

Imunorekonstitucijska terapija u liječenju multiple skleroze

Kelava, Marina

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:600854>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Kelava

**IMUNOREKONSTITUCIJSKA TERAPIJA U LIJEČENJU
MULTIPLE SKLEROZE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Kelava

**IMUNOREKONSTITUCIJSKA TERAPIJA U LIJEČENJU
MULTIPLE SKLEROZE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Lazibat

Specijalistički rad obranjen je dana 27. ožujka 2024., online, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Ines Lazibat

KB Dubrava

3. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 46 listova.

Predgovor

Rad je izrađen na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ines Lazibat.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Ines Lazibat na savjetima te pomoći tijekom odabira teme i pisanja završnog specijalističkog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i kolegama na podršci tijekom poslijediplomskog studija i izrade ovog rada.

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledom dostupne i relevantne literature istražiti koje su to imunorekonstitucijske terapije te njihove mehanizme djelovanja u liječenju multiple skleroze, istražiti pozicioniranje ove terapije u algoritmu liječenja multiple skleroze te prednosti i nedostatke u odnosu na druge postojeće terapije za određeni profil bolesnika.

Materijali i metode: Pri izradi ovog preglednog rada napravljen je sustavni pregled relevantne znanstvene i stručne literature s naglaskom na znanstvene članke s podacima iz svakodnevne kliničke prakse i službene smjernice hrvatskih i svjetskih stručnih društava. Tijekom istraživanja korištene su ključne riječi i pojmovi *MS treatment algorithm*, *immune reconstitution therapy in MS*, *induction therapy*, *escalation therapy*, *mechanism of action for immune reconstitution therapy (IRT) in MS*, *disease – modifying therapies (DMTs)*, smjernice za liječenja multiple skleroze.

Rezultati: Imunorekonstitucijska terapija je jedna od mogućnosti liječenja multiple skleroze, čiji se mehanizam djelovanja temelji na redukciji, repopulaciji i rekonstituciji imunološkog sustava, aplicira se u kratkom vremenskom intervalu, a učinci koje postiže u liječenju MS su dugoročni. Dio je eskalacijskog i induksijskog pristupa liječenju te se može sekvencijalno aplicirati. Uz visoku učinkovitost IRT karakteriziraju nuspojave kao što su odgođena sekundarna autoimunost, limfopenije i herpes zoster. Prema preporukama spomenutim u ovom radu, najviše koristi od primjene IRT u liječenju MS imat će bolesnice koje planiraju trudnoću, bolesnici koji imaju agresivan početak bolesti te sami žele jednu od ovih terapija jer tako zahtjeva njihov životni stil.

Zaključak: Iako imaju različite mehanizme djelovanja, IRT dovode do kvalitativnih i kvantitativnih promjena u stanicama imunološkog sustava te time djeluju na smanjenje aktivnosti MS. U algoritmu liječenja RRMS IRT se primjenjuje nakon progresije bolesti unatoč liječenju nekom od DMT umjerene učinkovitosti (eskalacijski pristup) ili odmah po postavljanju dijagnoze visoko aktivne bolesti s lošim prognostičkim faktorima (induksijski pristup). IRT su vrijedna visokoučinkovita terapijska opcija liječenja MS, mogu se sekvencijski aplicirati, potrebno je dugoročno pratiti pacijente kako bi se smanjio rizik od nastanka nuspojava. Ne postoje usporedne studije učinkovitosti i sigurnosti ovih terapija, stoga su podatci iz svakodnevne kliničke prakse iznimno vrijedni te su potrebne dodatne retrospektivne studije kako bi se bolje odredile sličnosti i razlike ovih terapija.

Summary

Objectives: The aim of this review paper is to investigate definition of immune reconstitution therapies and their mechanisms of action in the of multiple sclerosis treatment, to investigate the positioning of this therapy in the multiple sclerosis treatment algorithm and the advantages and disadvantages versus other existing therapies for a specific patient profile, by reviewing the available and relevant literature.

Materials and methods: During the preparation of this review paper, a systematic and retrospective review of the relevant scientific and professional literature was made, emphasizing scientific articles with real world evidence and official guidelines of Croatian and international professional societies. During the research, key words and terms were used: MS treatment algorithm, immune reconstitution therapy in MS, induction therapy, escalation therapy, mechanism of action for immune reconstitution therapy (IRT) in MS, disease – modifying therapies (DMTs), guidelines for the treatment of multiple sclerosis.

Results: Immune reconstitution therapy is one of the treatment options for multiple sclerosis, which mechanism of action is based on the reduction, repopulation, and reconstitution of the immune system, it is applied in a short time interval but achieves long-term efficacy. It is part of the escalation and induction treatment approach and can be administered sequentially. In addition to high efficacy, IRT is characterized by side effects such as delayed secondary autoimmunity, lymphopenia, and herpes zoster. According to the recommendations mentioned in this paper, the most benefit from the use of IRT in the treatment of MS will have patients who plan to become pregnant, patients who have an aggressive onset of the disease and want one of these therapies because their lifestyle demands it.

Conclusion: Despite different mechanisms of action, IRT leads to qualitative and quantitative changes in the cells of the immune system. In the RRMS treatment algorithm, IRT is applied after disease progression despite treatment with one of the moderately effective DMTs (escalation approach) or immediately after the diagnosis of highly active disease with poor prognostic factors (induction approach). IRTs are a valuable highly effective therapeutic option for the MS treatment, they can be applied sequentially, it requires long term patient monitoring to reduce the risk of side effects. There are no efficacy and safety comparative studies, therefore data from daily clinical practice are extremely valuable and additional retrospective studies are needed to determine the similarities and differences between these therapies.

Sadržaj

Sažetak	V
Summary	VI
1. Uvod i pregled područja istraživanja.....	1
1.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija multiple skleroze	2
1.1.1. Etiologija	2
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Patofiziologija	3
1.2. Klinička prezentacija	3
1.3. Podjela prema fenotipu.....	5
1.4. Terapije koje modificiraju tijek bolesti	6
2. Cilj istraživanja	9
3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi.....	10
3.1. Metode	10
3.2. Imunorekonstitucijska terapija.....	10
3.2.1. Definicija i mehanizam djelovanja.....	10
3.2.2. Prednosti i nedostaci IRT	12
3.2.3. Alemtuzumab	14
3.2.4. Kladribin.....	17
3.3. Pozicioniranje imunorekonstitucijske terapije u algoritmu liječenja multiple skleroze	19
3.4. Izdvojene studije o IRT u liječenju multiple skleroze	22
3.4.1. Imunološke posljedice imunorekonstitucijske terapije u multiploj sklerozi	22
3.4.2. Dvostruka imunorekonstitucijska terapija	24
3.4.3. Usporedba sigurnosti i učinkovitosti alemtuzumaba i kladribina u jednom kliničkom centru	25
3.4.4. Mjesto IRT u liječenju multiple skleroze – konsenzus stručnjaka u Francuskoj	26
4. Rasprava	29
5. Zaključak	31
6. Literatura	32
7. Popis kratica.....	37
8. Životopis	39

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, autoimuna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Prevalencija u svijetu iznosi 35.9/100000 stanovnika. Prosječna dob za postavljanje dijagnoze je 32 godine te 2 puta češće obolijevaju žene u odnosu na muškarce (1). U Hrvatskoj je prevalencija prema podacima iz 2015. godine iznosila 145 bolesnika na 100000 stanovnika, od kojih je 2,5 puta više žena (2). Obzirom da je pojavnost česta u najproduktivnijem razdoblju života, kada se planira obitelj i gradi karijera, MS ima značajan utjecaj na oboljele osobe, njihove obitelji i društvo (1). MS je također najčešća netraumatska bolest mladih odraslih osoba koja dovodi do invalidnosti (2). Oboljelima je stoga potrebno osigurati liječenje koje će smanjiti onesposobljenost i poboljšati im kvalitetu života (3). Pretpostavlja se da pravodobno i odgovarajuće liječenje MS-a može dovesti do promjene prirodnog tijeka bolesti (2). Multiplu sklerozu dijelimo u nekoliko različitih fenotipova ovisno o kognitivnoj i fizičkoj progresiji onesposobljenosti: relapsno remitentna MS (RRMS), primarno progresivna MS (PPMS), sekundarno progresivna MS (SPMS). Kao najčešći fenotip navodi se relapsno remitentna MS (RRMS). Važno je odrediti fenotip bolesti jer se na temelju njega odlučuje o protokolu liječenja i terapiji (3). Unatoč velikom broju postojećih terapija niti jedna ne liječi bolest te možemo govoriti o lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMTs) i tako sprječavaju progresiju bolesti. DMTs djeluju na smanjenje rizika od nastajanja novih relapsa i sprječavaju progresiju onesposobljenosti (4). Lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMTs) prema mehanizmu djelovanja na upalne stanice možemo podijeliti u tri velike skupine: 1) imunomodulatori, 2) lijekovi koji ograničavaju kretanje upalnih stanica i 3) lijekovi koji dovode do deplecije imunskih stanica. MS imunoterapije također možemo podijeliti i na terapije koje se daju kontinuirano (kronične terapije) ili povremeno (imunorekonstitucijske terapije) (5). Često se kao imunorekonstitucijska terapija u liječenju MS-a kategoriziraju: oralni oblik kladribina i monoklonska protutijela alemtuzumab, rituksimab i okrelizumab. Mehanizam djelovanja imunorekonstitucijskih terapija je deplecija pojedinih komponenti imunološkog sustava s ciljem samoobnove. Međutim, dokazi da IRT zaista obnavljaju dijelove adaptivnog imunološkog sustava i ponovo izgrađuju zdravi imunološki sustav u osoba oboljelih od MS-a su varijabilni (6).

1.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija multiple skleroze

1.1.1. Etiologija

Glavni čimbenici koji utječu na razvoj multiple skleroze mogu se podijeliti na vanjske, okolišne i genetske (7). U literaturi se najčešće navodi kako na razvoj multiple skleroze najčešće utječe kombinacija nekoliko različitih čimbenika kao što su: dob, spol, rasa, nasljedni faktori, zemljopisni (okolišni) čimbenici, različite infekcije, ozljede, pušenje i nedostatak vitamina D (8). Od infekcija koje se mogu povezati s pojavom multiple skleroze najčešće se spominje Epstein – Barr virus (EBV) i dijagnoza infektivne mononukleoze. Uloga ovog virusa u patofiziologiji MS temelji se na povišenom titru serumskih anti-EBV protutijela te otkrivanju EBV u MS lezijama. Kao jedan od mogućih uzročnika u nastanku MS spominju se i promjene u mikrobiomu crijeva. Neravnoteža u interakciji između mikrobiote i imunoloških stanica može doprinijeti patogenezi imunološki posredovanih poremećaja kao što je MS. Pretilost u dječjoj dobi također može povećati vjerojatnost nastanka MS (9). MS je primarno uzrokovana napadom imunološkog sustava na središnji živčani sustav (SŽS) zbog povećane aktivnosti imunološkog sustava. Nekoliko je predloženih mogućih mehanizama nastanka oštećenja središnjeg živčanog sustava. Mehanizam „*outside -in*“ uključuje CD4+ proupalne T stanice, pretpostavlja se da nepoznati antigen aktivira 1T-pomoćne (Th1) i 17T- pomoćne (Th17) stanice, vodi do adhezije na endotel SŽS, prolaska krvno moždane barijere i posljedično napada imunološkog sustava. Drugi mehanizam „*in – outside*“ predlaže da urođena disfunkcija SŽS-a potiče upalu što završava upalom posredovanim oštećenjem tkiva (8).

1.1.2. Epidemiologija

Podatci iz 2020. godine pokazuju da na svijetu ima 2.8 milijuna oboljelih od MS-a. Prevalencija iznosi 35.9 na 100000 stanovnika. Prosječna dob za postavljanje dijagnoze je 32 godine te 2 puta češće obolijevaju žene u odnosu na muškarce. Pretpostavlja se da se svakih 5 minuta u svijetu nekome postavi dijagnoza multiple skleroze. Također raste i broj djece oboljele od MS-a (1). Pojavnost multiple skleroze ovisna je o geografskoj širini s većom pojavnošću u sjevernoj Europi i Americi (8). Većina studija o multiploj sklerozi u posljednjih 25 godina pokazuje povećanu pojavnost MS-a, a istovremeno tijekom bolesti postaje blaži. Autori ovih istraživanja navedenu činjenicu objašnjavaju povećanom javnom svijesti o bolesti, boljim zdravstvenim sustavima i dijagnostikom, povećanim brojem MS specijalista i promjenom dijagnostičkih kriterija. Promjene u tijeku bolesti objašnjavaju se potpunijom dijagnostikom benigne MS,

pojavom terapija koje modificiraju tijek bolesti i promjenama životnog stila oboljelih koji utječe na prirodni tijek bolesti (9).

1.1.3. Patofiziologija

U MS-u dolazi do formiranja plakova u SŽS-u zajedno s upalom, demijelinizacijom, oštećenjem i gubitkom aksona. Plakovi se nalaze u mozgu i kralježničkoj moždini, uglavnom u bijeloj tvari, ali i u sivoj te se pojavljuju u svim oblicima MS-a, primarnoj, sekundarnoj i relapsno remitentnoj MS. Bolest se smatra autoimunom uzrokovanom autoreaktivnim stanicama imunološkog sustava koje prolaze krvno moždanu barijeru i napadaju središnji živčani sustav (8). Primarne podskupine T stanica u patofiziologiji MS-a uključuju CD8⁺ T stanice, CD4⁺ Th1 stanice (*engl. T helper*) stanice i Th17 stanice (8). Mnoge studije pokazuju kako posredovanje CD4⁺ Th1 i odgovor adaptivnog imuniteta, koji je potaknut interakcijom između antigen prezentirajućih stanica i T limfocita, igra važnu ulogu u nastanku i progresiji bolesti. B limfociti i njihovi citokini su sljedeći važan faktor u patogenezi MS. Ove stanice proizvode limfotoksin ili TGF- β (*engl. „Transforming Growth Factor Beta“*) i TNF- α (*engl. „Tumor Necrosis Factor Alpha“*) koji potiču upalu. Dodatno ove stanice posjeduju sposobnost proizvodnje interleukina-10 koji se smatra protuupalnim citokinom. Stoga, B limfociti imaju pozitivan i negativan utjecaj na razvoj MS. Nadalje već spomenute CD8⁺ T stanice ili citotoksične T stanice proizvodnjom citolitičkih proteina kao što je perforin posreduju u supresiji i inaktivaciji CD4⁺ T stanica. Također CD8⁺ T stanice kroz povećanje vaskularne permeabilnosti, uništenje glija stanica i poticanje uništenja oligodendrocita igraju važnu ulogu u patogenezi MS (10). Povećani imunoglobulini u cerebralnoj tekućini ukazuje na ulogu B stanica u MS-u. Intratekalna proizvodnja oligoklonalnih imunoglobulina, također poznatih kao oligoklonalne trake OCB (*engl. „Oligoclonal Bands“*), je dijagnostičko obilježje MS-a (8).

1.2. Klinička prezentacija

MS karakteriziraju demijelinizacijske lezije koje se mogu pronaći u optičkom živcu, moždanom deblu, malom mozgu, periventrikularno i leđnoj moždini. Ovisno u kojem području se pojavljuju lezije, razlikuju se kliničke prezentacije napada MS-a. Obzirom da je RRMS i upalna bolest simptomi se obično pojavljuju postupno i razvijaju danima, a moraju trajati najmanje 24 sata u odsutnosti vrućice i infekcija (11). Klinički tijek MS uvelike se razlikuje između pacijenata što predstavlja veliki izazov neurolozima kako bi prikladno liječili i pratili progresiju

bolesti kod pacijenata (12). U tablici 1. popis je karakteristika koje neurolozima mogu pomoći u procjeni prognoze bolesti.

Tablica 1. Rane kliničke i slikovne karakteristike koje utječu na prognozu MS (13, 14)

Bolja prognoza	Lošija prognoza
Optički neuritis ili izolirani senzorni simptomi pri inicijalnoj prezentaciji	Visoka stopa relapsa u prvih 2 - 5 godina
Potpuni oporavak od prve neurološke epizode	Znatna onesposobljenost nakon 5 godina
Dugo vremensko razdoblje do sljedećeg relapsa	Početni MRI s velikim brojem lezija
Bez onesposobljenosti nakon 5 godina	Infratentorijalne ili lezije u kralježničnoj moždini vidljive na MRI
Normalan početni MRI	
Nastup bolesti u starijoj dobi	

MRI (*engl. „Magnetic Resonance Imaging“*) – oslikavanje magnetskom rezonancom

Postavljanje dijagnoze MS-a temelji se na kliničkim značajkama napada, a glavni princip je diseminacija u vremenu DIT (*engl. „Disemination in Time“*) i diseminacija u prostoru DIS (*engl. „Disemination in Space“*) te se rutinski potvrđuje magnetskom rezonancom (MR) (11). Diseminacija u vremenu označava više kliničkih demijelinizacijskih događaja ili MRI vidljivih kontrastom imbibirajućih lezija (ukazuju na akutnu demijelinizaciju) i kontrastom ne imbibirajućih lezija (ukazuju na kroničnu demijelinizaciju). Diseminacija u prostoru označava lezije koje zahvaćaju više područja SŽS (15). Dijagnoza je bazirana na kombinaciji kliničkih, MRI i laboratorijskih nalaza. Ne postoji jedinstveni laboratorijski test kojim bi se postavila dijagnoza multiple skleroze. Za postavljanje dijagnoze koriste se zadnji objavljeni McDonald kriteriji iz 2017. godine (11).

Najvažnije kliničko obilježje MS-e su napadi ili relapsi neurološke disfunkcije. Simptomi koji se javljaju tijekom relapsa razlikuju se među oboljelima, a ovise o mjestu središnjeg živčanog sustava koje je zahvaćeno. Oboljeli su uglavom stabilno između relapsa, no mogu osjetiti umor i biti osjetljivi na toplinu (16). Najčešći simptomi koji se javljaju kod oboljelih od multiple skleroze su: spasticitet, umor, poremećaj kretanja, ataksija i tremor, disfunkcija mokraćnog mjehura, seksualna disfunkcija, depresija i emocionalna nestabilnost, kognitivno oštećenje, problemi s vidom i bol (17).

1.3. Podjela prema fenotipu

Multipla skleroza je upalna, demijelinizacijska, neurodegenerativna bolest s heterogenom kliničkom prezentacijom i tijekom bolesti. Kako bi se standardizirala terminologija i poboljšala homogenost kliničkih ispitivanja 1996. godine definirana su 4 različita fenotipa. Fenotipovi se određuju prema kliničkoj prezentaciji, a postoje relapsno – remitentna, primarno - progresivna, sekundarno – progresivna i progresivno – relapsna MS (18). Definicija fenotipova mijenjala se kroz godine pa tako danas podjela uključuje klinički izolirani sindrom (CIS), relapsno - remitentnu, sekundarno – progresivnu i primarno – progresivnu multiplu sklerozu. Granica između relapsno – remitentne i sekundarno progresivne forme je često nejasna te je dijagnoza sekundarno progresivne MS često odgođena jer se progresija događa tiho bez pratećih relapsa. Nameće se pitanje da li svi pacijenti u nekoj vremenskoj točki pokazuju znakove progresivne MS. Na temelju toga nedavno se počeo pojavljivati novi termin PIRA (*engl. Progression Independent of Relapse Activity*). Termin se odnosi na količinu nakupljene neurološke onesposobljenosti neovisne o aktivnosti relapsa, a karakterizira uglavnom progresivne forme MS i povezan je s neurodegeneracijom (19). Većina oboljelih ima dijagnozu RRMS (~85%), a približno 50 - 60% njih progredira u SPMS tijekom 5 do 30 godina (20). Za različite fenotipove (relapsne i progresivne forme) Vollmer i suradnici u radu objavljenom 2021. godine u časopisu *Neurology Clinical Practice* kažu da među njima ne postoji potvrđena genetska i imunološka razlika. Nasuprot tome smatraju da je MS bolest koja progredira kroz kontinuum od relapsnih do progresivnih formi. Zbog razlika u neurološkoj rezervi koje nastaju tijekom kontinuuma pojavljuju se i različiti fenotipovi. Gubitak neurološke rezerve znači da se kod oboljelih od PrMS (progresivna multipla skleroza) neurološka funkcija ne može oporaviti, dok je kod oboljelih od RRMS formi to moguće (21). Podjela i karakteristike pojedinih fenotipova nalaze se u tablici 2.

Tablica 2. Opis fenotipova multiple skleroze (21)

Opis fenotipova za RRMS i PrMS		
RRMS		
CIS	Jasan sindrom poput optičkog neuritisa, disfunkcije malog mozga ili moždanog debla ili parcijalni mijelitis, prisutni znakovi upale, ali McDonald kriteriji za diseminaciju u vremenu još nisu zadovoljeni	Aktivna ^a
		Ne aktivna
RRMS	Postoje MRI dokazi diseminacije u prostoru kao i gadolinijem imbibirane i ne imbibirane T2 lezije na jednom MRI skenu i/ili naknadni događaj	Aktivna ^a
		Ne aktivna
PrMS		
PPMS	Progresivno nakupljanje onesposobljenosti od početka ↑	Aktivna ^a , s progresijom ^b
		Aktivna ^a , bez progresije
SPMS	Progresivna bolest ↓ Progresivno nakupljanje onesposobljenosti nakon početnog relapsnog oblika	Ne aktivna, s progresijom ^b
		Ne aktivna, bez progresije (stabilna bolest)

^a Klinički relaps i/ili MRI aktivnost (gadolinijem imbibirane MRI lezije ili nove/povećane T2 lezije) procijenjeno barem jednom godišnje.

^b Klinička evaluacija mjerena barem jednom godišnje.

1.4. Terapije koje modificiraju tijek bolesti

Lijek koji bi potpuno izliječio oboljele od MS-a još ne postoji, stoga je rana kontrola simptoma i progresije bolesti važna te je povezana s odgađanjem onesposobljenosti i poboljšanjem

dugoročnih ishoda liječenja (22, 23). Djelomično problem u liječenju MS leži u heterogenoj prirodi bolesti koja je pod utjecajem okolišnih i genetskih faktora te adaptivnog imuniteta koji se mijenja s vremenom i godinama (24). Terapije koje modificiraju tijek bolesti glavni su oslonac u liječenju multiple skleroze i trebaju se inicirati što prije tj. odmah po postavljanju dijagnoze RRMS. Mehanizam djelovanja i farmakodinamika utječu na učinkovitost i sigurnost svakog pojedinog lijeka koji modificira tijek bolesti, a rizik od neizbježne progresije bolesti trebao bi biti vodeći u izboru terapije. DMTs koji su indicirani za liječenje RRMS apliciraju se na tri različita načina i to oralno, infuzijom ili supkutano / intramuskularno (22, 23). Razvoj ovih terapija učinkovitih u liječenju RRMS i djelomično učinkovitih u liječenju PPMS i SPMS značajno je poboljšalo kvalitetu života i smanjilo onesposobljenost oboljelih (25). Terapije je potrebno i dalje istraživati kako bi se npr. identificirali biomarkeri kojima se može predvidjeti učinkovitost DMT na različite subpopulacije bolesnika ili u kojim slučajevima prekinuti liječenje ovim terapijama, a pri tome ne napraviti štetu (26). Postoje istraživanja u kojima su autori ispitivali razloge prestanka uzimanja pojedinih DMT. Kao najčešći razlozi navode se: manjak učinkovitosti, nuspojave i nepodnošenje određenih terapija. Autori također zaključuju da su glavni pokretači promjene terapije dostupnost velikog broja DMT, njihove karakteristike, formulacije i način primjene (27). Prema načinu primjene dijelimo ih na: oralno: teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, ponesimod, kladribin; supkutano: beta interferoni, pegilirani interferon 1a, glatiramer acetat, ofatumumab; intramuskularno interferon 1a; infuzijom: mitoxantron, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab (23, 28, 29, 30). Većina ovih terapija djeluje u aktivnoj, upalnoj, fazi bolesti koja je karakteristika RRMS dok je za neurodegenerativnu fazu bolesti, koja je karakteristika SPMS, manje odobrenih terapija (31). Do sada spomenuti lijekovi djeluju na smanjenje broja relapsa, no ukoliko se relapsi ipak razviju potrebno ih je liječiti kortikosteroidima ili može doći do spontanog oporavka od relapsa (15). Osim smanjenja broja relapsa i progresije onesposobljenosti, kognitivno propadanje prepoznato je kao glavni čimbenik koji opterećuje oboljele od MS. Kod oboljelih se preporuča redovita evaluacija kognitivnih funkcija, međutim niti jedna DMT ne utječe na poboljšanje spomenutih funkcija (32).

Obzirom na veliki broj dostupnih terapija za liječenje MS, pri individualizaciji terapije za svakog pacijenta potrebno je voditi računa i o adherenciji na terapiju. Adherencija je uglavnom povezana s povećanjem dobi pacijenata i težinom bolesti te je pri evaluaciji rizika od niske adherencije, uz karakteristike pacijenata i lijekova, potrebno voditi računa i o težini bolesti.

Daljnje analize trebale bi utvrditi kako novije terapije, nuspojave lijekova i prethodna liječenja utječu na adherenciju (33).

Kod odabira terapije za liječenje RRMS najčešće se primjenjuju dva principa, eskalacija ili indukcija. Eskalacija predstavlja piramidu mogućih terapija koje se primjenjuju postupnim povećanjem učinkovitosti, ali i povećanjem sigurnosnog rizika. Indukcija predstavlja princip u kojem se visoko učinkovita terapija indicira odmah po postavljanju dijagnoze RRMS (34).

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je pregledom dostupne i relevantne literature istražiti koje su to imunorekonstitucijske terapije te njihove mehanizme djelovanja u liječenju multiple skleroze, istražiti pozicioniranje ove terapije u algoritmu liječenja multiple skleroze te prednosti i nedostatke u odnosu na druge postojeće terapije za određeni profil bolesnika.

3. Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi

3.1. Metode

Pri izradi ovog preglednog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled relevantne znanstvene i stručne literature s naglaskom znanstvene članke s podacima iz svakodnevne kliničke prakse i službene smjernice hrvatskih i svjetskih stručnih društava. Tijekom istraživanja korištene su ključne riječi i pojmovi *MS treatment algorithm*, *immune reconstitution therapy in MS*, *induction therapy*, *escalation therapy*, *mechanism of action for immune reconstitution therapy (IRT) in MS*, *disease – modifying therapies (DMTs)*, smjernice za liječenja multiple skleroze. Tijekom pretraživanja u obzir će biti uzeta literatura objavljena u razdoblju 2015. – 2023. godine.

3.2. Imunorekonstitucijska terapija

3.2.1. Definicija i mehanizam djelovanja

Imunorekonstitucijska terapija je oblik visoko učinkovite terapije za liječenje RRMS koju karakteriziraju kratki isprekidani ciklusi terapije, koji u rispondera, rezultiraju dugim periodom bez aktivnosti bolesti ili potrebom za daljnjim liječenjem (35). Cilj ovakvog načina liječenja je eliminirati patogene dijelove imunoloških stanica i potaknuti rekonstituciju novog i zdravog imunološkog sustava (36). Transplatacija matičnih stanica, oralni oblik kladribina, monoklonska protutijela alemtuzumab, rituksimab i okrelizumab najčešće se kategoriziraju kao imunorekonstitucijske terapije (6). Rituksimab i okrelizumab su anti-CD20 monoklonska protutijela kojima se postižu dugoročni učinci u liječenju, međutim kako bi se održala deplecija T i B stanica, moraju se aplicirati kontinuirano, svakih 6 mjeseci, što ih bitno razlikuje od prije spomenutih terapija (37). Također postoje podaci prema kojima primjenom anti-CD20 imuno terapija ne dolazi do potpune deplecije i rekonstitucije cijelog imunološkog sustava kod svih oboljelih, stoga ne zadovoljavaju potpuno definiciju IRT (6). Visoko učinkovite terapije koje nakon kratkog tretmana liječenja pokazuju dugoročni učinak nazivaju se pulsne imunorekonstitucijske ili imunosupresivne terapije. Tipični predstavnici su alemtuzumab i kladribin. Transplatacija matičnih stanica smatra se najučinkovitijom IRT, međutim postupak je jednokratna, što je također razlikuje od alemtuzumaba i kladribina (37). Obzirom na razlike u načinu i vremenu apliciranja, učinku na depleciju T i B stanica, za potrebe ovog rada dalje će se pretraživati i detaljno obraditi alemtuzumab i kladribin kao tipični predstavnici IRT.

U patogenezu multiple skleroze uključene su stanice urođenog i adaptivnog imunološkog sustava. Autoreaktivne B i T stanice uključene su u upalnu demijelinizaciju, aksonalnu degeneraciju i gubitak aksona. Pretpostavlja se da su u relapsno remitentnu fazu multiple skleroze uključene pro upalne Th1 i Th17 stanice koje se infiltriraju u neurološki sustav i izazivaju klinički napad. Aktivnost Th stanica pod utjecajem je regulatornih T stanica, a ravnoteža između pro upalnih i regulatornih T stanica kritična je za određivanje aktivnosti bolesti. Učinak IRT i CD20 delecije najviše je izražen na stanicama adaptivnog imunološkog sustava, što dovodi do zaključka da ove stanice igraju važniju ulogu u patogenezi MS nego stanice urođenog imuniteta (38).

Mehanizam djelovanja imunorekonstitucijske terapije zasniva se na deleciji stanica imunološkog sustava koje se nakon toga ponovo izgrađuju. Nakon rekonstitucije imunološki sustav ponovo dobija mogućnost boriti se protiv infekcija (5). Alemtuzumab i kladribin uzrokuju deleciju limfocita i to primarno B stanica. Dok do repopulacije CD-19+ B limfocita dolazi unutar 6 mjeseci, repopulacija CD4+ stanica odvija se znatno sporije te je potrebna 1-2 godine kako bi dosegli donju granicu normale. Općenito delecija limfocita je puno izraženija, a replacija T stanica je sporija nakon terapije alemtuzumabom nego kladribinom (37). Najvažnije u ovom mehanizmu djelovanja je to što IRT izaziva radikalnu promjenu u strukturi limfocita koja može objasniti dugoročne učinke terapije. Liječenje IRT vrlo je učinkovito te postoje skupine pacijenata liječene alemtuzumabom i transplatacijom matičnih stanica koji postižu NEDA (*engl. No Evidence of Disease Activity*) u razdoblju duljem od 10 godina (5).

Dostupnošću velikog broja terapija koje modificiraju tijek bolesti u liječenju RRMS pojavila se potreba za preispitivanjem najprikladnijeg načina mjerenja učinkovitosti terapije kako u kliničkim studijama tako i u kliničkoj praksi. Tradicionalni parametri kojima se mjeri učinkovitost terapije koja modificira tijek bolesti poput godišnje stope relapsa, aktivnosti bolesti mjerene magnetskom rezonancom i progresije onesposobljenosti imaju važnu ulogu, ali njihova je relativna vrijednost nepouzdana, a uloga dodatnih parametara poput atrofije mozga još se ispituje. NEDA kao koncept kojim se utvrđuje postojanje aktivnosti bolesti pojavila se kao noviji cilj liječenja. NEDA-3 može dobro predvidjeti dugoročnu onesposobljenost, a kombinacija je kliničkih relapsa, MRI i EDSS (*engl. End Disability Status Scale*). U mjeru NEDA-3 dodana je još i atrofija mozga te je time postignuta sveobuhvatnija procjena aktivnosti bolesti i progresije. Međutim NEDA nema egzaktnu definiciju, nije dobro validirana i teško se može uključiti kao cilj liječenja u kliničke studije (39).

Terapije koje modificiraju tijek bolesti u liječenju MS djeluju kao imunosupresivi ili kao imunomodulatori. Smanjena učinkovitost imunološkog sustava, povezana sa značajnom limfopenijom tijekom imunosupresije može umanjiti imunološki odgovor na infekcije ili cijepljenje. Nasuprot imunosupresivima, imunomodulatori ne narušavaju potpuno aktivnost imunološkog sustava, nego ulaze u interakciju s pojedinim dijelovima sustava, međutim ovaj mehanizam nije do kraja razjašnjen (38). Centar za statistiku lijekova Svjetske zdravstvene organizacije predlaže podjelu DMT prema njihovom mehanizmu djelovanja. Podjela se nalazi u tablici 3 (40, 41).

Tablica 3. Podjela DMT prema mehanizmu djelovanja (40, 41)

Terapija održavanja /eskalacijska terapija		Imunorekonstitucijska terapija / indukcijska terapija	
Imunostimulacija / Imunomodulacija	Kontinuirana imunosupresija	Više selektivna ^a	Manje selektivna ^a
Interferoni	Ponesimod	Kladribin tablete	Alemtuzumab
Galtiramer acetat	Fingolimod		
Dimetil fumarat	Ofatumumab		
Teriflunomid	Okrelizumab		
	Natalizumab		

^aOdnosi se na ravnotežu učinka na adaptivni i urođeni imunitet, pri čemu "selektivniji" podrazumijeva veći učinak na adaptivni imunitet, a manji učinak na urođeni imunitet.

U ovu podjelu nije uključena transplantacija matičnih stanica, ali bi se smatrala ne selektivnom IRT jer uključuje cjelovitu ablaciju imunološkog sustava.

3.2.2. Prednosti i nedostaci IRT

Prednosti IRT nad drugim terapijama koje modificiraju tijek bolesti su brojne, međutim svakako treba obratiti pozornost i na nedostatke. Kladrabin i alemtuzumab pokazali su značajan učinak na relapse, MRI aktivnost i smanjenje onesposobljenosti. Učinak je zadržan i nakon razdoblja aktivnog tretmana kod većine oboljelih (37). Važno je naglasiti kako IRT ima znatno veću učinkovitost u odnosu na druge terapije u liječenju MS te je adherencija pacijenata na ovu terapiju znatno bolja nego kod ostalih (5). Dokazano bolju učinkovitost IRT u odnosu na DMT prve linije liječena RRMS pokazao je alemtuzumab u usporedbi s interferonom beta -1a (INFβ-1a) u kliničkom ispitivanju CARE-MS. Alemtuzumab je pokazao bolju učinkovitost na smanjenje godišnje stope relapsa, pogoršanje onesposobljenosti, pojavu novih / povećanih MRI lezija i smanjenja volumena mozga (42). Obzirom da MS pretežno pogađa žene u reproduktivnoj dobi, svakako treba naglasiti prednost ovih terapija kod žena koje planiraju

trudnoću. Trudnoća je moguća 4 mjeseca (alemtuzumab) i 6 mjeseci (kladribin) nakon zadnje primjene lijeka. Potencijalni nedostaci pulsne imunorekonstitucijske terapije uključuju reaktivaciju latentnih infekcija poput tuberkuloze, rizik od pojave herpes zostera, koji je povezan s ozbiljnom limfopenijom te pojave rijetkih infekcija poput *Listeria meningitisa* (37). Kao nuspojava nekih IRT javljaju se s limfopenijom povezane sekundarne autoimune bolesti, međutim mehanizam kojim limfopenija potiče razvoj sekundarnih autoimunih bolesti nije potpuno razjašnjen. Ovaj mehanizam može biti povezan s gubitkom periferne tolerancije nakon deplecije imunoloških stanica, proliferacijom autoreaktivnih stanica nakon kratkotrajne imunosupresije kod homeostatske ekspanzije, i/ili neuspješnom negativnom selekcijom tijekom de novo ontogeneze T stanica u timusu. Od svih IRT najveću pojavnost sekundarnih autoimunih bolesti ima alemtuzumab, s najvećom pojavnosti u drugoj i trećoj godini nakon zadnje primjene lijeka (6). U tablici 4 prikazane su potencijalne prednosti i nedostaci dugotrajne imunosupresije i pulsne imunosupresije / imunorekonstitucije (37).

Tablica 4. Potencijalne prednosti i nedostaci dugotrajne imunosupresije i pulsne imunosupresije (37)

	Dugotrajna imunosupresija (npr. natalizumab, fingolimod)	Pulsna imunosupresija (npr. alemtuzumab, kladribin)
Trajanje kliničke učinkovitosti	Samo za vrijeme liječenja	Produženo nakon aktivnog tretmana
PML	Rizik postoji kod nekih lijekova	Nizak rizik
Reaktivacija latentnih infekcija	Nizak rizik reaktivacije	Viši rizik reaktivacije
Živa cjepiva	Kontraindicirana	Ne moraju biti kontraindicirana nakon imunorekonstitucije
Malignitet	Rizik može biti povećan	Nema povećanja rizika
Trudnoća	Ne preporuča se*	Trudnoća je sigurna nakon eliminacije lijeka (4 mjeseca nakon alemtuzumaba i 6 mjeseci nakon kladribina)
Laktacija	Ne preporuča se	Sigurna nakon eliminacije lijeka
Eskalacija u slučaju suboptimalnog odgovora na liječenje	Dobro dokumentirano i općenito se dobro podnosi uz uporabu strategija za smanjenje rizika	Ograničeno iskustvo
Rizik nuspojava nakon završetka liječenja	Samo kratkoročni rizik	Dugoročni rizik
Dugoročna podnošljivost	Dobro poznata i općenito dobra	Neizvjesna

*Općenito pravilo je da se trudnoća ne preporuča. Međutim kod nekih lijekova, kao što je natalizumab, odluku treba temeljiti na procjeni koristi i rizika uzimajući u obzir kliničko stanje pacijenta i mogućnost povratka aktivnosti bolesti nakon prestanka liječenja.

3.2.3. Alemtuzumab

Alemtuzumab spada u farmakoterapijsku skupinu selektivnih imunosupresiva i smatra se imunorekonstitucijskom terapijom u liječenju RRMS (43). Prvotno je razvijen za liječenje B stanične kronične limfatičke leukemije, međutim koristio se u dozi 30 mg/dan, 3 puta tjedno kroz 13 tjedana, koja je bitno drugačija od doze u kojoj se koristi za liječenje MS (44). Humanizirano je monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u suspenziji stanične kulture sisavaca (jajnici kineskog hrčka) u hranjivom mediju tehnologijom rekombinantne DNA (43, 44). Indiciran je kao monoterapija koja modificira tijek bolesti kod visoko aktivne relapsno remitentne multiple skleroze u odraslih bolesnika u kojih je bolest visoko aktivna unatoč cjelovitom i odgovarajućem liječenju barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti ili u bolesnika s brzim razvojem teške relapsno remitentne multiple skleroze što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te pojavom jedne ili više lezija naglašenih gadolinijevim kontrastnim sredstvom vidljivih na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom. Liječenje lijekom alemtuzumab se ne preporučuje za bolesnike kod kojih bolest nije aktivna ili za one koji su stabilni na trenutnoj terapiji (43). Preporučena doza alemtuzumaba je 12 mg/dan, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u 2 ciklusa liječenja, te ako je potrebno mogu se primijeniti do 2 dodatna ciklusa liječenja. Početno liječenje od 2 ciklusa:

- prvi ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (ukupna doza 60 mg)
- drugi ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza 36 mg) primijenjeno 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja.

Mogu se razmotriti najviše dva dodatna ciklusa liječenja ako je potrebno: treći ili četvrti ciklus, 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza od 36 mg) primijenjeno najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja.

Kontraindikacije za primjenu alemtuzumaba uključuju: preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV), bolesnici s teškom aktivnom infekcijom sve do potpunog izlječenja, bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, bolesnici s arterijskom disekcijom cervikocefaličnih arterija u povijesti bolesti, bolesnici s

moždanim udarom u povijesti bolesti, bolesnici s anginom pektoris ili infarktom miokarda u povijesti bolesti, bolesnici s poznatom koagulopatijom, na terapiji antitrombocitnim lijekovima ili antikoagulansima, bolesnici s istodobnim drugim autoimunim bolestima (osim multiple skleroze). Liječenje lijekom alemtuzumab može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja autoimuno posredovanih stanja koja mogu biti ozbiljna i opasna po život. Prijavljena autoimuna stanja uključuju poremećaje štitnjače, imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), nefropatije (npr. bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu), autoimuni hepatitis, stečenu hemofiliju A, trombotičnu trombocitopeničnu purpuru, sarkoidozu i autoimuni encefalitis. Kako bi se na vrijeme otkrila pojava autoimuno posredovanih stanja uvedeno je praćenje bolesnika 48 mjeseci nakon primjene zadnje doze alemtuzumaba (43).

Djelovanje lijeka alemtuzumab usmjereno je na glikoprotein CD52, koji se nalazi na staničnoj površini. Alemtuzumab je IgG1 kapa protutijelo s humanim varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te komplementarnim određenim regijama murinog (štakorskog) monoklonskog protutijela. Približna molekularna težina protutijela iznosi 150 kD. Veže se na CD52 antigen na površini stanice prisutan u visokim koncentracijama na T (CD3+) i B limfocitima (CD19+) i u nižim koncentracijama na NK stanicama, monocitima i makrofagima. CD52 nije uopće prisutan ili je prisutan u vrlo maloj mjeri na neutrofilima, stanicama plazme ili matičnim stanicama u koštanoj srži. Alemtuzumab djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini stanice (43).

Mehanizam kojim alemtuzumab ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. No istraživanja ukazuju na imunomodulatorne učinke putem deplecije i repopulacije limfocita, uključujući: promjene u broju, udjelima i svojstvima nekih podskupina limfocita nakon liječenja, povećanje udjela podskupina regulatornih T stanica, povećanje udjela memorijskih T i B limfocita, prolazne učinke na komponente urođenog imuniteta (tj. neutrofile, makrofage, NK stanice). Smanjenje razine cirkulirajućih B i T stanica primjenom lijeka alemtuzumab, te njihova kasnija repopulacija, mogu smanjiti mogućnost relapsa, što u konačnici usporava napredovanje bolesti. Alemtuzumab smanjuje broj cirkulirajućih T i B limfocita nakon svakog ciklusa liječenja, pri čemu se najniže vrijednosti bilježe mjesec dana nakon ciklusa liječenja. S vremenom dolazi do repopulacije limfocita, uz oporavak B-stanica koji obično završava u roku od 6 mjeseci. Broj CD3+ i CD4+ limfocita bilježi sporiji rast prema normalnim vrijednostima, a na početne se vrijednosti u načelu ne vraća do 12 mjeseci nakon liječenja. U približno 40% bolesnika, ukupan broj limfocita doseže donju granicu normale

(DGN) do 6. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja, a u otprilike 80% bolesnika ukupan broj limfocita dođe do DGN do 12. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja. Alemtuzumab tek prolazno utječe na neutrofile, monocite, eozinofile, bazofile i NK stanice (43).

Učinkovitost alemtuzumaba dokazana je u 3 randomizirana klinička ispitivanja, u kojima ispitivači nisu znali koji lijek bolesnik koristi, a korišten je aktivni komparator INF β -1a. To su CAMMS223, CARE-MS 1 i CARE-MS 2. Ukupno gledajući alemtuzumab je značajno smanjio klinički i radiološku aktivnost bolesti, usporio progresiju bolesti od RRMS do SPMS i to dugoročno i kod bolesnika s visoko aktivnom bolesti (45). U dugoročnom, 6 godišnjem, praćenju pacijenata koji su sudjelovali u CARE-MS 1 i CARE-MS 2 ispitivanjima pokazalo se kako alemtuzumab dugoročno utječe na smanjenje aktivnosti bolesti i gubitka volumena mozga, ako se primjeni ranije tijekom razvoja bolesti, bilo da su ga pacijenti dobili kao prvu liniju liječenja ili nakon neke druge DMT (46).

Rezultati prikupljanja farmakovigilancijskih podataka ukazali su na potrebu revizije Sadržaja opisa svojstava lijeka (SPC) te je 2019. godine alemtuzumab ušao u proceduru Članka 20 Direktive (EC) br. 726/2004. Nakon provedene procedure nove kontraindikacije i nuspojave dodane su u SPC, a alemtuzumab se od tada koristi samo kod bolesnika kod kojih je bolest visoko aktivna unatoč prethodnom liječenju barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti ili se bolest rapidno pogoršava (45).

Sigurnosni profil dokazan je u već spomenutim kliničkim ispitivanjima, a najvažnije nuspojave su autoimunost (ITP, poremećaji štitnjače, nefropatije, citopenije), reakcije povezane s infuzijom i infekcije (44). Prema hipotezi spomenute autoimune nuspojave događaju se jer rekonstitucija T i B stanica može rezultirati hiperpopulacijom nezrelih B stanica koje onda posljedično dovode do drugih autoimunih nuspojava (47). Najčešće nuspojave lijeka (pojavile su se u $\geq 20\%$ bolesnika) bile su osip, glavobolja, pireksija i infekcije dišnih puteva (44). Rijetka, ali ozbiljna infekcija listerioza, povezuje se s liječenjem alemtuzumabom. Listerioza je infekcija Gram pozitivnom bakterijom *Listeria monocytogenes* koja se nalazi u ne pasteriziranim proizvodima, sirovoj ribi i mesu. Zdrave osobe rijetko razviju infekciju, no kod imunokompromitiranih osoba rijetko se može razviti encefalitis ili meningitis koji imaju smrtnost 20 – 40% (48).

Planiranje obitelji važno je u žena reproduktivne dobi oboljelih od MS. One moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom alemtuzumab i do 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja. Obzirom da su podaci o primjeni alemtuzumaba u trudnica

ograničeni, smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod. Nije poznato izlučuje li se alemtuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenu novorođenčad/dojenčad. Stoga dojenje treba prekinuti tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom alemtuzumab i 4 mjeseca nakon posljednje infuzije u sklopu svakog ciklusa liječenja (44). Pacijentice je također potrebno informirati kako rizik od pojave autoimune bolesti štitnjače ostaje povećan 4 godine nakon posljednje doze alemtuzumaba. Ovo je vrlo važno u trudnoći jer protutijela protiv receptora hormona koji stimuliraju štitnjaču prolaze kroz placentu i mogu uzrokovati prolaznu neonatalnu Gravesovu bolest. Kako bi se izbjegli autoimuni poremećaji štitnjače u žena i mogući štetni učinci na fetus, funkcija štitnjače mora se redovito provjeravati (49).

3.2.4. Kladribin

Uz alemtuzumab, kladribin je također primjer imunorekonstitucijske terapije i spada u skupinu selektivnih imunosupresiva te je jedina oralna imunorekonstitucijska terapija (50, 51). Indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s visoko aktivnom relapsnom multiplom sklerozom, definiranom na temelju kliničkih ili slikovnih značajki te je namijenjen za peroralnu primjenu. Preporučena kumulativna doza je 3,5 mg/kg tjelesne težine tijekom 2 godine, primijenjena u obliku 1 ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg godišnje. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i jednog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Ako zdravstveno stanje to zahtijeva (npr. kako bi se omogućio oporavak limfocita), ciklus liječenja u 2. godini može se odgoditi do 6 mjeseci. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg (jednu ili dvije tablete) u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj težini. Nakon završetka 2 ciklusa liječenja, nije potrebno daljnje liječenje kladribinom tijekom 3. i 4. godine. Ponovno uvođenje terapije nakon 4. godine nije ispitano. Kako bi se započela terapija kladribinom moraju biti zadovoljeni sljedeći uvjeti: broj limfocita mora biti

- normalan prije započinjanja liječenja u 1. godini
- najmanje 800 stanica/mm³ prije započinjanja liječenja u 2. godini. Po potrebi se ciklus liječenja u 2. godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak limfocita. Ako je za oporavak potrebno više od 6 mjeseci, bolesnik više ne smije primati tablete kladribina (50).

Kontraindikacije kladribina su: preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, infekcija HIV-om, aktivna kronična infekcija (tuberkuloza ili hepatitis), započinjanje liječenja kladribinom u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući i bolesnike koji primaju

imunosupresivnu ili mijelosupresivnu terapiju, aktivna zloćudna bolest, umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), trudnoća i dojenje (50).

Kladribin je nukleozidni analog deoksiadenozina. Supstitucija klorom u purinskom prstenu štiti kladribin od razgradnje adenzin deaminazom, što produljuje vrijeme boravka prolijeka kladribina unutar stanica. Slijedi fosforilacija kladribina do njegovog aktivnog trifosfatnog oblika, 2-klorodeoksiadenozin-trifosfata (Cd-ATP), koja se osobito učinkovito odvija u limfocitima, zbog toga što prirodno sadrže višu razinu deoksicitidin kinaze (DCK) i relativno nisku razinu 5'-nukleotidaze (5'-NTaze). Visoki omjer DCK i 5'-NTaze pogoduje nakupljanju Cd-ATP-a, što limfocite čini osobito osjetljivima na staničnu smrt. Ostale stanice koje potječu iz koštane srži su, zbog nižeg omjera DCK/5'-NTaze, manje ugrožene nego limfociti. DCK je enzim koji ograničava brzinu konverzije prolijeka kladribina u njegov aktivni trifosfatni oblik, što dovodi do selektivne deplecije i onih T i B stanica koje se dijele i onih koje se ne dijele. Primarni mehanizam djelovanja Cd-ATP-a koji dovodi do apoptoze izravno i neizravno djeluje na sintezu DNA i funkciju mitohondrija. U stanicama koje se dijele, Cd-ATP ometa sintezu DNA putem inhibicije ribonukleotid reduktaze i natječe se s deoksiadenozin-trifosfatom za ugradnju u DNA pomoću DNA polimeraza. U stanicama koje miruju, kladribin uzrokuje prekide u jednostrukom lancu DNA, brzu potrošnju nikotinamid adenin dinukleotida, depleciju ATP-a i staničnu smrt. Postoje dokazi da kladribin također može uzrokovati izravnu apoptozu, i onu koja ovisi i onu koja ne ovisi o kaspazi, putem oslobađanja citokroma c i čimbenika indukcije apoptoze u citosol stanicama koje se ne dijele. Patologija MS-a uključuje kompleksan lanac događaja u kojem različite vrste imunoloških stanica, uključujući autoreaktivne T i B stanice, igraju ključnu ulogu. Mehanizam kojim kladribin postiže svoje terapijske učinke kod MS-a nije u potpunosti objašnjen, ali smatra se da njegov pretežni utjecaj na B i T limfocite prekida kaskadu glavnih imunoloških događaja kod MS-a. Razlike u razini ekspresije DCK i 5'-NTaze između podvrsta imunoloških stanica mogu objasniti razlike u osjetljivosti imunoloških stanica na kladribin. Zbog tih razina ekspresije, imunološke stanice odgovorne za urođeni imunitet manje su zahvaćene nego imunološke stanice zadužene za stečen imunitet (50).

Liječenje peroralnim kladribinom dovodi do brzog smanjenja broja cirkulirajućih CD4⁺ i CD8⁺ T stanica. CD8⁺ T stanice pokazuju manje izraženo smanjenje broja i brži oporavak nego CD4⁺ T stanice, što dovodi do privremeno smanjenog omjera CD4 i CD8 stanica. Kladribin smanjuje broj CD19⁺B stanica i CD16⁺/CD56⁺ stanica prirodnih ubojica, koje se također brže oporavljaju nego CD4⁺ T stanice. Pokazalo se da kladribin ima dugotrajne učinke tako što

ciljano djeluje prvenstveno na limfocite i autoimune procese uključene u patofiziologiju MS-a (50). Za razliku od alemtuzumaba koji dovodi do deplecije 95% broja T stanica, kladribin smanjuje broj T stanica za oko 50%. Međutim, važno je naglasiti kako je broj T stanica održan na razini koja osigurava opću sposobnost imunološkog sustava. Ovo je možda i jedan od razloga zašto, za razliku od alemtuzumaba, upotrebom kladribina ne dolazi do pojave oportunističkih infekcija (52).

Djelotvornost i sigurnost peroralnog kladribina bile su procijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju CLARITY. Kladribin je učinkovito smanjio godišnju stopu relapsa i progresiju onesposobljenosti (50). U produžetku ispitivanja CLARITY postignuta je NEDA-3 koja se održala tijekom dugoročnog praćenja od 6 godina (52).

Kao klinički najznačajnije nuspojave koje se pojavljuju tijekom liječenja kladribinom navode se limfopenija i herpes zoster. Da bi se smanjio rizik od teške limfopenije, broj limfocita mora se odrediti prije, tijekom i nakon liječenja kladribinom i moraju se slijediti, već spomenuti, strogi kriteriji za započinjanje i nastavak liječenja kladribinom (50).

Obzirom da je MS bolest od koje često obolijevaju žene u reproduktivnoj dobi važno je dobro planirati trudnoću tijekom liječenja terapijama koje modificiraju tijek bolesti. Kladribin tablete su kontraindicirane kod trudnih žena, zato je vrlo važno isključiti trudnoću prije početka liječenja. Trudnoća se može planirati 6 mjeseci nakon zadnje doze kladribina u drugoj godini terapije (52). Budući da kladribin ometa sintezu DNK, mogu se očekivati štetni učinci na gametogenezu u ljudi. Stoga, muški bolesnici moraju primijeniti mjere opreza kako bi spriječili trudnoću u partnerice tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze. Unatoč dugoročnoj učinkovitosti, kladribin se brzo eliminira iz tijela, što je prednost za žene koje planiraju trudnoću. Ograničeni su podaci o izlučivanju kladribina u mlijeko, stoga dojenje treba izbjegavati tijekom liječenja (52).

3.3. Pozicioniranje imunorekonstitucijske terapije u algoritmu liječenja multiple skleroze

Kao što je već prije spomenuto u ovom radu, postoje 2 pristupa liječenju RRMS-a. Tradicionalni pristup odnosi se na iniciranje umjereno učinkovite terapije i dobrog sigurnosnog profila na početku liječenja te potom, zbog neučinkovitosti, eskalacije tretmana visoko učinkovitom terapijom. Ovaj pristup nazivamo eskalacijskim pristupom (37). Dakle, ukoliko pacijent ima nezadovoljavajući odgovor na trenutno liječenje razumno je odabrati novi lijek

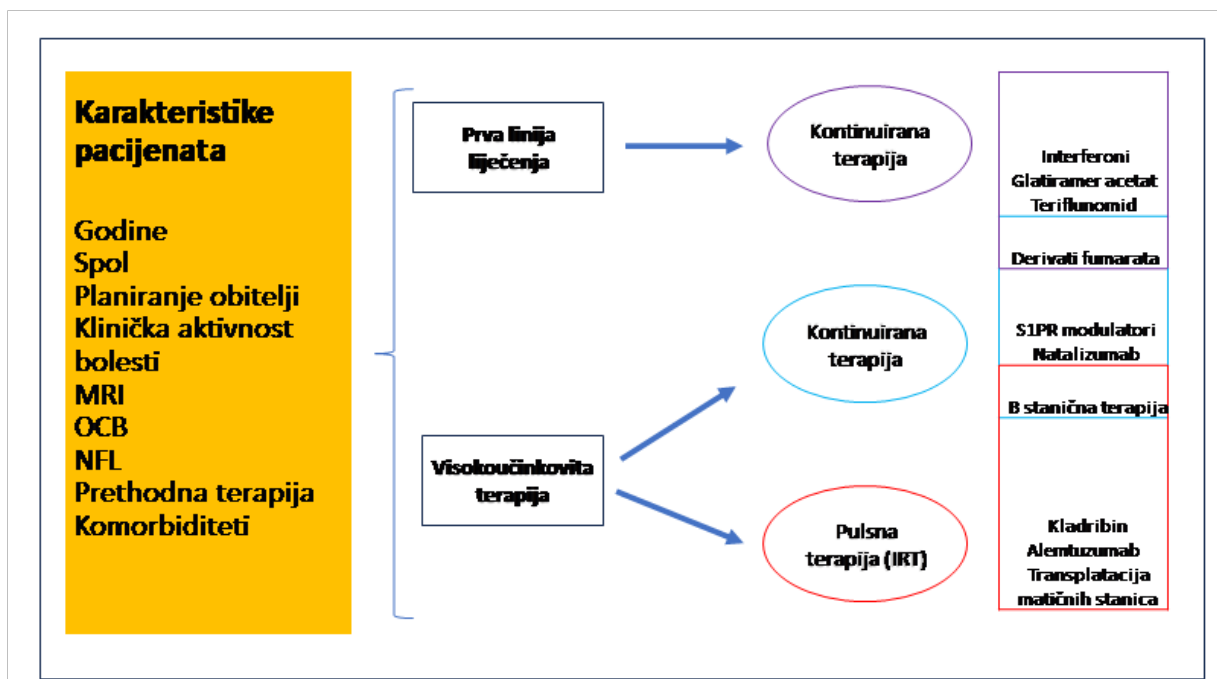
drugačijeg mehanizma djelovanja (53). U podlozi ovakvog pristupa stoji da oboljeli u početnim fazama bolesti mogu adekvatno odgovoriti na terapiju lijekovima umjerene učinkovitosti, a dobrog sigurnosnog profila. Ovakav pristup zahtjeva pažljivo praćenje odgovora na terapiju kako bi se na vrijeme uočila progresija bolesti. Dodatno ovakav pristup može izložiti oboljele propuštanju takozvanog „terapeutskog prozora“, npr. odgađanje primjene visoko učinkovite terapije dok neurodegeneracija prevlada nad upalom (54). Nasuprot eskalacijskom pristupu postoji indukcijski pristup u kojem se visoko učinkovita terapija primjenjuje na početku liječenja (22). Analiza Češke i Švedske kohorte RRMS bolesnika, u kojoj je 42% pacijenata u Švedskoj inicijalno primilo visokoučinkovitu terapiju nasuprot Češke kohorte u kojoj je 3,8% pacijenta primalo visokoučinkovitu terapiju, pokazala je kako Švedski pacijenti imaju bolju prognozu napredovanja bolesti (55). Visoko učinkovita terapija, dio koje je i IRT, u kratkom vremenu postiže brzu kontrolu bolesti, a preporuča se bolesnicima koji imaju agresivnu bolest ili loše prognostičke faktore (22). IRT se temelji na pravilu 3R, redukcija, repopulacija i rekonstitucija limfocita koja vodi do obnove funkcija imunološkog sustava, te se koristi u oba pristupa liječenju (52).

Hrvatsko neurološko društvo 2022. godine objavilo je preporuke za liječenje relapsne multiple skleroze u kojima se navode parametri koje treba uzeti u obzir pri odabiru terapije (56). Prema ovim smjernicama uvođenje IRT i ostale visoko učinkovite terapije preporuča se bolesnicima koji imaju agresivni i visoko aktivni početak bolesti, a pri tome treba uzeti u obzir demografske, kliničke i parakliničke faktore. U demografske faktore spadaju muški spol, nastup bolesti nakon 40 godine života, Afričko ili Latinsko Američko podrijetlo. Od kliničkih faktora najvažnija je učestalost relapsa u prvih 2 do 5 godina s kratkim intervalima između napada i umjereni do teški neurološki deficit te brzo nakupljanje onesposobljenosti. MRI predstavlja važan klinički rizični prognostički faktor visokog utjecaja na prognozu te uključuje visoku opterećenost T2 lezijama, prisustvo više od 2 gadolinijem imbibirane lezije, T1 hipointenzivne lezije, rane znakove atrofije, infratentorijalne lezije na početku, nove T2 lezije i više od jedne gadolinijem imbibirane lezije na kontrolnom magnetu. Osim prognostičkih faktora u obzir treba uzeti i nuspojave koje se javljaju tijekom liječenja visoko učinkovitom terapijom, adherenciju te uporabu kontracepcije kod žene u reproduktivnoj dobi (56).

Bolesnike koji se inicijalno liječe DMT slabije učinkovitosti, a dobrog sigurnosnog profila (tzv. platform therapies) treba pomno pratiti kako bi se na vrijeme uočila neučinkovitost liječenja i znakovi progresije bolesti. Takve bolesnike treba prebaciti na liječenje visoko učinkovitom terapijom (npr. alemtuzumab, kladribin), a uvjeti za to prema preporukama Hrvatskog

neurološkog društva su: EDSS \leq 7,0 i klinička i/ili MRI aktivnost definirana kao jedno od sljedećeg: \geq 1 relapsa ili \geq 3 nove T2 lezije (56).

Prema preporukama AAN-a (*American Academy of Neurology*) za uporabu DMT u praksi, pri odabiru terapije za svakog pojedinog bolesnika treba utvrditi i uključiti sljedeće: sigurnost terapije, način primjene, životni stil bolesnika, troškove, učinkovitost, česte nuspojave i podnošljivost. Liječnici odluku o odabiru terapije trebaju donijeti zajedno s bolesnikom (26). Za ovu zajedničku odluku o izboru terapije za liječenje MS potrebno je razumjeti osobne vrijednosti i životne ciljeve oboljelih. Prema ispitivanjima oboljelima je važnije očuvanje zdravlja mozga nego fizičke sposobnosti (42). Algoritam liječenja koji liječnicima može pomoći pri individualizaciji terapije nalazi se na slici 1. (51)



Slika 1. Algoritam odabira terapije za liječenje RRMS (51)

Trenutno nedostaju kliničke studije (head to head studies) koje su usporedile međusobnu učinkovitost IRT. U nedostatku takvih ispitivanja odluku o započinjanju terapije npr. alemtuzumabom treba donijeti na temelju povijesti bolesti, načinu i učestalosti primjene terapije te spremnosti bolesnika na dugoročno praćenje (44).

Strategija liječenja multiple skleroze kompleksna je odluka koja zahtjeva individualizaciju terapije kako bi se postigli što bolji ishodi liječenja. Trenutno ne postoje smjernice koje daju specifične preporuke kada koristiti IRT kao alternativu dugoročnoj imunosupresiji. Francuski

stručnjaci Delphi metodom složili su se oko sljedećeg: prednost rane uporabe IRT je bolja kontrola upalne faze bolesti, a treba je izbjegavati u sekundarno progresivnoj fazi, IRT može odgoditi uporabu dugoročne imunosupresije i bolesnici koji će imati najviše koristi od IRT su one bolesnice koje planiraju trudnoću, tako zahtjeva njihov životni stil ili im sami daju prednost (35).

3.4. Izdvojene studije o IRT u liječenju multiple skleroze

3.4.1. Imunološke posljedice imunorekonstitucijske terapije u multiploj sklerozi

Kako bi identificirali i saželi trenutno znanje o kratkoročnim i dugoročnim imunološkim posljedicama različitih terapija za liječenje MS, Sellner i Romer napravili su sistematski pregled dostupne literature i na temelju dostupnih podataka donijeli zaključke. Literatura je pretraživana za razdoblje od siječnja 2010. godine do rujna 2019. godine za učinke nastale djelovanjem alemtuzumaba, kladribina, lijekova koji djeluju na depleciju CD-20 i autologne transplatacije matičnih stanica na distribuciju imunoloških stanica i upalnih medijatora u perifernoj krvi. Uključili su samo studije koje su izvještavale o promjenama u populaciji imunoloških stanica u bolesnika oboljelih od MS. Nakon eliminacije duplikata, od 586 pregledanih studija, 44 studije zadovoljilo je uključne kriterije. Podatci koji su se pratili bili su: dizajn studija, godina objavljivanja, primarni ishod, razdoblje praćenja bolesnika, lijek (doza, način primjene, period bez lijeka), prethodna terapija i broj uključenih bolesnika. Karakteristike bolesnika koje su pratili bile su: dijagnoza MS, dob, spol, duljina trajanja bolesti, EDSS, godišnja stopa relapsa. Ishodi studija koji su praćeni bili su: promjena imunoloških stanica kroz vrijeme (B stanice, T stanice, NK (*engl. natural killer*) stanice, stanice urođenog imuniteta i podtipovi ovih stanica, promjene u učinkovitosti i sigurnosti terapija.

Podatci koji su dobili za alemtuzumab i kladribin su sljedeći: alemtuzumab dovodi do brze deplecije B stanica, a oporavak se obično događa 3 – 6 mjeseci prije potpune B stanične hiperpopulacije. Događa se također i brza deplecija T stanica, međutim ne teže oporavku tijekom prolongiranog perioda praćenja. Broj NK stanica ostaje uglavnom u granicama normale nedugo nakon primjene alemtuzumaba, međutim postotak ovih stanica povećava se 24 mjeseca nakon posljednjeg ciklusa alemtuzumaba. Alemtuzumab uglavnom ima slab učinak na urođeni imunitet. Klinička posljedica ovih promjena je djelotvornost alemtuzumaba na tijek multiple skleroze. Iako nije primijećena razlika u općoj repopulaciji B stanica u bolesnika s aktivnom MS i onih u remisiji, pretpostavlja se kako dugoročno smanjenje memorijskih B stanicama i

povećan postotak regulatornih B stanica te održana deplecija CD 4+ T stanica utječe na učinkovitost alemtuzumaba u liječenju MS. Ove promjene također utječu i na sigurnost alemtuzumaba, pa je tako primijećeno kako su bolesnici, koji su razvili sekundarnu autoimunu bolest nakon liječenja alemtuzumabom, imali veću klonalnu restrikciju T stanica, smanjenju timopoezu i pojačanu homeostatsku proliferaciju T stanica od bolesnika koji nisu razvili sekundarnu autoimunu bolest. Hiperpopulacija B stanica u odsutnosti regulacije T stanicama, kao i hiperpopulacija B naivnih stanica s dugoročnom deplecijom memorijskih B stanica mogla bi biti odgovorna za B staničnu autoimunost koja se pojavljuje kod liječenja alemtuzumabom. Čini se kako je deplecija CD8+ T stanica povezana s povećanim rizikom virusnih infekcija koje se događaju tijekom liječenja alemtuzumabom.

Kladribin tablete imaju veći učinak na B stanice nego na T stanice. Broj B stanica se brzo i opsežno smanjuje te se sporo vraća blizu početnih vrijednosti tijekom 48 tjedana. Čini se kako kladribin modificira tijek MS deplecijom periferno cirkulirajućih autoreaktivnih T i B stanica uključujući apsolutni broj limfocita, CD4+ T stanica i CD8+ T stanica koja korelira s MRI ishodima pacijenata oboljelih od MS u kladribin i placebo skupini. Međutim, slabija korelacija primijećena je između broja ovih stanica i kliničkih ishoda. Opseg delecije CD4+ T stanica postignut djelovanjem kladribin tableta ($\leq 60\%$) smatra se manjim od dovoljnog za usporavanje tijeka bolesti i zato se ne može reći kako je ovo način kojim kladribin postiže svoju učinkovitost. Slično vrijedi i za CD8+ T stanice, iako nije postavljena granica koja zahtjeva depleciju CD8+ T stanica, ne može se tvrditi kako utječu na učinkovitost kladribina. Moguće je da redukcija T regulatornih stanica, koja je vidljiva nakon prvog ciklusa kladribina, igra važnu ulogu u učinkovitosti kladribina, budući ove stanice imaju snažni supresivni učinak na T stanice i mijeloične stanice. Dodatno, produžena deplecija centralnih memorijskih CD4+ T stanica može imati ulogu u učinkovitosti, jer su većina autoreaktivnih T stanica u MS memorijske CD4+ T stanice. Deplecija memorijskih B stanica također može biti važna za učinkovitost kladribina te igra važnu ulogu u mehanizmu djelovanja indukcijske terapije. Dodatno, promjena u distribuciji dendričkih stanica, koja je primijećena u jednoj od analiziranih studija nakon primjene kladribin tableta, od predominantno imunostimulirajućih mijeloičnih dendričkih stanica do predominantno plazmacitoidnih dendričkih, stanica koje mogu utjecati na anti virusni imunološki odgovor, ali uglavnom imaju slabu imunostimulirajuću sposobnost, može rezultirati dendričkim stanicama tolerogenog profila koji je povezan s kliničkim poboljšanjem u oboljelih od MS. Tako kladribin tablete mogu uzrokovati kvalitativni i kvantitativni pomak prema više protuupalnom imunološkom profilu u oboljelih od MS. Relativni nedostatak učinka kladribin

tableta na urođeni imunološki sustav može imati protektivni učinak na infekcije i to što nakon oporavka B stanice nisu dosegle početne vrijednosti potencijalno objašnjava odsustvo B stanične sekundarne autoimunosti koje je primijećeno kod npr. alemtuzumaba. Djelovanjem kladribin tableta deplecija NK stanica događa se brzo, ali se rekonstitucija događa rano. Utjecaj kladribin tableta na urođeni imunološki sustav je mali.

Obzirom da ne postoje randomizirana klinička ispitivanja koja bi usporedila terapije analizirane u ovom radu, opseg i trajanje deplecije imunološkog sustava variraju ovisno o vrsti terapije u analiziranim studijama. Unatoč različitim mehanizmima djelovanja, sve terapije u analiziranim studijama uzrokuju kvalitativne i kvantitativne promjene u populaciji imunoloških stanica u oboljelih od MS što rezultira boljim protuupalnim imunološkim profilom (38).

3.4.2. Dvostruka imunorekonstitucijska terapija

Obzirom da IRT kao niti jedna druga DMT ne liječi MS, postavlja se pitanje kako liječiti bolesnike koji nakon IRT imaju aktivnost bolesti. Adamec i suradnicu su u radu „*Dvostruka imunorekonstitucijska terapija: kladribin nakon alemtuzumaba u liječenju multiple skleroze*“ objavljenom u časopisu *European Journal of Neurology* 2021. godine. objavili rad o liječenju oboljelih lijekom kladribin nakon neuspjeha liječenja ponavljajućim ciklusima alemtuzumaba. Pratili su 6 pacijenata koji su nakon alemtuzumaba liječeni kladribinom i nakon toga praćeni 2 godine. Tijekom tog razdoblja nisu imali nove relapse, a EDSS vrijednosti su ostale nepromijenjene. Od nuspojava javila se limfopenija, a maligniteti i infekcije nisu uočeni tijekom praćenja (57).

Postoje također i slučajevi oboljelih koji su nakon liječenja prvim ciklusom kladribina zbog postojeće aktivnosti bolesti liječeni alemtuzumabom. Ovakvih primjera u svijetu je malo i zato su ovakvi prikazi slučajeva iznimno važni. Garbo i suradnici 2021. godine objavili su rad „*Opportunities and Obstacles Associated With Sequential Immune Reconstitution Therapy for Multiple Sclerosis*“ u časopisu *Frontiers in Neurology* u kojem su prezentirali slučaj 42-godišnje pacijentice koja od 24 godine boluje od RRMS i liječena je različitim DMT (natalizumabom, fingolimodom i kladribinom). U svibnju 2018. godine zbog progresije bolesti iz terapije isključen joj je fingolimod. 9 tjedana kasnije nakon oporavka broja limfocita pacijentica je započela liječenje kladribinom. Nakon prvog ciklusa liječenja kladribinom vrijednost na EDSS skali bila je 2, a kontrolni MRI nije pokazivao nove lezije niti kontrastom imbibirane lezije. Na kontroli u veljači 2019. godine utvrđeno je kako pacijentica ima laganu progresiju somatosenzorne simptomatologije, što se smatralo relapsom bez utjecaja na

onesposobljenost, te je progresija bolesti vidljiva i na MRI. Odlučeno je kako pacijentica neće primiti drugi ciklus kladribina nego će u rujnu 2019. godine započeti liječenje alemtuzumabom. Do siječnja 2021. godine pacijentica nije imala pogoršanje bolesti. Unatoč dobroj kontroli bolesti iskusila je nekoliko komplikacija s različitim infekcijama kao što je infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, reaktivacija Varicella zoester virusa što je zahtijevalo hospitalizaciju i intravenski aciklovir. Drugi ciklus alemtuzumaba dobila je u rujnu 2020. godine. Nekoliko dana nakon tretmana ponovno je hospitalizirana zbog pijelonefritisa izazvanog bakterijom Escherichia coli, koja je uspješno liječena antibioticima. Ovakvim izborom terapije postignuta je stabilnost bolesti, ali je primijećena veća pojavnost infekcija. Prema ovome može se zaključiti kako je ovakav izbor terapija opravdan, ali zahtjeva oprez i pozorno praćenje. Duže praćenje i opisi sličnih slučajeva mogu pomoći u procjeni učinkovitosti i sigurnosti sekvencijalne IRT (58).

3.4.3. Usporedba sigurnosti i učinkovitosti alemtuzumaba i kladribina u jednom kliničkom centru

Kako ne postoje randomizirane kliničke studije koje uspoređuju ova dva lijeka, ovakve retrospektivne analize vrlo su korisne za procjenu učinkovitosti i sigurnosti alemtuzumaba i kladribina u kliničkoj praksi. Bose i suradnici retrospektivno su analizirali sve pacijente liječene alemtuzumabom i kladribinom u MS centru bolnice u Ottawi s 2 ili više godina praćenja. Analizirali su demografske podatke pacijenata, prethodne terapije i aktivnost bolesti. Ishodi liječenja koju su pratili bili su NEDA i njezin sadržaj: novi klinički relapsi, nova aktivnost vidljiva na MRI, progresija na EDSS, kao i nuspojave liječenja te prekid liječenja.

46 pacijenata liječeno je alemtuzumabom i 65 kladribinom. Pacijenti liječeni kladribinom bili su stariji, višeg početnog EDSS-a i više sekundarno progresivnog tijeka bolesti. Pacijenti liječeni alemtuzumabom imali su bolju dvogodišnju NEDA stopu od onih liječenih kladribinom, ali za NEDA iznad 2 godine, razlika nije bila statistički značajna. Pokazalo se kako pacijenti liječeni s više različitih terapija imaju manju vjerojatnost zadržavanja NEDA. Pacijenti liječeni alemtuzumabom imali su više infuzijskih reakcija, herpes zostera i razvijali su više sekundarne autoimunosti od pacijenata liječenih kladribinom, no nije bilo razlike u razredu 3 limfopenije. Autori zaključuju kako su pacijenti u obje skupine postigli slične NEDA stope u dugoročnom praćenju, a manje nuspojava imali su pacijenti liječeni kladribinom. Registri pacijenta pomogli bi detaljnijoj usporedbi i boljoj procjeni dugoročnog odgovora na terapiju (59).

3.4.4. Mjesto IRT u liječenju multiple skleroze – konsenzus stručnjaka u Francuskoj

Korištenjem Delphi metode, u razdoblju od svibnja do srpnja 2022. godine provedeno je istraživanje u kojem su stručnjaci u liječenju MS razmatrali 19 kliničkih tvrdnji na temu mjesta IRT u liječenju multiple skleroze. Poziv za sudjelovanje dobili su MS stručnjaci iz različitih dijelova Francuske, a odabrani su na temelju njihove kliničke stručnosti u liječenju MS. Od 18 pozvanih stručnjaka, 14 ih je prihvatilo poziv za sudjelovanje. Upitnik koji je korišten u istraživanju razvio je upravni odbor, a sadržavao je 19 kliničkih tvrdnji na temu liječenja MS imunorekonstitucijskom terapijom. Svoje slaganje s tvrdnjom stručnjaci su mogli rangirati s „potpuno se slažem“, „slažem se“, „u potpunosti se ne slažem“ i „ne slažem se“. Upitnik se ispunjavao putem on line platforme i proces se provodio u 2 kruga. Prvi krug istraživanja provodio se anonimno i rasprava među stručnjacima nije bila dopuštena. 2. krug istraživanja uključivao je samo ona pitanja za koja tijekom 1. kruga nije postignut potpuni konsenzus. U ovom krugu stručnjaci su mogli raspravljati o određenoj kliničkoj tvrdnji te je potom uspostavljena razina konsenzusa. Konsenzus je definiran kao „slaganje“ ili „ne slaganje“ ukoliko je odgovorilo više od 75% ispitanika. Potpuni konsenzus označavao je da su se svi ispitanici složili s postavljenom tvrdnjom, djelomični konsenzus predstavlja slaganje / ne slaganje više od 75% ispitanika, bez konsenzusa predstavlja slaganje / ne slaganje manje od 75% ispitanika. Rad je baziran na prethodno učinjenim studijama i kliničkoj praksi MS stručnjaka, nove studije nisu se provodile za potrebe ovog istraživanja. Svi sudionici bili su upoznati s ciljem istraživanja, dali su suglasnost o sudjelovanju putem e-maila i usmeno su se složili oko sudjelovanja u razvoju i objavljivanju preporuka. Kliničke tvrdnje i razina postignutog konsenzusa prikazana je u tablici 5 (35).

Tablica 5. Kliničke tvrdnje i razina konsenzusa (35)

	Klinička tvrdnja	Razina konsenzusa	
		1. krug	2. krug
1	Ne postoji sporazumna definicija koja objašnjava razliku između aktivnog i vrlo aktivnog oblika RMS	85.7%	100%
2	Parametri vezani za žarišnu upalu su važniji u ranoj RMS	92.9%	100%
3	Trenutno postoje 2 strategije liječenja RMS, eskalacija i visoko učinkovita terapija od početka liječenja	100%	/

4	U smislu nedavnih podataka, kod većine pacijenta, upotrebom visoko učinkovite terapije od početka liječenja odgađa se napredovanje bolesti u progresivne oblike MS	100%	/
5	Postoji jasna definicija visoko učinkovite terapije	Bez konsenzusa	
6	Do danas, terapijske opcije koje se koriste kao visoko učinkovite terapije od postavljanja dijagnoze su IRT i kontinuirane imunosupresivne terapije	100%	/
7	IRT rezultira prolaznom limfopenijom i kvalitativnom repopulacijom limfocita	100%	/
8	IRT vodi k produženoj kvalitativnoj promjeni adaptivnih imunoloških stanica odgađajući progresiju do sekundarno progresivne faze	Bez konsenzusa	
9	Vrijednost IRT je u odgodi progresije bolesti bez kontinuirane imunosupresije	92.9%	100%
10	Upotreba IRT odgodila bi potrebu za imunosupresivnim terapijama	85.7%	100%
11	Jedino IRT pruža pacijentima prednosti "terapijskog odmora"	85.7%	85.7%
12	Prednost što ranije upotrebe IRT očituje se u smanjenju upale u najviše upalnoj fazi bolesti	92.9%	92.9%
13	Imunološka rekonstitucija je više kvalitativna ako se IRT daje rano u upalnoj fazi bolesti	Bez konsenzusa	78.5%
14	Zbog svog mehanizma djelovanja terapijska strategija imunorekonstitucije trebala bi se razmatrati kao treća terapijska opcija zajedno s eskalacijskom i strategijom visoko učinkovite terapije od početka liječenja	Bez konsenzusa	
15	IRT je od posebnog interesa za liječenje pacijentica koje žele ostati trudne u srednjoročnom razdoblju (2 godine)	100%	/
16	IRT je od posebnog interesa za liječenje pacijenata kojima je teško redovno posjećivati bolnice (zbog udaljenosti ili profesionalne aktivnosti)	92.9%	100%
17	Izbor terapije pri liječenju trebao bi uzeti u obzir želje pacijenata za način primjene	92.9%	100%
18	Očekivana klinička prednost IRT biti će limitirana u pacijenata u sekundarno progresivnoj fazi bolesti	100%	/
19	Očekivana klinička prednost IRT biti će važna prije sekundarno progresivne faze bolesti	85.7%	100%

Razina konsenzusa definirana je kao postotak eksperata koji se složio ili se nije složio s navedenom tvrdnjom.

Sadržaj ovog članka odnosi se na mišljenje stručnjaka koja se temelje na upotrebi IRT temeljenoj na dokazima. Iako mali broj uključenih stručnjaka može predstavljati ograničenje metode, precizni ishodi su izvodljivi s malim brojem stručnjaka u panelu u Delphi procesima, a ovdje odabrani stručnjaci predstavljaju presjek liječenja MS u Francuskoj. Stoga autori vjeruju kako rezultati dobiveni u ovom radu predstavljaju konsenzus među stručnjacima u liječenju MS-a.

4. Rasprava

Multipla skleroza je kronična, upalna, autoimuna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Postoji nekoliko fenotipova, a u ovom radu, pregledom stručne literature, istražene su mogućnosti liječenja relapsno remitentnog oblika imunorekonstitucijskom terapijom. Obzirom da ne postoji terapija kojom bi se bolest izliječila, u liječenju RRMS se koriste terapije koje modificiraju tijek bolesti. Njihov cilj je smanjenje broja relapsa, progresije onesposobljenosti, lezija vidljivih MRI i atrofije mozga, tj. postizanja NEDA koncepta.

U liječenju MS koriste se dva principa, eskalacija i indukcija. IRT se koristi u oba pristupa. U eskalaciji se IRT primjenjuje nakon progresije bolesti na prethodno primijenjenu terapiju umjerene učinkovitosti, a dobrog sigurnosnog profila. U indukciji se IRT aplicira odmah po postavljanju dijagnoze visoko aktivne MS s lošim prognostičkim faktorima.

IRT se temelji na pravilu 3R, redukcija, repopulacija i rekonstitucija limfocita koja vodi do obnove funkcija imunološkog sustava. Glavno obilježje joj je primjena u kratkom vremenskom intervalu (zbog čega se često naziva i pulsna imunorekonstitucijska terapija), odsustvo kontinuirane imunosupresije, a pri tome postižu dugoročnu kontrolu bolesti. Glavni predstavnici IRT su alemtuzumab i kladribin. Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo, aplicira se u obliku infuzije u 2 ciklusa te učinkovito sprječava progresiju RRMS što je dokazano u kliničkom ispitivanjima CAMMS223, CARE-MS 1 i CARE-MS 2. Najčešće nuspojave koje se javljaju tijekom primjene alemtuzumaba su infuzijske reakcije i autoimune nuspojave koje se javljaju u razdoblju do 48 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka. Kladribin je nukleozidni analog deoksiadenozina, aplicira se oralno u 2 ciklusa, te također učinkovito sprječava progresiju RRMS što je dokazano u kliničkom ispitivanju CLARITY. Najčešće nuspojave koje se javljaju tijekom liječenja kladribinom su limfopenija i herpes zoster.

Alemtuzumab i kladribin podjednako utječu na depleciju B stanica, no na depleciju CD4+ i CD8+ T stanica znatnije utječe alemtuzumab nego kladribin. Nakon uporabe alemtuzumaba oporavak B stanica događa se prije oporavka T stanica te je vrlo česta i hiperpopulacija B stanica. Pretpostavlja se kako hiperpopulacija B stanica u odsutnosti regulacije T stanicama, hiperpopulacija naivnih B stanica s dugoročnom deplecijom memorijskih B stanica i oporavak T stanica koji je prvenstveno rezultat periferne ekspanzije, a ne timopoeze, rezultira pojavom sekundarne autoimunosti. Nasuprot spomenutog, kladribin tablete imaju veći učinak na B stanice nego na T stanice i ne događa se hiperpopulacija B stanica te se pretpostavlja da zato ne dolazi do sekundarne autoimunosti.

Praćenjem pacijenata u stvarnoj kliničkoj praksi potvrđuju se podatci dobiveni u randomiziranim kliničkim ispitivanjima te se dolazi do podataka koji nisu ispitivani u randomiziranim kliničkim studijama. Ovakvi podatci iznimno su korisni jer mogu pomoći liječnicima neurolozima u donošenju odluke o izboru terapije za svakog pojedinog pacijenta. Tako se iz dvaju objavljenih radova spomenutih ovdje može zaključiti kako će neki pacijenti imati koristi od sekvencijskog davanja IRT. Potrebno je što više ovakvih podataka kako bi objavljeni podaci imali veću kliničku težinu.

Obzirom da ne postoje randomizirana klinička ispitivanja u kojima bi se međusobno usporedile pojedine IRT, objavljeni podaci iz pojedinih centara za liječenje MS također su vrlo korisni. Tako se u jednom objavljenom radu može vidjeti kako su alemtuzumab i kladribin podjednako učinkoviti, a pacijenti liječeni kladribinom imali su manje nuspojava. Međutim kako bi se potvrdili ovi rezultati potrebni su registri pacijenata koji bi uključivali više pacijenata i time bi rezultati bili relevantniji.

Službene smjernice stručnih društava također su važne jer predstavljaju službeni dokument koji liječnicima pomaže u donošenju odluka o izboru terapija. Osim njih postoje i konsenzusi stručnjaka u liječenju MS koji također mogu pomoći u odluci. Iz konsenzusa liječnika iz Francuske vidljivo je kako je teško postići konsenzus oko svih tvrdnji (na svega 6 od 19 tvrdnji postignut je dogovor u prvom krugu odgovora), a na 3 tvrdnje konsenzus uopće nije postignut nakon oba kruga odgovora. Pitanja jasne definicije IRT, utjecaja na odgodu progresije bolesti prema sekundarno progresivnoj fazi i upotrebe IRT kao treće terapijske opcije ostala su bez konsenzusa. Potrebni su dodatni dokazi kako bi stručnjaci u liječenju MS postigli dogovor i oko ovih pitanja.

Obzirom na dokazanu visoku učinkovitost i nešto lošiji sigurnosni profil u odnosu na prvu liniju liječenja MS, potrebno je pomno izabrati bolesnike kojima će IRT donijeti najviše koristi. To su bolesnici kojima bolest progredira unatoč liječenju terapijom umjerene učinkovitosti, bolesnici koji imaju agresivni nastup bolesti, bolesnice koje planiraju trudnoću, bolesnici koji su spremni na dugoročno praćenje ako se liječe alemtuzumabom te bolesnici koji sami žele ovakvu vrstu liječenja zbog svog životnog stila.

5. Zaključak

Multipla skleroza je autoimuna bolest, a mehanizam i uzroci nastanka nisu još do kraja utvrđeni. Pojavljuje se u različitim fenotipovima s heterogenim simptomima. Mogućnosti liječenja su brojne, međutim niti jedan lijek još ne liječi bolest, nego samo usporava progresiju bolesti. Jedna od mogućnosti liječenja je imunorekonstitucijska terapija, čiji se mehanizam djelovanja temelji na redukciji, repopulaciji i rekonstituciji imunološkog sustava. IRT se daje u kratkom vremenskom intervalu, a učinci koje postiže u liječenju MS su dugoročni. Uz visoku učinkovitost IRT karakteriziraju nuspojave kao što je odgođena sekundarna autoimunost, limfopenije i herpes zoster. Za potrebe ovog rada detaljno je napravljen pregled literature koja opisuje glavne predstavnike alemtuzumab i kladribin. Iako imaju različite mehanizme djelovanja, oba lijeka dovode do kvalitativnih i kvantitativnih promjena u stanicama imunološkog sustava. U algoritmu liječenja RRMS IRT se primjenjuje nakon progresije bolesti unatoč liječenju nekom od DMT umjerene učinkovitosti (eskalacijski pristup) ili odmah po postavljanju dijagnoze visoko aktivne bolesti s lošim prognostičkim faktorima (indukcijski pristup). Prema preporukama spomenutim u ovom radu, najviše koristi od primjene IRT u liječenju MS imat će bolesnice koje planiraju trudnoću, bolesnici koji imaju agresivan početak bolesti te sami žele jednu od ovih terapija jer tako zahtjeva njihov životni stil.

6. Literatura

1. Walton C, King R, Rechtman L, i sur. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821.
2. Habek M. Novi pristup liječenju multiple skleroze, *Medicus* 2019;28(1):33-39.
3. Nelson RE, Butler J, LaFleur J. Determining Multiple Sclerosis Phenotype from Electronic Medical Records. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(12):1377-1382.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, i sur.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215-237.
5. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res.* 2018;66(6):642-648.
6. Lünemann J.D., Ruck T., Muraro P.A., i sur. Author Correction: Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(2):125.
7. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, i sur. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017;71(0):551-563.
8. Dighriri I M, Aldalbahi A A, Albeladi F, i sur. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus.* 2023;15(1): e33242.
9. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2021;17:676–688.
10. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10.
11. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):380-383.
12. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, i sur. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol.* 2022;13:991291.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162–73.
14. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, i sur. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157–74.

15. Travers BS, Tsang BK, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(4):199-206.
16. Jeffrey M. Gelfand, *Handbook of Clinical Neurology.* 2014;122:269-290.
17. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, i sur. Multiple sclerosis. *The Lancet,* 2018;391(10130):1622–1636.
18. David Pitt, Chih Hung Lo, Susan A, i sur. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022; 9(6):e200025.
19. Yamamura T. Time to reconsider the classification of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):6-8.
20. Dimitriou NG, Meuth SG, Martinez-Lapiscina EH, i sur. Treatment of Patients with Multiple Sclerosis Transitioning Between Relapsing and Progressive Disease. *CNS Drugs.* 2023;37:69-92.
21. Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, i sur. Multiple Sclerosis Phenotypes as a Continuum: The Role of Neurologic Reserve. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(4):342-351.
22. Bowen J, Mehta R, Pelletier C, i sur. Treatment Patterns Among Patients with Multiple Sclerosis Initiating Second-Line Disease-Modifying Therapy. *Adv Ther.* 2020; 37:3163–3177.
23. Tramacere I, Virgili G, Perduca V, i sur. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11 (11): CD012186.
24. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, i sur. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology.* 2022;13:1-20.
25. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.
26. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, i sur. Practice guideline recommendations summary: diseasemodifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777–88.
27. Hillert J, Magyari M, Soelberg Sørensen P, i sur. Treatment Switching and Discontinuation Over 20 Years in the Big Multiple Sclerosis Data Network. *Front Neurol.* 2021;12:647811.
28. Sažetak opisa svojstava lijeka ponesimod, www.ema.europa.eu, pristupljeno travanj 2023.

29. Sažetak opisa svojstava lijeka ofatumumab, www.ema.europa.eu, pristupljeno travanj 2023.
30. Sažetak opisa svojstava lijeka okrelizumab, www.ema.europa.eu, pristupljeno travanj 2023.
31. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2021;39(1):21-33.
32. Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, i sur. Factors influencing daily treatment choices in multiple sclerosis: practice guidelines, biomarkers and burden of disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1-13.
33. Burkhard A, Toliver J, Rascati K. Association between multiple sclerosis disease severity and adherence to disease-modifying therapies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(7):915-923.
34. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, i sur. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2018;5(3):1-12.
35. De Sèze J, Suchet L, Mekies C, i sur. The Place of Immune Reconstitution Therapy in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in France: An Expert Consensus. *Neurol Ther.* 2023;12:351-369.
36. Mariottini A, Muraro PA, Lünemann JD. Antibody-mediated cell depletion therapies in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2022;13:953649.
37. Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419836913.
38. Sellner J, Rommer, P. S. Immunological consequences of “immune reconstitution therapy” in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102492.
39. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of „No Evidence Of Disease Activity“ in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:231-238.
40. AlSharoqi IA, Aljumah M, Bohlega S, i sur. Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review. *Neurol Ther.* 2020; 9:55–66.
41. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2018. Dostupno na https://www.whocc.no/atc_ddd_index, pristupljeno travanj 2023.

42. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, i sur. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(12):1285-1299.
43. Sažetak opisa svojstava lijeka alemtuzumab www.ema.europa.eu, pristupljeno travanj 2023.
44. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):31-45.
45. Ziemssen T, Hoffmann F, Richter S, i sur. Alemtuzumab in a Large Real-Life Cohort: Interim Baseline Data of the TREAT-MS Study. *Front. Neurol*. 2021;12:620758.
46. Coles AJ, Arnold DL, Bass AD, i sur. Efficacy and safety of alemtuzumab over 6 years: final results of the 4-year CARE-MS extension trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420982134.
47. Noshier S, Fuad S, Mishra N, i sur. Role of Monoclonal Antibody "Alemtuzumab" in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2021;13(2):e13246.
48. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, i sur. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753-773.
49. Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, i sur. Factors influencing daily treatment choices in multiple sclerosis: practice guidelines, biomarkers and burden of disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420975223.
50. Sažetak opisa svojstava lijeka kladribin, www.ema.europa.eu, pristupljeno svibanj 2023.
51. Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2021;50(2):104068.
52. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther*. 2022;11(2):571-595.
53. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7):19.
54. Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, i sur. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020;17:994–1004.
55. Hrnčiarova T, Dražota J, Spelman T, i sur. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-

- remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;76:104803.
56. Habek M, Adamec I, Barun B, i sur. Treatment of relapsing multiple sclerosis - recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J.* 2022;63(4):379-388.
57. Adamec I, Jovanović I, Krbot Skorić M, i sur. Double immune reconstitution therapy: Cladribine after alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2022;29(3):901-904.
58. Garbo R, Cutuli D, Lorenzut S, i sur. Opportunities and Obstacles Associated With Sequential Immune Reconstitution Therapy for Multiple Sclerosis: A Case Report. *Front Neurol.* 2021;12:664596.
59. Bose G, Rush C, Atkins HL, i sur. A real-world single-centre analysis of alemtuzumab and cladribine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52:102945.

7. Popis kratica

5'-NTaze = 5'-nukleotidaze

AAN = engl. „*American Academy of Neurology*“

Cd-ATP = 2-klorodeoksiadenozin-trifosfat

CIS = engl. „*Clinically Isolated Syndrome*“ - klinički izolirani sindrom

DCK = deoksicitidin kinaze

DGN = donja granica normale

DIS = engl. „*Disemination in Space*“

DIT = engl. „*Disemination in Time*“

DMT = engl. „*Disease Modifying Treatment*“

DNK = deoksiribonukleinska kiselina

EBV = Epstein - Barr Virus

EDSS = engl. „*End Disability Status Scale*“

HIV = engl. „*Human Immunodeficiency virus*“

INF β -1a = interferon beta -1a

IRT = imunorekonstitucijska terapija

ITP = imuna trombocitopenijska purpura

MR = magnetska rezonanca

MRI = engl. „*Magnetic Resonance Imaging*“ - oslikavanje magnetskom rezonancom

MS = multipla skleroza

NEDA = engl. „*No Evidence of Disease Activity*“

NFL = neurofilamenti

NK stanice = engl. „*Natural Killer*“ stanice

OCB = engl. „*Oligoclonal Bands*“

PIRA = engl. „Progression Independent of Relapse Activity“

PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PPMS = primarno progresivna multipla skleroza

PrMS = progresivna multipla skleroza

RRMS = relapsno remitentna multipla skleroza

SPC = engl. „*Summery of Product Characteristics*“

SPMS = sekundarno progresivna multipla skleroza

SŽS = središnji živčani sustav

TGF- β = engl. „*Transforming Growth Factor Beta*“

TNF- α = engl. „*Tumor Necrosis Factor Alfa*“