano) u slučaju da bolesnik zbog rizika nije kandidat za niti jedan od lijekova 2. linije.

Indikacije za početak liječenja osoba s visokim rizikom od napredovanja neurološke onesposobljenosti kod postavljanja dijagnoze RRMS-a lijekovima ofatumumab, ponesimod, fingolimod, okrelizumab, natalizumab

1. Zadovoljeni revidirani McDonaldovi dijagnostički kriteriji za relapsno remitirajući oblik multiple skleroze (Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2017 Dec 21. pii: S1474-4422(17)30470-2. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.)
2. + jedan od dolje navedenih kriterija
 - a. ≥ 9 T2 ili FLAIR lezija na inicijalnom MR-u mozga i vratne kralježnice
 - b. ≥ 3 lezija koje se imbibiraju na primjenu kontrastnog sredstva na inicijalnom MR-u mozga i vratne kralježnice
 - c. EDSS nakon liječenja prvog simptoma ≥ 3
3. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

Procjena broja osoba s visokim rizikom od napredovanja neurološke onesposobljenosti kod postavljanja dijagnoze RRMS-a

Prema europskim smjernicama za liječenje multiple skleroze, za aktivni RRMS, odabir između svih dostupnih DMT-a treba ovisiti o sljedećim čimbenicima: karakteristikama pacijenta i popratne bolesti, težini / aktivnosti bolesti, profilu sigurnosti lijekova te pristupačnosti lijeka. Upravo navedeno je reflektirano i u smjernicama Hrvatskog neurološkog društva.

Prema podacima dostupnim za Republiku Hrvatsku, na kohorti od 121 bolesnika koji su imali prvi simptom multiple skleroze 2016/2017. godine, njih 13 (10.7%) je imalo EDSS nakon provedenog liječenja relapsa ≥ 3 . (1) Ako se uz navedeni kriterij doda i nalaz MR-a, procjena je da će u oko 20% novodijagnosticiranih bolesnika biti zadovoljeni kriteriji pod ovom indikacijom.

Referenca:

1. Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I, Krbot Skorić M, Habek M. Evoked potentials can predict future disability in people with clinically isolated syndrome. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):437-444.

Indikacije za početak liječenja 2. linije terapije (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom/ kladribinom / okrelizumabom /

ofatumumabom, ponesimodom) bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom:

1. Bolesnici kod kojih je bolest aktivna usprkos lijekovima 1. liniji:
 - a. ≥ 4 nove T2 ili T1 lezije koje se imbibiraju na primjenu kontrasta na MR-u nakon početka liječenja lijekovima 1. linije ili
 - b. ≥ 2 relapsa nakon početka liječenja lijekovima 1. linije
2. EDSS $\leq 7,0$
3. Odsutnost trudnoće
4. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

Jedan lijek 2. linije terapije u drugi lijek 2. linije terapije (natalizumab / fingolimod / alemtuzumab/ kladribin / okrelizumab / ofatumumab / ponesimod) u osoba s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom se može promijeniti na indicaciju nadležnog neurologa, a u slučaju:

1. ≥ 1 relapsa nakon početka liječenja lijekovima 2. Linije
2. Nepodnošljivih nuspojava liječenja
3. U bolesnika liječenih natalizumabom u slučaju visokog titra anti JCV antitijela te povišenog rizika razvoja PML-a

Procjena broja osoba kod kojih je potrebna promjena jednog lijeka 2. linije u drugi lijek druge linije

U tablici 1. prikazana je učinkovitost 2. linije liječenja kod smanjenja godišnje stope relapsa. Za alemtuzumab i okrelizumab je potrebno naglasiti da su uspoređivani s aktivnim komparatorom tako da bi ovaj postupak bio značajno veći kada bi se uspoređivali s placebo.

Ako se uzmu u obzir gore navedeni kriteriji, u kojima se navodi da je indicacija za promjenu jednog od lijekova 2. linije u drugi lijek 2. linije jedan ili više relapsa, procijenjen broj bolesnika koji bi zadovoljio navedeni kriterij je od 10-15 godišnje. Navedeno se temelji na činjenici da za većinu od navedenih lijekova na 10 liječenih bolesnika tijekom 2 godine 1 doživi relaps.

Tablica 1.

Lijek (studija)	Kontrola	Broj ispitanika	Smanjenje godišnje stope relapsa (%)
Natalizumab (AFFIRM studija)	Placebo	942	68
Fingolimod (FREEDOMS 1 / 2 studije)	Placebo	1272 / 1083	54 / 50
Alemtuzumab (CARE – MS I / CARE – MS II studije)	Interferon beta 1a s.c.	578 / 628	55 / 48
Daklizumab (DECIDE studija)	Interferon beta 1a i.m.	1841	45

Cladribin (CLARITY studija)	Placebo	1326	57.6
Ocrelizumab (OPERA I i II studije)	Interferon beta 1a s.c.	821/835	46/47
Ofatumumab (Ascelipios I i II studije)	Teriflunomid	927/955	50.5/58.5
Ponesimod (OPTIMUM studija)	Teriflunomid	1133	30.5

Ponovno posebno ističemo smjernicu ECTRIMS/EAN vezanu uz ovu problematiku, a koja ističe potencijalnu opasnost prekidanja 2. linije liječenja MS-a:

Preporuka 16. Kada je liječenje visoko učinkovitim lijekom potrebno prekinuti ili zbog neučinkovitosti ili zbog nuspojava, potrebno je započeti drugi lijek slične učinkovitosti. Prilikom odabira lijeka potrebno je uzeti u obzir slijedeće čimbenike:

- a) Aktivnost bolesti (klinička ili neuroradiološka), što je veća aktivnost bolesti to je hitnije započeti s drugim lijekom
- b) Poluvijek i biološku aktivnost lijeka na kojem je bolesnik bio
- c) Mogućnost nastavka aktivnosti bolesti i *rebound* fenomena nakon prestanka uzimanja nekih od lijekova (osobito natalizumaba)

Indikacije za početak liječenja bolesnika s brzonapredujućom relapsno remitirajućom multiplom sklerozom (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom/ kladribinom / okrelizumabom / ofatumumabom / ponesimodom)

1. Bolesnici s teškom brzonapredujućom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom definiranom s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa (motorički relaps, ataksija, moždano deblo) u trajanju manje od jedne godine neovisno o trajanju bolesti i prethodnoj terapiji
2. EDSS ≤ 7,0
3. Odsutnost trudnoće
4. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

Procjena broja oboljelih s brzonapredujućom multiplom sklerozom

Prema bolničkim registrima godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira oko **25** novih bolesnika s brzonapredujućom multiplom sklerozom.

NAPOMENA

Liječenje lijekovima druge linije ne bi smjelo teretiti sredstva bolničkog proračuna, jer se navedenim ograničava propisivanje lijekova druge linije

bolesnicima kojima je navedeno liječenje neophodno i stavlja bolesnike s multiplom sklerozom u nepravedan položaj naspram ostalih bolesti.

PRIMARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

Indikacije za početak liječenja bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom (okrelizumabom)

1. Zadovoljeni revidirani McDonaldovi dijagnostički kriteriji za primarno progresivni oblik multiple skleroze (Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.)
2. EDSS \leq 7,0
3. Odsutnost trudnoće
4. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

Indikacije za početak liječenja bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (siponimod):

1. Zadovoljeni Lublinovi kriteriji za sekundarno progresivnu multiplu sklerozu (Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.)
2. EDSS 3,0-7,5
3. Odsutnost trudnoće
4. Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

PREPORUKE ZA CIJEPLJENJE BOLESNIKA S MULTIPLIM SKLEROZOM

Smjernice su izrađene prema: Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jun;31:173-188.

1. Trenutno važeći kalendar cijepljenja koji vrijedi za opću populaciju treba primijeniti na bilo koju osobu s MS-om, osim ako nema specifičnih kontraindikacija.
2. Tijekom liječenja imunosupresivima i u bilo kojem drugom slučaju imunosupresije, živa oslabljena cjepiva su kontraindicirana.
3. Sezonsko cjepivo protiv gripe se preporuča kod svih osoba s multiplom sklerozom koje se liječe imunosupresivima ili koje imaju značajnu invalidnost, osim ako ne postoje specifične kontraindikacije za primjenu cjepiva.
4. Kod svakog novodijagnosticiranog bolesnika s multiplom sklerozom, prije početka liječenja bilo kojim lijekom preporuča se pregledati kalendar cijepljenja te odrediti serologija na slijedeće viruse:
 - a. VZV
 - b. Hepatitis B
 - c. U slučaju negativne serologije potrebno je provesti odgovarajuće cijepljenje, osim ako ne postoje specifične kontraindikacije za primjenu cjepiva.
5. Ako je bolesnik kandidat za liječenje B-staničnom terapijom preporuča se:
 - a. Cijepljenje konjugiranim cjepivom (Prevenar 13) s minimalnim razmakom dva tjedna prije početka liječenja, a najmanje dva mjeseca nakon konjugiranog da bolesnici prime polisaharidno cjepivo (Pneumo 23 ili Pneumovax 23), neovisno o tome jesu li započeli terapiju ili ne, osim ako ne postoje specifične kontraindikacije za primjenu cjepiva.
 - b. Ukoliko Prevenar 13 nije dostupan, primijeniti polisaharidno cjepivo prije početka liječenja s minimalnim razmakom dva tjedna prije početka liječenja, osim ako ne postoje specifične kontraindikacije za primjenu cjepiva.