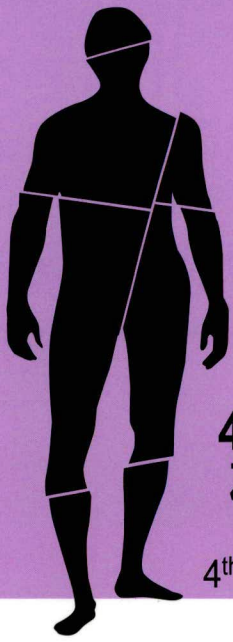
MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 57 SUPPLEMENT 4 OKTOBER 2018



4. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

4th face multiple sclerosis

4. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

3 Recenzija – *Anton Mesec*

5 Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo – *Lina Savšek*

11 Pomen radiološkega spremljanja multiple skleroze – *Jožef Magdič*

17 Zaviralci dejavnika tumorske nekroze α in demielinizacijske bolezni – *Saša Šega Jazbec*

21 Primarno napredujoča multipla skleroza – *Uroš Rot*

25 Prikaz primera aktivne primarno napredujoče multiple skleroze – *Suzana Bricman*

29 Zdravljenje multiple skleroze od imunomodulatornega do imunsko rekonstitucijskega zdravljenja – *Tanja Hojs Fabjan*

35 Predstavitev kliničnega primera (Univerzitetni klinični center Maribor) – *Tomaž Omerzu, Tanja Hojs Fabjan*

41 Priporočila za načrtovanje nosečnosti pri bolnicah z multiplo sklerozo – *Lidija Žitnik*

47 Ali zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini zmanjša aktivnost multiple skleroze po porodu? – *Gregor Brecl Jakob*

MEDICINSKI RAZGLEDI
Letnik 57; Supplement 4;
Oktober 2018

4. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO
Zbornik prispevkov

ORGANIZATOR
UKC Ljubljana, Klinični oddelek za bolezni živčevja Nevrološke klinike
UKC Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni

ORGANIZACIJSKI ODBOR
Asist. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.
Izr. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

GLAVNA UREDNICA
Asist. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.

UREDNIŠTVO
Nik Krajnc, Jurij Martinčič,
Lana Vodnik, Ines Žabkar

STROKOVNI ODBOR
Asist. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.
Izr. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.
Izr. prof. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med.
Izr. prof. dr. Uroš Rot, dr. med.
Mag. Lidija Žitnik, dr. med.
Asist. Jožef Magdič, dr. med.
Gregor Brecl Jakob, dr. med.

RECENZENT
Prof. dr. Anton Mesec, dr. med.

Logotip Srečanja z multiplo sklerozo
Lucijan Jošt

UREDNIŠTVO
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA
Tjaša Gortnar

ODGOVORNI UREDNIK
Nik Krajnc

TEHNIČNI UREDNIKI
Maša Majcen, Samo Roškar,
Anžej Hladnik, Gašper Tonin

UREDNIŠKI ODBOR
Nina Anžič, Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Irena Krapež, Sara Kukman, Anita Meglič, Andraž Nendl, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Sandra Žunič

LEKTORICA ZA SLOVENSKI JEZIK
Lučka Zorko

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK
Lea Turner

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Nonparel d. o. o.

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO
Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

---

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2018
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 57 SUPPLEMENT 4 OKTOBER 2018

4. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

3 Recenzija – *Anton Mesec*

5 Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo – *Lina Savšek*

11 Pomen radiološkega spremljanja multiple skleroze – *Jožef Magdič*

17 Zaviralci dejavnika tumorske nekroze α in demielinizacijske bolezni – *Saša Šega Jazbec*

21 Primarno napredujoča multipla skleroza – *Uroš Rot*

25 Prikaz primera aktivne primarno napredujoče multiple skleroze – *Suzana Bricman*

29 Zdravljenje multiple skleroze od imunomodulatornega do imunsko rekonstitucijskega zdravljenja – *Tanja Hojs Fabjan*

35 Predstavitev kliničnega primera (Univerzitetni klinični center Maribor) – *Tomaž Omerzu, Tanja Hojs Fabjan*

41 Priporočila za načrtovanje nosečnosti pri bolnicah z multiplo sklerozo – *Lidija Žitnik*

47 Ali zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini zmanjša aktivnost multiple skleroze po porodu? – *Gregor Brecl Jakob*

Recenzija

Multipla skleroza (MS) je pomembno področje sodobne nevrologije, zato ne preseneča, da imamo v rokah novo publikacijo 4. srečanje z multiplo sklerozo. Avtorji nas seznanjajo s strokovnimi novostmi, ki jih popestrijo z lastnimi podatki in opažanji.

Uvodoma so predstavljene novosti v diagnostičnih merilih – revizija McDonaldovih meril iz leta 2001. Njihov cilj je čim prejšnja in čim natančnejša diagnoza bolezni. Poleg dopolnitev v ocenjevanju MRI ponovno večjo veljavo dobivajo likvorski izvidi. Podrobneje so opisane nove možnosti v oceni patološkega dogajanja s pomočjo MRI. Poleg nesporno odločilne vloge te preiskave v diagnostiki je vse pomembnejše tudi spremljanje poteka bolezni ter učinkovitosti in varnosti njenega zdravljenja.

Zaviralci dejavnika tumorske nekroze α so učinkoviti pri številnih, zlasti avtoimunskih boleznih, vendar je zdravljenje treba prekiniti, če se pojavi še demielinizacijska bolezen. Zaenkrat še ni jasno, ali gre za neželeni učinek zdravila ali le za sovpadanje dveh avtoimunskih bolezni.

V prispevku o primarno napredujoči MS so opisane njene patološke in klinične značilnosti. Obeta se napredek v zdravljenju, saj je okrelizumab prvo zdravilo, ki upočasni potek tudi pri tej obliki bolezni. Dodani so podatki o naših bolnikih; pestrost klinične slike se namreč tudi pri tej obliki MS najbolje odraža v opisu primera bolnika s hitro napredujočo boleznijo.

Vse večji izbor imunomodulatornih zdravil omogoča posamezniku prilagojeno zdravljenje. V prispevku o tej temi so podrobno razčlenjena merila pri odločanju za zdravila prvega in drugega izbora ter priporočila pri postopku njihove zamenjave. Praktično pretehtano ravnanje pri teh odločitvah je prikazano na primeru bolnice s hitro napredujočo recidivno-remitentno obliko MS.

Vprašanje nosečnosti bolnic z MS ostaja aktualno tudi v tej publikaciji. V prispevku so temeljito osvetljeni vplivi MS na nosečnost, porod in dojenje. Tabela nazorno prikazuje smernice za postopanje pri že prej uvedenem imunomodulatornem zdravljenju. Med nosečnostjo naj bi nadaljevali le z glatiramer acetatom. Raziskave o učinku intravenskega zdravljenja z imunoglobulini kažejo ugoden vpliv na število zagonov po porodu, še vedno pa ni dokazov o dolgoročnejšem vplivu tega zdravila na potek bolezni.

Kolegi (še zlasti kolegice), ki nas že leta seznanjajo z novostmi o MS, so nas spet razveselili s kakovostnim simpozijem. Še posebej je pohvalno, da so bili ob izkušenih strokovnjakih k sodelovanju povabljeni tudi mlajši, kar zagotavlja nadaljnje kakovostno obravnavanje bolnikov z MS.

Prof. dr. Anton Mesec, dr. med.

Lina Savšek[1]

Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo

New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, diagnostična merila, radiološko izoliran sindrom, klinično izoliran sindrom, primarno napredujoča

Multipla skleroza se kaže z raznoliko klinično sliko. Prva diagnostična merila, razvita z namenom, da olajšajo postavitev diagnoze, so bila objavljena že leta 1965. Sprva so se opirala le na ustrezno klinično sliko, kasnejše posodobitve in spremembe meril pa so dale pomen tudi slikovnim in drugim parakliničnim preiskavam. Tako so bila leta 2001 razvita McDonaldova merila za multiplo sklerozo, ki so pomenila precejšnjo poenostavitev predhodnih Poserjevih meril in so v ospredje postavila predvsem slikovno diagnostiko. Zadnja posodobitev teh meril iz leta 2017 ponovno vrača diagnostični pomen likvorski diagnostiki, v radiološka merila pa na novo vključuje kortikalne in simptomatske lezije in poudarja pomen natančne diferencialne diagnostike. Cilj ostaja čim zgodnejša in natančnejša postavitev diagnoze multiple skleroze, brez zmanjšanja občutljivosti in natančnosti diagnoze. To bo bolniku omogočilo čim prejšnje ustrezno zdravljenje, ki preprečuje nastop pomembne funkcionalne oviranosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, diagnostic criteria, radiologically isolated syndrome, clinically isolated syndrome, primary progressive

Multiple sclerosis is a multifaceted disease. To allow for an accurate diagnosis, the first diagnostic criteria were established as early as 1965. Originally relying on the presence of a typical clinical presentation, the criteria evolved during the following years and decades with the addition of imaging and other paraclinical markers. The McDonald diagnostic criteria were first established in 2001, thus replacing the previous more complex Poser criteria. In these criteria and its following revisions, special emphasis was given to the imaging criteria for multiple sclerosis. The latest revisions of McDonald diagnostic criteria, published in 2017, reinstate the role of cerebrospinal fluid analysis, reconsider the value of imaging findings that were previously not included (cortical and symptomatic lesions), and articulate more clearly cautions about misdiagnosis and differential diagnosis. The goal remains to obtain a rapid and accurate diagnosis of multiple sclerosis without decreasing the sensitivity and specificity of the diagnosis and thus allowing appropriate patient treatment in hopes of reducing long-term functional disability.

[1] Asist. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; lina.savsek@sb-celje.si

UVOD

Skozi vrsto let so se diagnostična merila za multiplo sklerozo (MS), postavljena na podlagi kliničnih, slikovnih in laboratorijskih dokazov, razvijala in dopolnjevala. V letu 2001 so bila izoblikovana McDonaldova merila, ki so nadomestila in poenostavila predhodna Poserjeva merila. McDonaldova merila so bila nazadnje posodobljena leta 2010, ko so prinesla pomembno poenostavitev radioloških meril za razsoj v času in prostoru, v ozadje pa nekoliko postavila pomen paraklinič nih preiskav (npr. likvorske diagnostike) *(1)*. Razvoj stroke je v zadnjih letih močno izboljšal diagnostiko MS in s tem omogočil natančnejšo in zgodnejšo postavitev diagnoze, zato so bila v letu 2017 objavljena posodobljena McDonaldova merila za MS *(2)*.

DIAGNOSTIČNA MERILA TER VLOGA MAGNETNORESONANČNEGA SLIKANJA IN LABORATORIJSKIH PREISKAV

MS se kaže z raznoliko klinično sliko in radiološko prezentacijo. Merila za postavitev diagnoze slonijo na klinični sliki, podprti z rezultati slikovne in laboratorijske diagnostike. Njihov namen je zgodnja postavitev diagnoze MS in identifikacija bolnikov s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS), ki nosijo visoko tveganje za nastop MS, ne osredotočajo pa se na diferencialno diagnostiko bolezni. Napačna diagnoza MS zato ostaja še vedno problem v klinični praksi in je posebno pozornost treba nameniti izključitvi drugih možnih vzrokov. Ključna v diagnostiki ostaja potrditev razsoja bolezni v času in prostoru. Pri populacijah, pri katerih je MS redkejša (otroci in starejši od 60 let, bolniki afroameriškega, azijskega in latinskega porekla), je treba pomisliti na druge možne vzroke (akutni diseminirani encefalomielitis, bolezen iz spektra nevromielitis optica, okužbe, presnovni in žilni vzroki) *(2)*.

Kljub temu da je diagnozo MS moč postaviti zgolj glede na klinično sliko dveh značilnih zagonov bolezni, je pri vsakem bolniku priporočljivo pridobiti MRI glave. MRI hrbtenjače se priporoča v primerih, ko gre za klinično sliko hrbtenjačnega zagona, pri primarno napredujočem poteku bolezni in v primerih, ko želimo izboljšati natančnost diagnostike *(2)*.

Predhodna McDonaldova diagnostična merila so dajala vse večji pomen radiološki diagnostiki, s čimer so paraklinične preiskave izgubljale na pomenu. V zadnjih letih pa se je pokazalo, da likvorska diagnostika vendarle ohranja svoj diagnostični pomen. Raziskave kažejo, da prisotnost najmanj dveh oligoklonalnih trakov (OT) v likvorju natančneje potrjuje sintezo intratekalnih protiteles v primerjavi z indeksom imunoglobulinov (Ig) G. Neznačilne najdbe v osnovni likvorski analizi (pleocitoza > 50 celic/mm^3, hiperproteinorahija > 100 mg/dl, prisotnost nevtrofilcev, eozinofilcev ali drugih celic) dajejo sum na druge vzroke. V primerih, ko zgolj klinični in slikovni dokazi ne zadoščajo ali želimo izboljšati natančnost diagnostike, se priporoča izvedba lumbalne punkcije *(2)*.

POSODOBLJENA MCDONALDOVA MERILA IZ LETA 2017

Namen posodobitve McDonaldovih meril iz leta 2017 je ohraniti specifičnost meril, objavljenih v letu 2010, hkrati pa poenostaviti določene zahteve in omogočiti čim zgodnejšo postavitev diagnoze MS. Diagnostična merila za postavitev diagnoze MS in radiološki dokaz razsoja v času in prostoru so predstavljeni v tabeli 1 in 2.

OT v likvorju pri bolnikih s CIS neodvisno napovedujejo tveganje za pojav novega zagona in s tem prehoda v MS. Na podlagi teh dokazov je bilo v novih merilih sprejeto, da predstavlja najdba OT v likvorju pri bolniku z značilno klinično sliko CIS, ki izpolnjuje radiološka merila za razsoj bolezni v prostoru, in so bili izključeni

drugi možni vzroki, zadosten pogoj za postavitev diagnoze MS *(2)*. Prisotnost OT v tem primeru nadomesti zahtevo po potrditvi razsoja v času in s tem v primerjavi s predhodnimi merili omogoča zgodnejšo postavitev diagnoze *(1)*.

Merila iz leta 2010 so pri dokazu razsoja v času razločevala med asimptomatskimi in simptomatskimi lezijami, slednje namreč niso prispevale h končnemu seštevku *(1)*. Na podlagi MAGNIMS radioloških meril za MS iz leta 2016 se v novih merilih za ugotavljanje razsoja v času in prostoru simptomatske lezije upoštevajo enako kot asimptomatske *(3)*. Dokazano je bilo namreč, da upoštevanje simptomatskih lezij izboljša diagnostično občutljivost brez pomembnega zmanjšanja natančnosti diagnostike. Edina izjema ostajajo lezije v področju vidnih živcev pri bolnikih z optičnim nevritisom, ki za zdaj še niso vključene v merila *(2)*.

Jukstakortikalna bela substanca je značilno mesto za nastanek demielinizacijskih lezij pri MS, zato so bile te vključene v diagnostična merila vse od leta 1997. Histopatološke raziskave pa kažejo, da so za MS poleg jukstakortikalnih lezij, ki se širijo v možgansko skorjo, značilne tudi kortikalne lezije. Nova merila tako upoštevajo prisotnost kortikalnih in jukstakortikalnih lezij, medtem ko so bile v merilih iz leta 2010 upoštevane zgolj jukstakortikalne lezije *(1, 2)*.

Tabela 1. McDonaldova diagnostična merila za multiplo sklerozo (MS) iz leta 2017 *(2)*.

Število kliničnih zagonov	Število lezij, podprtih z objektivnimi kliničnimi dokazi	Zahtevani dodatni pogoji za diagnozo MS
≥ dva klinična zagona	≥ dve	ni potrebno
≥ dva klinična zagona	ena (in prepričljiv anamnestični podatek o predhodnem zagonu na drugi anatomski lokaciji)	ni potrebno
≥ dva klinična zagona	ena	dokaz razsoja v prostoru z MRI ali drugi zagon s prizadetostjo drugega področja osrednjega živčevja
en klinični zagon	≥ dve	dokaz razsoja v času z MRI ali drugi zagon ali prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju
en klinični zagon	ena	dokaz razsoja v prostoru z MRI ali drugi zagon s prizadetostjo drugega področja osrednjega živčevja in dokaz razsoja v času z MRI ali drugi zagon ali prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju

Tabela 2. McDonaldova merila za dokaz razsoja v času in prostoru z MRI iz leta 2017 *(2)*. MS – multipla skleroza.

Razsoj v prostoru	vsaj ena T2-hiperintenzivna lezija[a], značilna za MS, na najmanj dveh od štirih področjih osrednjega živčevja: periventrikularno, jukstakortikalno ali kortikalno, infratentorialno ali spinalno
Razsoj v času	sočasna prisotnost z gadolinijem obarvane in neobarvanih lezij ob istem MRI ali pojav nove T2-hiperintenzivne ali z gadolinijem obarvane lezije na ponovnem MRI ne glede na pretečeno časovno obdobje od izhodiščnega slikanja

[a] V primerjavi z McDonaldovimi merili iz leta 2010 razlikovanje med simptomatskimi in asimptomatskimi z gadolinijem obarvanimi lezijami ni potrebno.

Število periventrikularnih lezij za zdaj ostaja nespremenjeno (najmanj ena T2-hiperintenzivna lezija). Podatki namreč kažejo, da povišanje števila potrebnih lezij na tri nekoliko poviša diagnostično natančnost, vendar zmanjša občutljivost. Kljub temu se pri nekaterih skupinah bolnikov (starejši ali bolniki z migreno) kliniku priporoča, da pri postavitvi diagnoze MS upošteva prisotnost več značilnih periventrikularnih lezij *(2)*.

V letu 2013 je bila objavljena posodobljena klasifikacija kliničnih fenotipov in poteka bolezni pri MS, ki še vedno razlikuje med boleznijo, ki se prične z zagonom, in boleznijo, ki ima že od začetka ima že od začetka napredujoč potek. Nova klasifikacija omogoča dodatno klasifikacijo bolezni kot aktivno ali neaktivno (glede na klinične zagone in aktivnost bolezni na MRI) in opredelitev poteka kot napredujočega ali ne (glede na klinično oceno funkcionalne prizadetosti) *(4)*. McDonaldova merila iz leta 2017 priporočajo, da se ob postavitvi diagnoze opredeli klinični potek bolezni, ki se ga nato obdobno revidira *(2)*.

PRIMARNO NAPREDUJOČA MULTIPLA SKLEROZA

Diagnozo primarno napredujoče multiple skleroze (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) lahko postavimo bolniku z dokazanim napredovanjem klinične prizadetosti v zadnjem letu. Hkrati morata biti izpolnjena vsaj še dva od naslednjih treh pogojev:

- prisotnost najmanj ene T2-hiperintenzivne lezije, značilne za MS, v enem ali več področjih (periventrikularno, kortikalno ali jukstakortikalno, infratentorialno),
- prisotnost najmanj dveh T2-hiperintenzivnih lezij vzdolž hrbtenjače ali
- prisotnost OT v likvorju.

Diagnostična merila za PPMS iz leta 2017 se od meril iz leta 2010 razlikujejo le v tem, da razlikovanje med simptomatskimi in asimptomatskimi lezijami ni več potrebno, upoštevajo pa se tudi kortikalne lezije *(1, 2)*.

RADIOLOŠKO IZOLIRAN SINDROM

O radiološko izoliranem sindromu (RIS) govorimo, kadar na MRI naključno ugotovimo za MS značilne demielinizacijske lezije pri bolniku, ki nima kliničnih težav. Z izboljševanjem dostopnosti MRI se število tovrstnih bolnikov sicer povečuje, vendar za zdaj RIS ostaja dokaj redka najdba. Tveganje za RIS je povišano pri zdravih sorodnikih bolnikov z MS. Tretjina bolnikov z diagnozo RIS v petih letih napreduje v MS. Tveganje za napredovanje v MS je obratno povezano z bolnikovo starostjo, povečuje pa ga število T2-hiperintenzivnih lezij na MRI (predvsem infratentorialnih ali spinalnih), prisotnost z gadolinijem obarvanih lezij, OT v likvorju in nenormalen rezultat vidnih izvabljenih odzivov. Na podlagi z dokazi podprtih dejstev je bilo za zdaj sprejeto mnenje, da RIS še ne predstavlja MS in da je za postavitev diagnoze MS potrebna klinična manifestacija bolezni *(2)*.

SOLITARNA SKLEROZA

Diagnozo napredujoče solitarne skleroze lahko postavimo pri bolniku z zgolj eno vnetno demielinizacijsko lezijo v beli možganovini, na cervikomedularnem prehodu ali hrbtenjačno lezijo, pri katerih se posledično razvije napredujoča funkcionalna oviranost, podobna poteku PPMS. Ti sicer zelo redki bolniki imajo navadno v likvorju prisotne OT, vendar kasneje nimajo novih kliničnih težav in s slikovnimi preiskavami ne dokažemo pojava novih demielinizacijskih lezij. Kljub napredujočemu poteku bolezni ti bolniki ne izpolnjujejo merila razsoja bolezni v času in prostoru, zato pri njih ni možno postaviti diagnoze MS *(2)*.

ZAKLJUČEK

Za postavitev diagnoze MS je najpomembnejša prisotnost ustrezne klinične slike. Na to dejstvo so se opirala že najzgodnejša merila za diagnozo MS, kasnejše posodobitve meril pa so dale pomen tudi slikovnim in drugim paraklinič nim preiskavam. Nova McDonaldova merila za MS so namenjena za uporabo v raziskovalne namene in klinično prakso. Ponovno vračajo diagnostični pomen likvorski diagnostiki (prisotnost OT), dodajajo pomen kortikalnim in simptomatskim lezijam, ki doslej niso bile vključene v radiološka merila, in poudarjajo pomen natančne diferencialne diagnostike. Cilj ostaja čim zgodnejša in natančnejša postavitev diagnoze MS brez zmanjšanja občutljivosti in natančnosti diagnoze. To bo bolniku omogočilo čim prejšnje ustrezno zdravljenje, ki preprečuje nastop pomembne funkcionalne oviranosti. Zgodnja postavitev diagnoze MS bo vplivala tudi na raziskovalno delo, saj bo potencialno povečala število bolnikov, vključenih v razne raziskave, ter s tem pripomogla k pridobivanju novih podatkov o tej pogosti kronični bolezni *(2)*.

LITERATURA

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69 (2): 292–302.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17 (2): 162–73.
3. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016; 15 (3): 292–303.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–86.

Jožef Magdič[1]

Pomen radiološkega spremljanja multiple skleroze

The Role of Imaging in Multiple Sclerosis Follow-up

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, MRI, kvantifikacija, atrofija

MRI možganov in hrbtenjače je temeljna diagnostična metoda pri bolnikih s sumom na multiplo sklerozo. Nepogrešljiva je tudi pri spremljanju poteka bolezni, saj omogoča vpogled v subklinične procese demielinizacije in nevrodegeneracije, ki sta vzrok za atrofijo. Zgodnje odkrivanje atrofije in vztrajajoče vnetne aktivnosti je pomembno zaradi ocene uspešnosti in optimizacije imunomodulatornega zdravljenja. Računalniško podprta avtomatizirana kvantifikacija MRI ponuja objektivno, ponovljivo, zanesljivo in natančno merjenje prostornine segmentov ali celotnih možganov in hrbtenjače. Za to so na voljo različna programska orodja, vendar ni znano, katera metoda je najboljša, standardna. Vseeno pa lahko na podlagi kombinacije kvantificiranih in kliničnih podatkov ocenimo učinkovitost zdravljenja in prognozo bolezni. Predpogoj za zanesljive volumetrične podatke je visoko kakovosten MRI z enakim protokolom, po možnosti na istem aparatu. S tem zagotovimo manjšo variabilnost meritev pri posamezniku in zagotovimo, da bo preiskava uporabna tudi za dolgoročno, longitudinalno spremljanje bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, MRI, quantification, atrophy

Brain and spinal cord MRI is a basic diagnostic method in patients with possible multiple sclerosis. It is inevitable in disease follow-up, as it gives an insight into subclinical demyelination and neurodegeneration causing atrophy. Early discovery of atrophy and persisting inflammation is important for evaluating disease-modifying treatment efficacy and optimization. Computer-assisted automated quantification of MRI enables objective, repeatable, reliable and accurate volume measurements of segments or the whole brain and spinal cord. There are different software tools available, but none are standardized or acknowledged yet. Despite that, we are able to use a combination of quantified and clinical data to estimate treatment efficacy and disease prognosis. The prerequisite for reliable volumetric data is a high-quality and standardized MRI, using the same protocol and, if possible, also the same scanner. This is the way to minimize measurement variability in individual patients and guarantee the use of that MRI for future, long-term, longitudinal patient follow-up.

[1] Asist. Jožef Magdič, dr. med., Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jozef_magdic@yahoo.com

UVOD

Raznolik in nepredvidljiv potek bolezni je pri multipli sklerozi (MS) povezan z nevropatološkimi mehanizmi. Prepletanje imunsko pogojene demielinizacije in nevrodegeneracije pri različnih oblikah in obdobjih bolezni ter v različnih predelih osrednjega živčevja vodi v napredovanje nevrološke prizadetosti *(1)*. Na dolgoročno učinkovitost zdravljenja z imunomodulatornimi zdravili (IMZ) pri preprečevanju napredovanja nevrološke prizadetosti ne vpliva samo zgodnje zdravljenje z IMZ, ampak tudi zgodnja optimizacija zdravljenja *(2)*.

MRI možganov in hrbtenjače je najpomembnejša preiskava v diagnostiki MS. Poleg diagnostične vrednosti je postala nepogrešljiva tudi pri spremljanju kliničnega poteka bolezni in oceni učinkovitosti IMZ. Zaradi možnosti napovedi poteka bolezni (prognoze) in odločitev o nadaljnjem zdravljenju so zelo pomembni standardizacija, kakovost in objektivizacija MRI *(3)*.

Dolgoročno spremljanje bolezni omogoča pridobivanje veliko podatkov, ki jih je potrebno čim celoviteje interpretirati. MRI tako ni več preiskava, ki jo bolnik opravi, zdravnik pregleda, nato pa se arhivira, temveč ostane kot posnetek bolnikovih možganov v določeni fazi bolezni pomemben vir podatkov za nadaljnje analize in primerjave. MRI možganov je lahko dober diagnostični in prognostični označevalec za MS, saj jo je možno standardizirati, ponavljati in tudi objektivno izmeriti. Osnovne sekvence MRI za spremljanje bolezni so: T1-poudarjena, T2-poudarjena s tehniko zasičenja signala iz tekočine (angl. *T2-weighted fluid attenuated inversion recovery*, T2-FLAIR) in T1-poudarjena po aplikaciji gadolinija. S 3D sekvencami T1-poudarjeno in T2-FLAIR z velikostjo voksla 1 mm^3 lahko omogočimo nadaljnjo natančno segmentacijo in kvantifikacijo (t. i. protokol za MS 3D) *(4)*. Takšen protokol smo v zadnjih letih v slovenskem prostoru sprejeli že v večini ustanov, ki opravljajo MRI pri bolnikih z MS.

Spremljanje poteka MS z MRI omogoča sledenje subkliničnim procesom, tako vnetju oz. demielinizaciji kot tudi nevrodegeneraciji. Ker ti potekajo kontinuirano in počasi, je pravi izziv dovolj zgodaj ugotoviti majhne spremembe demielinizacijskih lezij in izgube možganskega tkiva.

MAGNETNORESONANČNA TOMOGRAFIJA PRI SPREMLJANJU POTEKA MULTIPLE SKLEROZE

Klinično spremljanje bolezni je pomembno zaradi opredelitve oblike MS in ocene učinkovitosti zdravljenja. V zgodnji fazi bolezni, kot je klinično izoliran sindrom, je priporočen ponovni MRI po treh do šestih mesecih, saj lahko že z dokazom novih ali z gadolinijem označenih lezij potrdimo prehod v recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS). Povečanje dosedanjih, pojav novih demielinizacijskih lezij in/ali z gadolinijem označenih lezij opredelimo kot radiološko aktivnost, ki je v diagnostičnem pomenu enakovredna klinični aktivnosti. Tudi pri radiološko izoliranem sindromu (RIS) je smiselno ponoviti MRI po treh do šestih mesecih. V primeru, da ni dinamike na ponovljenem MRI, je naslednji MRI priporočeno opraviti po šestih do dvanajstih mesecih *(3, 5)*.

Ponovni MRI je priporočen tudi ob zagonu zaradi objektivizacije in opredelitve subklinične vnetne aktivnosti, sploh kadar se postavlja vprašanje spremembe IMZ. MRI je lahko koristen tudi pri napredujočih oblikah, kot sta primarno in sekundarno napredujoča MS, kjer je vnetna aktivnost manj izražena, v ospredju pa je aksonska okvara. Dokaz radiološke aktivnosti pri napredujočih oblikah lahko bistveno vpliva na odločitev o zdravljenju z IMZ, še preden pride do težje nevrološke prizadetosti *(2)*.

Zgolj za spremljanje naravnega poteka bolezni in pri bolnikih, ki niso kandidati za IMZ, obdobno ponavljanje MRI možganov ni priporočeno *(3)*.

MAGNETNORESONANČNA TOMOGRAFIJA ZA SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA Z IMUNOMODULATORNIMI ZDRAVILI

Dejstvo, da je danes na voljo več različnih IMZ, predstavlja izziv za spremljanje bolezni in optimizacijo zdravljenja pri posameznem bolniku. Zaradi pomanjkanja enotne definicije in zanesljive ter natančne metode za oceno učinkovitosti zdravljenja je potrebno bolnike spremljati z več vidikov, tudi z različnimi kliničnimi orodji.

Z dokazi podprta ocena aktivnosti bolezni ob zdravljenju z IMZ je zaenkrat na voljo predvsem za bolnike, zdravljene z interferonom, kjer je znano, da prisotnost novih in/ali s kontrastom označenih lezij na MRI možganov napoveduje klinično poslabšanje. Radiološka aktivnost sama po sebi ne omogoča zanesljive ocene učinkovitosti zdravljenja, saj z običajnimi sekvencami MRI ne prikažemo celotne nevropatologije, ki je v ozadju. Na drugi strani so klinične ocene in lestvice zelo heterogene, bodisi splošne in neobčutljive ali pa usmerjene le na določeno funkcijo in nespecifične. Trenutno še najbolj zanesljivo napovemo učinek zdravljenja s kombinacijo kliničnih in radioloških (slikovnih) pokazateljev. Predlagana merila za učinkovitost zdravljenja NEDA (No Evident Disease Activity) zajemajo klinično oceno aktivnosti bolezni (zagone), napredovanje nevrološke prizadetosti, radiološko aktivnost in atrofijo. Predstavljajo visok cilj, saj ga tudi s trenutno najbolj potentnimi zdravili ne dosežemo pri vseh bolnikih *(6, 7)*.

Radiološka aktivnost bolezni pri zdravljenih z IMZ še ne pomeni, da je zdravljenje neučinkovito, saj je potrebno upoštevati mehanizme delovanja zdravil, trajanje zdravljenja, komplianco bolnika in druge dejavnike. Dodatne, nekonvencionalne sekvence MRI in metode kvantifikacije MRI možganov ter hrbtenjače obetajo podrobnejši vpogled v nevropatološke procese, še posebej takrat, ko standardni MRI ne pokaže jasne dinamike. Novejše sekvence MRI, kot so DIR (angl. *double inversion recovery*), MTR (angl. *magnetisation transfer ratio*) in ^{1}H-MRS (angl. *proton magnetic resonance spectroscopy*), omogočajo podrobnejši prikaz lezij v skorji na videz normalne možganovine in oceno izgube mielina in aksonov. V posameznih raziskavah so dokazali, da so strukturne spremembe možganovine, prikazane s takšnimi sekvencami, povezane s klinično in še posebej kognitivno oceno, in sicer še preden se pojavi področna ali globalna atrofija. Toda trenutno napredne sekvence MRI še niso dovolj standardizirane in preverjene v obsežnejših kliničnih raziskavah, zato jih v vsakodnevni klinični praksi še ne uporabljamo *(3, 8)*.

KVANTIFIKACIJA MAGNETNORESONANČNE TOMOGRAFIJE MOŽGANOV

Računalniško podprta, avtomatizirana kvantifikacija omogoča merjenje sprememb v možganih, kar je objektivnejša in natančnejša metoda v primerjavi s subjektivno oceno nevroradiologa. Računalniška kvantifikacija naj bi z lokalizacijo, prepoznavanjem in merjenjem olajšala ter nadgradila delo nevroradiologa. Predvsem primerjava več zaporednih MRI posameznega bolnika in spremljanje dinamike lezij (t. i. segmentacija in longitudinalna analiza) sta lahko veliko hitrejša in zanesljivejša, če sta opravljena računalniško. Pri tem pa je zelo pomemben kakovosten, poenoten in natančno opravljen MRI, s čimer se izognemo morebitnim artefaktom in tehničnim vzrokom za mersko napako. Ker se plaki tekom bolezni in zdravljenja preoblikujejo in so lahko nepravilnih oblik, sta računalniško podprti avtomatska segmentacija lezij ter kvantifikacija hitrejši, natančnejši in vsaj toliko zanesljivi kot ročna segmentacija in prešteva-nje lezij s prostim očesom *(9)*.

Atrofija, izguba prostornine možganov (angl. *brain volume loss*, BVL), nevrodegeneracija in letna sprememba možganske

prostornine (angl. *percent of brain volume change*, PBVC) so različni izrazi, s katerimi opisujemo izgubo možganskega tkiva, ki presega vrednosti pričakovane zgolj zaradi staranja. Slednja znaša do 0,4 % na leto in ni enaka v vseh starostnih obdobjih *(10)*.

Atrofija možganov in hrbtenjače je povezana s težjo nevrološko prizadetostjo, kognitivnimi motnjami, slabšo kakovostjo življenja in stanjšanjem plasti očesne mrežnice. Dejstvo pa je, da je spremljanje atrofije zaenkrat zanesljivo le na skupinski ravni, pri posameznem bolniku pa lahko prihaja do večje variabilnosti meritev. Glavni vzroki za variabilnost so zunanji oz. tehnični, odvisni od aparata in protokola MRI *(11)*. Metaanaliza raziskav je pokazala, da IMZ učinkujejo na zmanjšanje prostornine lezij in možganske atrofije, to pa je povezano z zmanjšanjem tveganja nevrološke prizadetosti. Obenem prostornina lezij in možganska atrofija skupaj pojasnita 75 % variance napredovanja nevrološke prizadetosti v naslednjih dveh letih *(12)*.

Čeprav merjenje regionalne in globalne atrofije za širšo rutinsko uporabo še ni v uporabi, imamo vse več dokazov, da se lahko z uporabo enakega protokola, istega aparata in trenutno dostopnih orodij za kvantifikacijo izognemo variabilnosti. Tako dobimo natančne in zanesljive meritve tudi pri posameznem bolniku.

Ker opazujemo majhne spremembe, je v izogib artefaktom in merski napaki potrebna natančnost že pri sami preiskavi. Za kvantifikacijo se uporabljajo različna programska orodja, vendar zaenkrat ni znano, katera metoda je najboljša oz. referenčna. Lastne izkušnje nam kažejo, da je za presečno merjenje prostornine možganov in lezij mogoče razviti lastna programska orodja, ki so enako zanesljiva kot orodja komercialnih ponudnikov, čeprav so lahko absolutne vrednosti različne *(13)*.

Z upoštevanjem osnovnih demografskih in kliničnih značilnosti (spol, starost, trajanje bolezni, ocena po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *expended disability status scale*, EDSS)) ter izmerjene prostornine lezij lahko ocenimo normalizirano prostornino možganov (angl. *estimated normalized brain volume*, NBV). Kadar je ta ocena večja kot dejansko izmerjen NBV, je tveganje za napredovanje nevrološke prizadetosti majhno. Z upoštevanjem preprostih kliničnih in volumetričnih podatkov iz posamičnega MRI možganov bi tako že lahko natančneje napovedali prognozo oz. potek bolezni *(14)*.

Volumetrične podatke lahko torej z določeno mero previdnosti ob dodatnih kliničnih podatkih in predpogoju kakovostnega, natančnega MRI ter zanesljive kvantifikacije uporabimo kot pomemben dejavnik tudi pri nadaljnjih terapevtskih odločitvah.

MAGNETNORESONANČNA TOMOGRAFIJA ZA SPREMLJANJE VARNOSTI ZDRAVLJENJA

Pogostost in periodiko kontrolnih MRI možganov določa oblika zdravljenja. Z vidika varnosti je spremljanje v prvi vrsti potrebno zaradi možnosti oportunističnih okužb, predvsem progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), redkeje encefalitisa. Poleg standardnih sekvenc je ob sumu na PML potrebna še difuzijsko poudarjena sekvenca MRI (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). Ponavljanje MRI možganov se pri bolnikih z večjim tveganjem za zaplete priporoča na tri do štiri mesece *(3)*.

ZAKLJUČEK

MRI možganov in hrbtenjače je temeljni diagnostični in prognostični biološki označevalec bolezni. Pomemben je tudi za spremljanje poteka bolezni ter učinkovitosti in varnosti zdravljenja. Ne glede na dejstvo, da trenutno še ni na voljo standardne metode za kvantifikacijo MRI, ki bi bila uporabna v vsakodnevni praksi, lahko z upoštevanjem volumetričnih podatkov ob osnovnih kliničnih in demografskih podatkih dobro ocenimo prognozo in utemeljimo terapevt-

ske odločitve pri posameznem bolniku. Nenazadnje pa moramo pri bolnikih z MS že od začetka stremeti k visokokakovostnemu in standardiziranemu protokolu 3D MRI, ki je predpogoj za nadaljnje, tudi retrogradne in longitudinalne kvantificirane analize.

LITERATURA

1. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85 (12): 1386–95.
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25 (2): 215–37.
3. Wattjes MP, Rovira Ŕ, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015; 11 (10): 597–606.
4. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol. 2015; 11 (8): 471–82.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et. al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–86.
6. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-â in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2013; 9 (9): 504–12.
7. Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? JAMA Neurol. 2014; 71 (3): 269–70.
8. Filippi M, Absinta M, Rocca MA. Future MRI tools in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013; 331 (1–2): 14–8.
9. Egger C, Opfer R, Wang C, et al. MRI FLAIR lesion segmentation in multiple sclerosis: does automated segmentation hold up with manual annotation? NeuroImage Clin. 2017; 13: 264–70.
10. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87 (1): 93–9.
11. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2006; 5 (2): 158–70.
12. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014; 75 (1): 43–9.
13. Magdič J, Špiclin Ž, Žalik E, et al. Brain volume loss in RRMS is associated to clinical scores irrespective of quantification method. Neurology 2018; 90 (Suppl 15): P3371.
14. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, et al. Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. Mult Scler. 2017; 23 (5): 656–64.

Saša Šega Jazbec[1]

Zaviralci dejavnika tumorske nekroze α in demielinizacijske bolezni

Tumor Necrosis Factor α Blockers and Demyelinating Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zaviralci dejavnika tumorske nekroze α, demielinizacijske bolezni, multipla skleroza

Zaviralci dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor* α, TNF-α) se uporabljajo za zdravljenje številnih vnetnih bolezni: revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa, psoriaze in kronične vnetne črevesne bolezni. Za klinično uporabo je odobrenih pet zaviralcev TNF-α: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab in certolizumab. Sprva so zaviralci TNF-α veljali za varna zdravila, vendar so ob bolj razširjeni rabi med zdravljenjem pri bolnikih pogosteje začeli opažati demielinizacijske bolezni osrednjega in perifernega živčevja. Še vedno ni znano, ali je pojav demielinizacijskih bolezni pri teh bolnikih neželen učinek zaviralcev TNF-α ali naključno sovpadanje dveh avtoimunskih bolezni. Bolniki z multiplo sklerozo, drugimi demielinizacijskimi boleznimi ali dedno nagnjenostjo za multiplo sklerozo zato niso primerni kandidati za zdravljenje z zaviralci TNF-α. Pri bolnikih na zdravljenju z zaviralci TNF-α je potrebna prekinitev zdravljenja v primeru pojava demielinizacijske bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: tumor necrosis factor α blockers, demyelinating disorders, multiple sclerosis.

Tumor necrosis factor α (TNF-α) blockers are used for the treatment of various inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and inflammatory bowel disease. Five TNF-α blockers have been approved for clinical use: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab and certolizumab. TNF-α blockers were considered relatively safe until reports emerged on central and peripheral nervous system demyelinating disorders. It is still not known whether TNF-α blockers can cause demyelinating diseases or demyelinating diseases in patients treated with TNF-α blockers are merely the result of an accidental coexistence of a second autoimmune disorder. This is why TNF-α blockers therapy should not be started in patients with multiple sclerosis, in patients with a family history of multiple sclerosis or in patients with other demyelinating disorders. If patients treated with TNF-α blockers develop a demyelinating disease, treatment should be discontinued.

[1] Izr. prof. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; sasa.sega@kclj.si

UVOD

Dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor* α, TNF-α) je citokin, ki vzpodbuja vnetje in ima pomembno vlogo v patogenezi vnetnih bolezni. Proizvajajo ga predvsem makrofagi, v osrednjem živčevju pa mikroglija. Ima številne funkcije: deluje kot endogeni pirogen, sproži vnetni odziv, uravnava delovanje celic imunskega sistema, povzroča kaheksijo pri bolnikih s kroničnimi okužbami in malignomi, ima pomembno vlogo pri razvoju šoka, povzroča odpornost na inzulin in vpliva na koagulacijo *(1)*. TNF-α obstaja v dveh oblikah, kot transmembranska beljakovina in topni citokin, in obe sta biološko aktivni ter se z različno afiniteto vežeta na dva receptorja: TNFR1 in TNFR2 (angl. *tumor necrosis factor receptor 1* in *2*) *(2)*. Blokada delovanja TNF-α se je pokazala kot učinkovita oblika zdravljenja nekaterih vnetnih bolezni. Pet različnih zaviralcev TNF-α je odobrenih za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriaze, ankilozirajočega spondilitisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab in certolizumab. Se pa zaviralci TNF-α uporabljajo tudi za zdravljenje številnih drugih bolezni: sarkoidoze, hidradenitisa suppurativa, Behçetove bolezni, pioderme gangrenozum, dermatomiozitisa, skleroderme in neinfektivnega uveitisa *(3)*.

MEHANIZEM DELOVANJA

Zaviralci TNF-α so večinoma monoklonska protitelesa, ki se z delom molekule protitelesa z vezavnim mestom za antigen (angl. *fragment, antigen binding*, Fab) vežejo na topni in membransko vezani TNF-α, ki je izražen na številnih imunskih celicah. Zaviralci TNF-α z neposredno vezavo na topni TNF-α blokirajo njegovo delovanje in zavrejo njegovo interakcijo s specifičnimi receptorji ter s tem sprožijo apoptozo vnetnih mononuklearnih imunskih celic *(4)*. Vezava zaviralcev TNF-α na membransko vezani TNF-α povzroči s protitelesi in komplementom posredovano citotoksičnost. Zaviralci TNF-α zmanjšajo tako lokalno kot sistemsko delovanje TNF-α, posledica tega pa je zmanjšanje oz. nadzor vnetja ter remisija bolezni *(4, 5)*.

NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV DEJAVNIKA TUMORSKE NEKROZE α

Na začetku so zaviralci TNF-α veljali za varna zdravila s hitrim učinkom. Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu vbrizganja, okužbe, reaktivacija tuberkuloze, srčno popuščanje, T-celični limfom, nemelanomski kožni rak, pojav drugih avtoimunskih bolezni in pojav številnih protiteles, ki niso usmerjena samo proti zaviralcem *(2, 4)*. Z daljšo uporabo se je pojavilo vse več poročil o pojavu demielinizacijskih bolezni perifernega in osrednjega živčevja.

ZAVIRALCI DEJAVNIKA TUMORSKE NEKROZE α IN DEMIELINIZACIJSKE BOLEZNI

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF-α, so bili opisani primeri MS, optičnega nevritisa, transverznega mielitisa, sindroma Guillain-Barré, sindroma Miller-Fisher, kronične vnetne demielinizacijske poliradikulonevropatije, multifokalne motorične nevropatije, multiplega mononevritisa in aksonske senzorimotorične polinevropatije *(6)*. Še vedno ni jasno, ali so demielinizacijske bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF-α, zgolj sovpadanje ali jih dejansko lahko povzročajo zaviralci TNF-α. Raziskava, v katero je bilo vključenih 168 bolnikov z recidivno-remitentno MS in v kateri je zaviralec TNF-α lenercept povečal število zagonov, ki so bili tudi težji, govori v prid možni vzročni povezavi *(7)*. V prid govori tudi višja starost bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF-α v času pojava prvih simptomov demielinizacijske bolezni. Bolniki z MS ponavadi zbolijo med 20. in 40. letom starosti, povprečna starost bolnikov,

zdravljenih z zaviralci TNF-α, ob pojavu prvih simptomov demielinizacijske bolezni je bila 45,5 let, večinoma so zboleli bolniki med 40. in 60. letom starosti *(2)*. Simptomi demielinizacijske bolezni so se pri 71 % bolnikov pojavili v prvem letu zdravljenja z zaviralci TNF-α *(8)*. Hkrati obstaja tudi precej argumentov, ki nasprotujejo možni vzročni povezavi. V mnogih raziskavah so ugotovili, da je pojavnost demielinizacijskih boleznih pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF-α, enaka kot v splošni populaciji *(2, 9)*. Pri bolnikih z eno avtoimunsko boleznijo obstaja večja verjetnost, da zbolijo še za drugo avtoimunsko boleznijo, ne glede na zdravljenje z zaviralci TNF-α. Znano je, da je prevalenca MS pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) do petkrat višja kot v splošni populaciji in da ima kar 12–50 % bolnikov s KVČB vidne hiperintenzivne lezije na MRI glave v primerjavi s 5–16 % zdravih kontrol *(10, 11)*. Pri bolnikih s KVČB bi zdravljenje z zaviralci TNF-α lahko razkrilo do takrat asimptomatsko oz. preklinično bolezen oz. radiološko izoliran sindrom *(2)*.

Pri večini bolnikov, ki so razvili demielinizacijsko bolezen v času zdravljenja z zaviralci TNF-α, je bilo to zdravljenje po navadi ukinjeno, demielinizacijska bolezen pa je imela počasi napredujoč potek ali se je ustavila *(2)*.

ZAKLJUČEK

Zaviralci TNF-α so lahko zelo učinkovita oblika zdravljenja pri številnih bolnikih s kroničnimi avtoimunskimi vnetnimi boleznimi, ki so neodzivni na ostalo zdravljenje. Še vedno ni znano, ali je pojav demielinizacijskih bolezni pri teh bolnikih vzročno povezan z zaviralci TNF-α ali gre le za sovpadanje avtoimunskih bolezni. Zato zaviralci TNF-α niso primerno zdravljenje za bolnike z demielinizacijsko boleznijo, genetsko nagnjenostjo za MS ali radiološko izoliranim sindromom. Pri bolnikih, ki med zdravljenjem z zaviralci TNF-α razvijejo demielinizacijsko bolezen osrednjega ali perifernega živčevja, je potrebna prekinitev te oblike zdravljenja.

LITERATURA

1. Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. Nat Rev Drug Disc. 2013; 12 (2): 147–68.
2. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF-α blockers. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017; 17 (4): 36.
3. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio J, Ruiz-Villaverde R, et al. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 286857.
4. Ogrič M, Praprotnik S, Sodin-Šemrl S, et al. Imunogenost zaviralcev dejavnika tumorske nekroze α: nevarnost ali priložnost na področju zdravljenja revmatičnih bolezni. Farm Vestn. 2016; 67: 405–11.
5. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008; 117 (2): 244–79.
6. Bosch X, Ramos-Casals M. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2011; 7 (3): 165–72.
7. The lenercept multiple sclerosis study group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology. 1999; 53 (3): 457–65.
8. Solomon AJ, Spain RI, Kruer MC, et al. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha blockers. Mult Scler. 2011; 17 (12): 1472–87.
9. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US post-marketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (7): 889–94.
10. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2005; 129 (3): 819–26.
11. Singh S, Kumar N, Loftus EV, et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19 (4): 864–72.

Uroš Rot[1]

Primarno napredujoča multipla skleroza

Primary Progressive Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: primarno napredujoča multipla skleroza, patologija, patogeneza, zdravljenje

Primarno napredujočo multiplo sklerozo, po navadi napredujočo spastično paraparezo, ima približno 15 % bolnikov z multiplo sklerozo. Izvidi diagnostičnih preiskav so podobni kot pri multipli sklerozi z zagoni. Patološke značilnosti bolezni so difuzno vnetje v beli možganovini, propad aksonov in nevrodegeneracija. Doslej smo težave bolnikov lajšali simptomatsko, lansko leto pa smo dobili prvo zdravilo, okrelizumab, monoklonsko protitelo proti celicam CD (angl. *cluster of differentiation*) 20+, ki nekoliko upočasni potek primarno napredujoče multiple skleroze. Iskanje zdravil, ki bi upočasnila napredovanje prizadetosti in/ali omogočila popravljanje funkcije, na področju multiple skleroze ostaja eden najpomembnejših izzivov za prihodnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: primary progressive multiple sclerosis, pathology, pathogenesis, treatment

Approximately 15% of multiple sclerosis patients have primary progressive multiple sclerosis, most of them progressive spastic paraparesis. Paraclinical tests show similar results as seen in patients with classic relapsing-remitting multiple sclerosis. The underlying pathologic processes which are predominant in primary progressive multiple sclerosis are diffuse white matter inflammation, neurodegeneration and axonal loss. Symptomatic treatment is offered to patients with primary progressive multiple sclerosis. In addition, ocrelizumab, an anti-CD20 monoclonal antibody, was recently shown to moderately affect disability progression. Effective therapy for progressive multiple sclerosis remains one of the major challenges for future research in the field.

[1] Izr. prof. dr. Uroš Rot, dr. med, Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana; uros.rot@guest.arnes.si

UVOD

Pri približno 10–15 % bolnikov se simptomi multiple skleroze (MS) slabšajo brez zagonov in remisij – govorimo o primarno napredujoči multipli sklerozi (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS). PPMS se po navadi prične v srednjem življenjskem obdobju, razmerje med spoloma je enako. Najpogosteje gre za napredujočo spastično paraparezo, možne pa so tudi druge oblike. Včasih se značilna PPMS razvije tudi pri preiskovancih z značilnimi spremembami na MRI glave, ki sprva niso imeli nobenih simptomov, značilnih za bolezen – pri bolnikih z radiološko izoliranim sindromom *(1)*.

Pogosto klasična oblika MS z zagoni po določenem trajanju simptomov preide v napredovalo fazo. V tem primeru govorimo o sekundarno napredujoči multipli sklerozi (angl. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS). Danes ocenjujemo, da sta obe napredujoči obliki MS del biološkega spektra MS in so klinične, radiološke in patološke razlike med njima relativno majhne *(2)*.

KLINIČNE IN PARAKLINIČNE NAJDBE PRI PRIMARNO NAPREDUJOČI MULTIPLI SKLEROZI TER DIAGNOSTIČNA MERILA

Bolniki s PPMS so starejši in bolj prizadeti ob postavitvi diagnoze. Med 240 bolniki z MS iz našega Centra za multiplo sklerozo jih je 41 (17 %) imelo PPMS. Razmerje med ženskami in moškimi je bilo 1,9 : 1, mediana starosti ob diagnozi 49 let, trajanje težav do diagnoze dve leti ter stopnja prizadetosti po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status scale*, EDSS) 3,5. Približno 90 % naših bolnikov je imelo napredujočo paraparezo, dva bolnika napredujočo hemisferno simptomatiko (hemipareza in hemianopsija), dva pa napredujočo cerebelarno ataksijo.

Izvidi paraklinič nih preiskav pri PPMS so podobni kot pri ostalih oblikah MS. Diagnozo postavimo s pomočjo MRI in likvorske diagnostike, včasih tudi z izvabljenimi odzivi.

V nekaj manjši skupini naših bolnikov (130, 18 s PPMS) so vsi imeli značilne lezije na MRI glave, skoraj 80 % jih je izpolnjevalo merila za razsejanost v prostoru, 44 % jih je imelo z gadolinijem obarvane lezije ter 78 % lezije v hrbtenjači. Skoraj 90 % bolnikov s PPMS je imelo oligoklonalne trakove v likvorju, nekaj več kot 60 % pa podaljšane latence vidnih izvabljenih odzivov.

Letos smo dobili obnovljena in dopolnjena diagnostična merila za postavitev diagnoze MS. Za diagnozo PPMS morajo težave pri bolniku napredovati vsaj eno leto, pri čemer lahko upoštevamo tudi podatke za nazaj. Poleg tega moramo z opravljenimi preiskavami najti še vsaj dve od treh značilnosti *(3)*:

- ena ali več značilnih hiperintenzivnih sprememb, značilnih za MS, v beli možganovini ob možganskih votlinah, v skorji možganov, ob skorji možganov ali pa v malih možganih/možganskem deblu,
- dve ali več značilnih hiperintenzivnih sprememb v hrbtenjači in
- pozitivni oligoklonalni trakovi v likvorju.

Zelo pomembna je tudi skupna klasifikacija obeh napredujočih oblik MS, ki so jo pripravili Lublin in sodelavci. Z omenjeno razvrstitvijo si bomo že v bližnji prihodnosti lahko pomagali pri oceni primernosti našega bolnika za zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni. Avtorji so obe napredujoči obliki MS razvrstili na skupini bolnikov z aktivno (zagoni in pojav novih MRI-lezij) napredujočo MS in neaktivno napredujočo (brez zagonov in MRI-lezij) oz. stabilno bolezen *(4)*.

Velika večina bolnikov s PPMS ima klinično sliko napredujoče mielopatije, zato pridejo v diferencialni diagnozi PPMS v poštev predvsem bolezni, ki prizadenejo hrbtenjačo.

PATOGENEZA NAPREDUJOČE MULTIPLE SKLEROZE

Patogeneza napredujoče MS je slabše opredeljena kot recidivno-remitentne MS, je pa danes znano, da imata tako PPMS kot SPMS podoben mehanizem nastanka in podobne patološke značilnosti.

Značilna patološka najdba pri MS je žariščno vnetje (plak) v beli možganovini s propadom ovojnic živčnih vlaken (demielinizacijo). Pri oblikah napredujoče MS se omenjeni plaki pojavljajo vse redkeje, vedno več sprememb pa je v navidezno normalni beli možganovini – te spremembe vključujejo aktivacijo mikroglije in nevrodegeneracijo. Z napredovanjem bolezni se po drugi strani pogosteje pojavljajo plaki v skorji možganov, ki so jim pridružene značilne spremembe na možganskih ovojnicah – folikli, podobni limfatičnim. Spremembe v skorji možganov so v korelaciji s spremembami na možganskih ovojnicah, kar potrjuje patogenetsko vlogo slednjih *(2)*.

Z napredovanjem bolezni najdemo tudi vedno več povsem demieliniziranih aksonov, ki so zelo dovzetni za okvaro. Poleg vnetnih mediatorjev k okvari aksonov močno prispevajo produkti oksidativne presnove. Demielinizirana vlakna niso sposobna skokovitega prevajanja impulzov, kontinuirano prevajanje pa je energetsko bistveno potratnejše in je odgovorno za kopičenje natrija v citoplazmi aksonov. Posledična aktivacija natrij-kalcijeve črpalke povzroči škodljivo kopičenje kalcija v aksonu s posledično proteolizo celičnega skeleta in propadom aksona *(2)*. Danes je znano, da je napredovanje prizadetosti pri MS močno medsebojno odvisno ravno s propadom aksonov.

Neuspešna remielinizacija pri napredujočih oblikah MS dodatno pospeši okvaro aksonov. Neuspešna remielinizacija ni posledica pomanjkanja predhodnikov oligodendrocitov, ki jih najdemo tudi v kroničnih lezijah, temveč pomanjkanja dejavnikov, ki spodbujajo remielinizacijo, npr. posebnih beljakovin semaforinov *(2)*.

Poleg zgoraj navedenih dejavnikov k okvari aksonov prispevajo še akutno vnetje (ki ni izrazito pri napredujoči MS), retrogradna transsinaptična degeneracija in disfunkcija mitohondrijev.

ZDRAVLJENJE PRIMARNO NAPREDUJOČE MULTIPLE SKLEROZE

Pred enim letom smo dobili prvo zdravilo, ki vpliva na potek PPMS. Na veliki skupini bolnikov s PPMS je okrelizumab (monoklonsko protitelo, usmerjeno proti celicam CD (angl. *cluster of differentiation*) 20+) zmanjšal tveganje napredovanja prizadetosti za 24 % v primerjavi s placebom. Ugoden vpliv je še posebej izrazit pri mlajših bolnikih, tistih s kratkim trajanjem bolezni in pri bolnikih z gadolinijem obarvanimi lezijami na MRI glave *(5)*. Bolnike s temi značilnostmi bomo tudi v klinični rutini kmalu zdravili z okrelizumabom.

Pomemben del terapevtske obravnave bolnikov s PPMS je simptomatsko zdravljenje. Zdravilo, ki ga v praksi precej uporabljamo pri bolnikih s PPMS, je fampridin za lajšanje težav pri hoji. Tizanidin in baklofen, včasih tudi kanabinoidi, ugodno vplivajo na krče in spastičnost, nekateri antiepileptiki (pregabalin, gabapentin) in antidepresivi (amitriptilin, duloksetin) pa so primerni za zdravljenje bolečine. Simptome prekomerno aktivnega mehurja učinkovito zdravimo z antiholinergiki. Omenjena zdravila uporabljamo le, če ni prevelikega zastoja urina zaradi nekoordiniranega delovanja sfinktra in detruzorja.

Simptomatsko zdravljenje, predvsem motnje gibljivosti, spastičnosti in koordinacije, skoraj vedno vključuje tudi postopke fizikalne in delovne terapije.

ZAKLJUČEK

PPMS ima približno 15 % naših bolnikov z MS. Težave bolnikov s PPMS v glavnem lajšamo simptomatsko, v kratkem pa bomo tudi našim bolnikom s to obliko bolezni

uvedli preventivno zdravljenje z monoklonskim protitelesom okrelizumabom. Obvladovanje napredujočih oblik MS ostaja na tem področju eden večjih raziskovalnih izzivov za prihodnost.

LITERATURA

1. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. Ann Neurol. 2016; 79 (2): 288–94.
2. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, et al. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair and restoration of function. Lancet. 2017; 389 (10076): 1357–66.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17 (2): 162–73.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–86.
5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376 (3): 209–20.

Suzana Bricman[1]

Prikaz primera aktivne primarno napredujoče multiple skleroze

Active Primary Progressive Multiple Sclerosis – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: primarno napredujoča multipla skleroza, aktivna multipla skleroza, napredujoča parapareza, MRI

Predstavljen je bolnik s primarno napredujočo multiplo sklerozo s triparezo, ki se je v slabih dveh letih poslabšala do prizadetosti 5,5 po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti. S primerljivo naglico napredujejo tudi demielinizacijske spremembe na MRI. Gre za aktivno napredujočo obliko bolezni, ki se ji kmalu obeta zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: primary progressive multiple sclerosis, active multiple sclerosis, progressive paraparesis, MRI

This is a case report on primary progressive multiple sclerosis. In less than two years, the observed patient's disability due to triparesis progressed to a 5.5 on the extended disability status scale. The MRI revealed a similar trend of progression in demyelinating lesions. The presented medical condition is an active progressive disease with promising treatment options available soon.

[1] Suzana Bricman, dr. med., Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; suzana.bricman@sb-sg.si

UVOD

Primarno napredujoč potek multiple skleroze ima 10–15 % bolnikov. Pri tej podskupini je povprečna starost obolevanja deset let višja, torej okoli 40 let, in v enakem deležu prizadene oba spola. Ob spremljanju naravnega poteka bolezni so beležili izjemno raznolikost v napredovanju prizadetosti v odnosu od časa trajanja bolezni – od nezmožnosti hoje brez pripomočka v nekaj letih do samostojne hoje še 25 let po začetku bolezni *(1)*. V zadnjih letih pa se uveljavlja dodatna kategorizacija aktivnosti in napredovanja bolezni, glede na klinični potek in radiološke spremembe v določenem časovnem obdobju. Le-ta odraža prevladujoč proces demielinizacijske okvare (tj. vnetni ali nevrodegenerativni) in s tem narekuje izbor zdravljenja – za zdaj zgolj pri oblikah multiple skleroze z zagoni, v prihodnje pa tudi pri napredujočih oblikah *(2)*.

PRIKAZ PRIMERA

Prvič je 59-letni ekonomist obiskal nevrologa avgusta 2016 zaradi mravljinčenja v spodnjih in v levem zgornjem udu. Vse težje je hodil, stanje se je postopoma slabšalo od začetka istega leta. Ob pregledu je bila ugotovljena tripareza s spastično ataktično hojo, motnja senzibilitete v levici in spodnjih udih ter atrofija distalnih mišic udov.

Zaradi težav s hojo in mravljinčenja je bil gospod obravnavan že leta 2009 pri ortopedih. Takrat so s slikovno preiskavo odkrili herniacijo intervertebralnega diska v torakalnem predelu in težavo operativno odpravili. Gospodovo stanje se je nekaj mesecev zatem izboljšalo, tako da je znova vozil kolo in tekel.

S seboj je gospod prinesel izvid MRI vratne hrbtenice iz avgusta 2016. Na njem je bila vidna obsežna lezija hrbtenjače v višini C2–3 posteriorno levo ter C3–4 centralno in desno.

V krvi sta bila določena vitamina B12 in folna kislina, oba mejno znižana. Prejel je nadomestno zdravljenje. Serologija na borelijo je bila mejno pozitivna, zdravljen je bil z azitromicinom. Septembra istega leta je opravil kontrolni MRI vratne hrbtenice s kontrastnim sredstvom, ki ni pokazal dinamike lezij, tokrat opredeljenih kot demielinizacijske. Na MRI glave oktobra 2016 so opisali vaskularno levkopatijo in kortikalno možgansko atrofijo. Vidni izvabljeni odzivi so bili normalni, somatosenzorni izvabljeni odzivi z rok so bili blago abnormalni, z nog pa abnormalni v skladu s hrbtenjačno lezijo, vendar brez znakov demielinizacijske okvare. UZ vratnih žil ni razkril zožitev.

Ponovni MRI glave aprila 2017, tokrat s kontrastnim sredstvom, je potrdil konfluirajoče lezije bele možganovine, možne vaskularne ali demielinizacijske etiologije, brez patološkega obarvanja. Kontrolni MRI v septembru 2017 je odkril dodatno lezijo v torakalni hrbtenjači kavdalno od Th3 ter srednješteviline hiperintenzivne lezije periventrikularno in subkortikalno, ki so sumljive za demielinizacijo, vendar ne povsem značilne.

V našo ustanovo je bil napoten za lumbalno punkcijo in nadaljnjo obravnavo. Navajal je vztrajno slabšanje hoje in mravljinčenja. Ni več zmogel voziti kolesa niti teči. Ob pregledu je bila jasno izražena spastična parapreza s hujšo prizadetostjo leve spodnje okončine in živahnimi refleksi tudi na levici. Golenska in stopalna muskulatura je bila videti hipotrofična. Hoja je bila izrazito spastična z levim spodnjim udom, na katerem je bila motena tudi senzibiliteta za vse modalitete, distalno pa tudi na desnem spodnjem udu in levici. Pri odvajanju vode je navajal frekvenco in urgenco. Osnovna preiskava likvorja je bila povsem normalna (eritrociti 6×10^6/l, proteini 0,38 g/l, glukoza 3,06 mmol/l, levkociti $1,3 \times 10^6$/l). Parna serologija (likvor in serum) na borelijo je bila pozitivna v serumu ter negativna v likvorju – po mnenju infektologa znak prebolele okužbe. Negativna je bila parna

presejalna preiskava na treponeme (angl. *veneral diseases research laboratory*, VDRL). Jasno pozitivni so bili v likvorju oligoklonalni trakovi z intratekalno tvorbo imunoglobulina (Ig) G.

Vrednosti vitamina B12 (276 pmol/l) in folne kisline (13,3 nmol/l) sta bili v normalnem območju, homocistein pa le mejno višji (17 µmol/l). V laboratorijskih izvidih so bili še blago povišani jetrni encimi (γ-glutamiltransferaza (angl. *gamma-glutamyltransferase*, GGT) 2,14 µkat/l).

Kontrolni MRI glave in vratne hrbtenice je nato opravil marca 2018 (slika 1 in slika 2). Opisane so bile dokaj številne demielinizacijske lezije predvsem supratentorialno, v vratni in torakalni hrbtenjači, z vsaj tremi novimi lezijami v možganih ter sumljivo novonastalo lezijo v hrbtenjači – radiološko ocenjeno kot zmeren napredek. Gospod je ob tem tožil o vztrajnem slabšanju hoje, občasno je že potreboval palico, brez počitka pa ni več zmogel prehoditi 200 m. Po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *extended disability status scale*, EDSS) je bil ocenjen s 5,5. Uvedeno je bilo zdravljenje s fampridinom, ki je objektivno izboljšalo hitrost hoje za 30 %, subjektivno pa gospod ni bil prepričan o učinku. Zdravljenja spastičnosti gospod zaenkrat ni želel, prav tako je zaradi bojazni pred stranskimi učinki zavrnil prehodno simptomatsko pulzno zdravljenje s kortikosteroidi.

ZAKLJUČEK

Pri gospodu gre za napredujočo obliko multiple skleroze, brez prepričljivih zagonov, ki je zaradi porasta po EDSS do 5,5 v manj kot dveh letih hitro napredujoča in glede na novonastale demielinizacijske spremembe na MRI nedvomno aktivna. Prihod prvega registriranega zdravila za zdravljenje napredujoče oblike multiple skleroze na trg vzbuja upanje, da lahko bolezen pri bolnikih z aktivno obliko ustavimo.



Slika 1. MRI vratne hrbtenice, sekvenca STIR (angl. *short τ inversion recovery*), marec 2018.



Slika 2. MRI glave, sekvenca FLAIR (angl. *fluid attenuated inversion recovery*), marec 2018.

LITERATURA

1. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2007; 6: 903–12.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–86.

Tanja Hojs Fabjan[1]

Zdravljenje multiple skleroze od imunomodulatornega do imunsko rekonstitucijskega zdravljenja

Immunomodulatory to Immune Reconstitution Therapy for Treatment of Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vzdrževalna terapija, imunsko rekonstitucijsko zdravljenje, eskalacijski pristop k zdravljenju, indukcijski pristop k zdravljenju

Dobro poznavanje imunopatogeneze multiple skleroze je omogočilo razvoj številnih učinkovin z različnimi mehanizmi delovanja. Imunomodulatorna zdravila se razlikujejo po učinkovitosti in varnostnem profilu. Z novo klasifikacijo zdravila za zdravljenje multiple skleroze razdelimo na vzdrževalna in imunsko rekonstitucijska, glede na način delovanja pa na imunomodulatorna in imunosupresivna. Poznamo indukcijski in pogosteje uporabljen eskalacijski pristop k zdravljenju. Potrebno je skrbno spremljanje izhodov zdravljenja (klinična in radiološka merila), da dovolj zgodaj prepoznamo nezadosten odziv na zdravilo. Z individualnim pristopom k zdravljenju želimo doseči najbolj optimalen nadzor aktivnosti bolezni z najmanj neželenimi učinki.

ABSTRACT

KEY WORDS: maintenance therapy, immune reconstitution therapy, escalation strategy, induction strategy

Understanding the pathophysiology of multiple sclerosis has enabled the development of many drugs with different mechanisms of action. Immunomodulatory agents vary according to their level of efficacy and safety profiles. The emerging classification divides disease-modifying therapies into maintenance and immune reconstitution therapies and into those that are immunomodulatory compared with those that result in immunosuppression. The escalation strategy of treatment has been more frequently used than the more aggressive induction treatment. Good treatment management (clinical and radiological criteria) is needed to recognize suboptimal responders at the earliest time possible. Through individualized treatment, we want to achieve optimal treatment for each patient with the best control of disease activity and minimum adverse events.

[1] Izr. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med., Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična neozdravljiva bolezen in je drugi najpogostejši vzrok invalidnosti med mladimi. Pomembno je zgodnje prepoznavanje za demielinizacijo značilnih simptomov.

Leto 1993, ko je bil dostopen prvi interferon (IFN), predstavlja mejnik v procesu zdravljenja MS. V zadnjih treh desetletjih je boljše poznavanje imunopatogeneze omogočilo razvoj številnih učinkovin v obliki tablet ali injekcij, s katerimi lahko vplivamo na potek bolezni. Potek MS je pri bolnikih lahko različen in od poteka bolezni je odvisna izbira zdravljenja. Imunomodulatorna zdravila (IMZ) so učinkovita pri aktivni obliki bolezni, tj. recidivno-remitentni multipli sklerozi (RRMS), sekundarno napredujoči MS z zagoni in klinično izoliranem sindromu, pri katerem se odloži prehod v klinično definitivno MS. Evropska agencija za zdravila je aprila 2018 za zdravljenje aktivne in primarno napredujoče MS odobrila le zdravilo okrelizumab.

Velik nabor zdravil pomeni več možnosti individualiziranega zdravljenja, pri katerem zdravljenje prilagajamo posamezniku na podlagi poteka bolezni in njene aktivnosti, učinkovitosti in varnostnega profila zdravila, pričakovane adherence, načrtovanja družine, življenjskega sloga bolnika in njegovih pridruženih bolezni *(1)*. Ločimo dva pristopa zdravljenja: eskalacijsko in indukcijsko *(2)*. Pogosteje je v uporabi eskalacijski način, ki je stopenjski in pri katerem zdravljenje pričnemo z varnejšimi in zmerno učinkovitimi zdravili prvega izbora, v primeru neučinkovitosti pa posežemo po učinkovitejših zdravilih drugega izbora. Pri indukcijskem načinu zdravljenja posežemo po učinkovitejših zdravilih z več neželenimi učinki. Tovrstno zdravljenje je kratkotrajno in ga lahko ponovimo v primeru ponovitve aktivne bolezni.

CILJ ZDRAVLJENJA

Odziv na zdravljenje je potrebno spremljati klinično (napredovanje prizadetosti, zagoni) in radiološko. Kot pripomoček za oceno morebitne neučinkovitosti zdravljenja so bile izdelane različne lestvice. Rio lestvica, ki upošteva spremembe na MRI, število zagonov bolezni in morebitno napredovanje stopnje prizadetosti po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status scale, EDSS*), je pri bolnikih, zdravljenih z IFN, po enem letu zdravljenja prognostični kazalec aktivnosti bolezni v naslednjih treh letih *(3)*. Prav tako je kanadska skupina (Canadian Multiple Sclerosis Working Group) za optimizacijo zdravljenja pri bolnikih z MS izdelala priporočila za spremembo zdravljenja v primeru njegove neučinkovitosti. Merila se osredotočajo na strategijo spremljanja treh označevalcev (zagoni, napredovanje prizadetosti in MRI), na podlagi katerih so bolniki kategorizirani v enega od treh nivojev zaskrbljenosti (nizka/zmerna/visoka stopnja). Spremembo zdravljenja je potrebno izpeljati, če je visoka stopnja zaskrbljenosti v enem izmed označevalcev, zmerna stopnja zaskrbljenosti v dveh označevalcih in nizka stopnja zaskrbljenosti v treh označevalcih *(4)*.

Uvedba novih in učinkovitejših zdravil za RRMS je vplivala na razvoj novih ciljev uspešnosti zdravljenja, tj. brez dokazov aktivnosti bolezni, kar pomeni odsotnost zagonov, odsotnost novih lezij na MRI možganov ter odsotnost napredovanja prizadetosti. Kombinirana ocena, ki vključuje vsa tri področja izhodov, je bila opredeljena kot NEDA (No Evident Disease Activity) *(5)*. Ta ocena odraža le vnetno aktivnost bolezni, ne pa tudi celotnega nevrodegenerativnega napredovanja. Lestvica EDSS ne zajema drugih aspektov napredovanja prizadetosti, kot sta npr. kognitivni upad in utrujenost, zaradi česar je priporočeno dodatno merjenje možganske atrofije (angl. *brain volume loss*, BVL) kot dodatek k prej omenjenim trem področjem, ki je opredeljeno kot NEDA-4 *(6)*. Nekateri centri so k slednji oceni dodali še lahke verige nevrofilamentov, kar je opredeljeno kot NEDA-5 *(7)*. Z razvojem novih

zdravil so se spreminjali tudi cilji zdravljenja, kar zahteva skrbnejše in aktivnejše spremljanje bolnikov, predvsem izhoda zdravljenja ter morebitnih neželenih učinkov. Čas ponovitve MRI po uvedbi IMZ je odvisen od farmakodinamike zdravila. Za IFN-β, teriflunomid, dimetilfumarat in natalizumab je priporočeno ponoviti MRI po treh do šestih mesecih zdravljenja, za glatiramer acetat po 9–12 mesecih in za kladribin ter alemtuzumab po približno 12 mesecih zadnjega ciklusa zdravljenja ali 24 mesecih po pričetku zdravljenja *(8)*.

IMUNOMODULATORNA ZDRAVILA IN NOVA KLASIFIKACIJA

Zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, zaradi boljšega razumevanja razdelimo na zdravila prvega in drugega izbora. Med zdravila prvega izbora uvrščamo biološko zdravilo IFN-α, glatiramer acetat ter peroralni zdravili dimetil fumarat in teriflunomid. Zdravljenje začnemo z zdravili prvega izbora, ki so zmerno učinkovita, saj zmanjšajo število zagonov bolezni za približno 30 % (dimetilfumarat za 44–53 %), njihovo intenzivnost, število sprememb, vidnih na MRI možganov, podaljšajo čas do ponovnega zagona in upočasnijo napredovanje invalidnosti. Pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom omenjena zdravila podaljšajo čas do drugega zagona za približno leto dni. Zdravila prvega izbora imajo manj neželenih učinkov. Če pri bolniku kljub zdravljenju ugotovimo klinično in radiološko aktivnost (ali v primeru hitro napredujoče in zelo aktivne bolezni), lahko posežemo po zdravilih drugega izbora. Mednje uvrščamo peroralni zdravili fingolimod in kladribin ter monoklonska protitelesa natalizumab, alemtuzumab in okrelizumab. Slednja se med seboj razlikujejo glede na tarčno mesto delovanja.

Z novo predlagano klasifikacijo zdravila za zdravljenje multiple skleroze razdelimo na vzdrževalna in imunsko rekonstitucijska zdravila (IRZ), glede na način delovanja pa na imunomodulatorna in imunosupresivna *(1)*. Imunosupresivno zdravljenje lahko razvrstimo še v dve skupini, in sicer ena povzroči podaljšano, druga pa kratkotrajno imunosupresijo. Imunosupresivna zdravila so tista, ki zmanjšajo aktivnost ali učinkovitost imunskega sistema in povzročijo značilno limfopenijo, povečajo tveganje za oportunistične okužbe in maligna obolenja ter poslabšajo odziv na cepljenje. Dodatno tveganje za neželene učinke predstavljata trajanje in intenzivnost imunosupresije.

Kronično zdravljenje, ki je vzdrževalno, vpliva na funkcijo imunskega sistema samo med aktivnim zdravljenjem. Pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju aktivnost bolezni odraža nezadostno učinkovitost zdravljenja ter potrebo po zamenjavi oz. eskalaciji terapije. Primer vzdrževalnega imunomodulatornega zdravljenja so IFN, glatiramer acetat in teriflunomid. Vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje pa predstavljajo fingolimod, okrelizumab, natalizumab ter dimetilfumarat. Z IRZ zdravimo s kratkimi ciklusi in dosežemo dolgoročne kvalitativne spremembe imunske funkcije. V primeru ugotovljene aktivnosti bolezni se cikel zdravljenja z IRZ ponovi *(1)*. Primer IRZ sta alemtuzumab in kladribin. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, uporaba živih cepiv ni priporočena.

KAKO PRISTOPITI K ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RECIDIVNO-REMITENTNO MULTIPLO SKLEROZO?

Ustrezna izbira zdravila je odvisna od različnih dejavnikov, kot so izhodiščni prognostični profil, načrtovanje družine, nacionalna in mednarodna priporočila zdravljenja, pridružene bolezni, kognitivni upad, življenjski slog, tveganje za neželene učinke ter učinkovitost zdravila glede na potek bolezni. Za vsakega bolnika je potrebno izdelati strategijo zdravljenja, pri čemer je potrebno upoštevati tudi aktivnost bolezenskega procesa. Za aktivno bolezen so značilni zagoni v zadnjih dveh letih in/ali prisotnost

z gadolinijem obarvanih lezij ali povečanje števila lezij na T2-poudarjeni sekvenci na MRI možganov v zadnjih 12 mesecih. Za zelo aktivno obliko bolezni je značilno *(1)*:

- nespremenjeno ali povečano število zagonov,
- pojav težjih zagonov v primerjavi s prejšnjim letom kljub zdravljenju z IMZ,
- eden ali več težjih zagonov v enem letu,
- ena ali več z gadolinijem obarvanih lezij na MRI možganov ali
- povečanje števila lezij na T2-poudarjenih sekvencah v primerjavi s predhodnim MRI.

Za hitro potekajočo težjo obliko MS je značilno *(1)*:

- dva ali več težjih zagonov v enem letu,
- ena ali več z gadolinijem obarvanih lezij na MRI možganov ali
- povečanje lezij na T2-poudarjenih sekvencah v primerjavi s predhodnim MRI.

Pri bolnikih z zgodnjo obliko RRMS, ki imajo nizko oz. zmerno aktivnost bolezni, in kadar so prisotni pomisleki v zvezi z morebitnimi stranskimi učinki zdravil drugega izbora, uberemo eskalacijski pristop k zdravljenju. Zdravljenje pričnemo z zmerno učinkovitim, a varnejšim zdravilom prvega izbora. V primeru aktivnosti bolezni posežemo po zdravilih drugega izbora. V primeru neželenih učinkov zdravljenja posežemo po lateralni zamenjavi zdravila znotraj zdravil prvega izbora. Pri bolnikih z zelo aktivno in hitro napredujočo obliko bolezni upoštevamo koncept indukcijskega zdravljenja ter posežemo po zdravilih drugega izbora. Potrebno je skrbno klinično in radiološko spremljanje bolnikov s ciljem doseganja izhoda NEDA. Zaradi neželenih učinkov zdravljenja je potrebno upoštevati protokole spremljanja bolnika za vsako posamezno IMZ. Pri zamenjavi zdravil prvega izbora, kot sta biološki zdravili IFN in glatiramer acetat, ni potrebna odložitev zdravljenja z drugimi IMZ – in obratno. Pri prehodu s teriflunomida na zdravilo drugega izbora je potrebna odložitev zdravljenja za tri mesece in pol oz. hitra eliminacija zdravila z aktivnim ogljem ali holestiraminom. Po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom in prehodu na fingolimod oz. dimetilfumarat je potrebna odložitev zdravljenja do dveh mesecev. Pri prehodu s fingolimoda ali dimetilfumarata na zdravilo drugega izbora je potrebna odložitev zdravljenja do normalizacije vrednosti limfocitov, kar po navadi traja en do dva meseca, lahko pa tudi dlje *(9, 10)*. Pri daljši odložitvi zdravljenja pri prehodu z natalizumaba ali fingolimoda na drugo IMZ obstaja tveganje za obnovitev aktivnost bolezni *(11, 12)*.

ZAKLJUČEK

V zadnjih treh desetletjih sta se zdravljenje in vodenje bolnikov z MS spreminjala. Pomembno je zgodnje odkrivanje bolezni, saj je v zgodnji fazi MS, ko prevladuje fokalno vnetna komponenta, dokazana večja učinkovitost zdravljenja z IMZ. Pred izbiro zdravila je potrebno izdelati strategijo zdravljenja in se glede na aktivnost bolezenskega procesa odločiti za eskalacijski ali indukcijski pristop k zdravljenju. Pri bolnikih z RRMS, pri katerih je bolezen aktivna in kljub zdravljenju z zdravili prvega izbora hitro napreduje, pričnemo zdravljenje z zdravili drugega izbora. Zdravila drugega izbora značilno zmanjšajo klinično in radiološko aktivnost bolezni ter tako izboljšajo kakovost življenja bolnikov. Pred odločitvijo za zdravljenje je potrebno pretehtati učinkovitost in varnost zdravljenja. Zaradi znanih neželenih učinkov zdravljenja sta potrebna dobra izbira bolnikov in skrbno spremljanje njihovega zdravljenja. Za pomoč so bili izdelani protokoli vodenja bolnikov.

Z individualnim pristopom k zdravljenju pri vsakem posameznem bolniku želimo doseči optimalno zdravljenje v želji po najboljšem nadzoru aktivnosti bolezni ter najmanj neželenih učinkih.

LITERATURA

1. Giovannoni G. Disease modifyng treatment for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. Curr Opin Neurol. 2018; 31 (3): 1–11.
2. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc. 2014; 89 (2): 225–40.
3. Sormani MO, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2013; 19 (5): 605–12.
4. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci. 2013; 40 (3): 307–23.
5. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. Lancet Neurol. 2011; 10 (4): 329–37.
6. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of »no evidence of disease activity« (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2016; 22(10): 1297–305.
7. Giovannoni G. Cerebrospinal fluid neurofilament: the biomarker that will resuscitate the »Spinal Tap«. Mult Scler. 2010; 16 (3): 285–6.
8. Giovannoni G, Turne B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015; 4 (4): 329–33.
9. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatment of multiple sclerosis. Presse Med. 2015, 44 (4 Pt 2): 137–51.
10. Johnson JA, Shames I, Keezer M, et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. Clin Immunol. 2010; 137 (1): 15–20.
11. Berger B, Baumgartner A, Ruer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. J Neuroimmunol. 2015; 282: 118–22.
12. Giovannoni G, Naismith RT. Natalizumab to fingolimod washout in patients at risk of PML: when good intention yield bad outcomes. Neurology. 2014; 82 (14): 1196–7.

Tomaž Omerzu[1], Tanja Hojs Fabjan[2]

Predstavitev kliničnega primera (Univerzitetni klinični center Maribor)

Clinical Case Report (University Medical Centre Maribor)

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, zagoni bolezni, imunomodulatorna zdravila

Multipla skleroza je kronična, vnetna, avtoimunska, demielinizacijska in degenerativna bolezen osrednjega živčevja. Najpogostejša oblika bolezni je recidivno-remitentna multipla skleroza, ki poteka z zagoni bolezni in obdobji izboljšanja. Klinična slika zagonov je pestra in je odvisna od anatomske lokacije plakov. Z imunomodulatornimi zdravili lahko vplivamo na dolgoročni potek recidivno-remitentne multiple skleroze. V prispevku prikazujemo primer bolnice z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki je bila zaradi aktivnosti bolezni in visokega tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo zdravljena z različnimi imunomodulatornimi zdravili.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, relapses, immunomodulatory therapy

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune, demyelinating and degenerative disease of the central nervous system. Relapsing-remitting multiple sclerosis is the most common and the most characteristic clinical course of multiple sclerosis, which means the occurrence of relapses and remissions. Immunomodulatory therapy can influence the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. In the article, we describe a case report of a female patient with relapsing-remitting multiple sclerosis, who was treated with different immunomodulatory therapies due to the disease activity and a high risk for progressive multifocal leukoencephalopathy.

[1] Tomaž Omerzu, dr. med., Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; omerzu.tomaz@gmail.com

[2] Izr. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med., Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, vnetna, demielinizacijska, gensko vezana, vendar ne dedna nevrološka bolezen, pri nastanku katere imajo vlogo tudi dejavniki okolja. Predstavlja najpogostejšo avtoimunsko vnetno demielinzacijsko bolezen osrednjega živčevja *(1)*. Najpogosteje za MS zbolijo osebe med 20. in 40. letom starosti. Recidivno-remitentna multipla skleroza (RRMS) se pojavi najbolj zgodaj, povprečno med 25. in 29. letom starosti. Iz RRMS se lahko kasneje razvije sekundarno napredujoča MS, ta se povprečno pojavi med 40. in 49. letom starosti. Primarno napredujoča MS je pogostejša med 39. in 41. letom starosti *(2)*.

V zadnjih dveh desetletjih imamo na voljo imunomodulatorna zdravila (IMZ), s katerimi lahko vplivamo na dolgoročni potek MS, predvsem pri oblikah s prisotno aktivnostjo bolezenskega procesa in klinično izoliranem sindromu (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) lahko odložimo čas v prehod v RRMS. IMZ vplivajo na zmanjševanje števila zagonov in upočasnitev napredovanja prizadetosti. Ločimo eskalacijski princip zdravljenja, pri katerem praviloma začnemo zdravljenje z varnejšim in hkrati pogosto nekoliko manj učinkovitim zdravilom, ter indukcijski pristop, pri katerem potreba po zdravljenju z učinkovitejšim zdravilom že v začetku zdravljenja pretehta morebitne resne stranske učinke *(3)*.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Aprila leta 2004 je bila 39-letna desnična gospa prvič hospitalizirana na Oddelku za nevrološke bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. V anamnezi je navajala štiri mesece trajajočo šibkost desne spodnje okončine ter tri mesece trajajoč dvojni vid pri pogledu v desno. Bila je brez pridruženih bolezni, njena teta je imela že ugotovljeno MS. V nevrološkem statusu ob sprejemu smo ugotovili rotatorni nistagmus pri pogledu v desno, prisoten Lhermittov znak in prizadetost piramidne proge desno. Ocena po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status scale*, EDSS) je bila 2,5. V likvorju smo ugotovili blago limfocitno pleocitozo (sedem limfocitov, en nevtrofilni granulocit), zvišan indeks imunoglobulina (Ig) G in prisotnost oligoklonalnih IgG zobcev. Na MRI glave in vratne hrbtenice so bile prisotne hiperintenzivne demielinizacijske lezije ob kaloznem korpusu in hrbtenjači na nivoju C2. Izvida vidnih izvabljenih odzivov in somatosenzoričnih izvabljenih odzivov sta bila skladna z demielinizacijo. Po zdravljenju z visokimi odmerki metilprednizolona je prišlo do delnega kliničnega izboljšanja, EDSS ob odpustu je bil 2,0. Po McDonaldovih merilih je ustrezala merilom za RRMS *(4)*.

Septembra 2004 je bila ponovno zdravljena z visokimi odmerki metilprednizolona zaradi zagona bolezni, ki se je klinično izrazil z znaki okvare senzoričnega in piramidnega sistema. EDSS ob sprejemu je bil 3,5, ob odpustu 3,0.

Novembra 2004 je prebolela vnetje levega očesnega živca. Decembra 2004 je pričela zdravljenje z interferonom (IFN) β1a s podkožnim injiciranjem trikrat tedensko. Do prekinitve zdravljenja septembra 2006 (želja po zanositvi) je imela še dva zagona, in sicer junija 2005 (motnje povrhnje občutljivosti po hemitipu desno in nevralgija desnega trovejnega živca, EDSS 3,5) in marca 2006 (prizadetost malih možganov in motnje povrhnje občutljivosti). Decembra 2006 je imela zagon s klinično prizadetostjo piramidnega in senzoričnega sistema.

Po porodu novembra 2007 je prejemala intravenske imunoglobuline (IVIg). Marca 2008 je imela zagon bolezni s prizadetostjo piramidnega in senzoričnega sistema, zdravljena je bila z metilprednizolonom. Po zaključenem zdravljenju z IVIg je maja 2008 ponovno pričela z zdravljenjem z IFN-β1a. Avgusta in oktobra 2008 ter marca 2009 je imela še tri zagone s prizadetostjo senzoričnega sistema, po zdravljenju je bil EDSS 3,5. Nevtralizirajoča

protitelesa (angl. *neutralizing antibodies*, NAbs) proti IFN-β1a so bila negativna. Zaradi neučinkovitosti zdravljenja smo junija 2009 (EDSS 3) pričeli zdraviti z zdravilom drugega izbora – natalizumabom.

Januarja 2011 je imela ponovni zagon, klinično smo ugotovili prizadetost piramidnega sistema ter nevralgijo trovejnega živca. EDSS je bil 3,0, po zaključenem zdravljenju pa 2,0. Avgusta 2012 je zaradi visokega titra protiteles na virus John Cunningham (angl. *John Cunningham virus*, JCV) in posledično visokega tveganja za razvoj progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) na podlagi sklepa konzilija prekinila zdravljenje z natalizumabom (prejela je 38 odmerkov) *(3)*. Prvo tableto fingolimoda je zaužila avgusta 2012 (EDSS 2,0). Tekom zdravljenja s fingolimodom je imela še tri zagone, prvega septembra 2013 (prizadetost piramidnega sistema, EDSS 3,0), drugega novembra 2014 (prizadetost senzoričnega in motoričnega sistema, EDSS 4,0) in tretjega februarja 2017 (težji zagon s spastično tetraparezo z aktivno lezijo na nivoju C6–C7, EDSS 6,0). Zaradi neučinkovitosti je bilo ukinjeno zdravljenje s fingolimodom.

Marca 2017 je bilo na konziliju odobreno zdravljenje z alemtuzumabom. Še pred uvedbo novega zdravila je imela ponovno težji zagon s spastično tetraparezo (EDSS je bil 6,5, po zdravljenju 5,5). Maja 2017 ob aplikaciji zdravila ni imela pomembnejših stranskih učinkov, so se pa nato po dveh tednih po koži pojavile makulozne spremembe v smislu subakutnega spongiotičnega dermatitisa (histološka analiza je potrdila reakcijo na zdravilo). Ob kontrolnem pregledu novembra 2017 je bil EDSS 3,5. Drugi ciklus zdravljenja z alemtuzumabom je imela maja 2018, EDSS je bil 4,5.

RAZPRAVA

Najpogostejša oblika MS je RRMS. Glavna zahteva za diagnozo MS je dokaz razsoja lezij osrednjega živčevja v času in prostoru. Potrebna je kar se da hitra diagnoza, ker je zgodnje zdravljenje bolezni lahko učinkovitejše. Zaenkrat še ni na voljo posameznih patognomoničnih kliničnih, laboratorijskih ali slikovnih znakov za MS. V zadnjih letih so se izoblikovala mednarodno sprejeta diagnostična merila, po katerih ima največjo težo klinična slika, ki jo lahko podpremo še z MRI možganov ali hrbtenjače oz. drugimi paraklinič nimi metodami *(1)*. V primeru naše bolnice smo upoštevali takrat aktualna McDonaldova merila, trenutno pa so v veljavi sodobna McDonaldova merila iz leta 2017 *(4)*. Pri zdravljenju MS ločimo zdravljenje akutnih zagonov, pri katerem je cilj predvsem skrajšanje trajanja simptomov in znakov bolezni, ter zdravljenje z IMZ, pri katerem je cilj vplivati na dolgoročni potek bolezni *(1)*.

Kot zagon opredelimo tiste nevrološke simptome ali znake, ki so značilni za akutne vnetne in demielinizacijske bolezni osrednjega živčevja. Trajati morajo vsaj 24 ur, med posamičnimi zagoni mora miniti vsaj 30 dni, ob tem pa ne sme biti prisotnih znakov vnetja ali povišane telesne temperature *(5)*. Zdravimo zagone bolezni, ki povzročajo težjo objektivno nevrološko prizadetost z izgubo vida, motorično in/ali cerebelarno simptomatiko. V primeru manjših senzoričnih poslabšanj se odločamo individualno glede na prizadetost bolnika. Zagone zdravimo pulzno z visokimi odmerki metilprednizolona tri do pet dni *(6)*.

Različna IMZ imajo različne mehanizme delovanja, različno učinkovitost in različen varnostni profil. Pri eskalacijskem principu zdravljenja praviloma začnemo zdravljenje z varnejšim in hkrati pogosto nekoliko manj učinkovitim zdravilom. Tovrstno zdravljenje je praviloma najprimernejše za bolnike z zgodnjo obliko RRMS, ki imajo nizko oz. zmerno aktivnost bolezni, ter kadar so prisotni pomisleki v zvezi z morebitnimi stranskimi učinki IMZ višjega reda. V primeru naše bolnice smo se glede na takratno razpoložljivost zdravil in glede na rezultate raziskav odločili za

zdravljenje z IFN-β1a s podkožno aplikacijo trikrat tedensko. V kliničnih raziskavah so dokazali, da zdravilo zmanjšuje pogostost in jakost kliničnih zagonov (približno za 30 % v dveh letih) ter zmanjšuje število demielinzacijskih plakov na MRI možganov, upočasni pa tudi napredovanje invalidnosti *(7)*. Po podatkih kliničnih raziskav se po 24 do 48 mesecih zdravljenja pri približno 24 % bolnikov razvijejo serumska NAbs, ki slabijo farmakodinamični odziv *(8)*. Bolnica v našem primeru ni razvila NAbs, vendar je bilo zdravljenje kljub temu neučinkovito.

V poporodnem obdobju je bolnica prejela IVIg, kar je bilo skladno s smernicami zdravljenja, ki pri doječih materah z visokim tveganjem za zagone bolezni ali visoko aktivnostjo bolezni pred nosečnostjo predlagajo 10 g IVIg takoj po porodu in nato naslednjih šest mesecev 10 g IVIg na vsake štiri tedne *(9)*.

Ni povsem jasnih in soglasnih definicij niti dovolj učinkovitega oz. neučinkovitega zdravljenja, vendar so leta 2006 Rio in sodelavci predstavil t. i. Riova merila (angl. *Rio score*), ki so bila kasneje predelana *(10)*. Merila upoštevajo spremembe na MRI, število zagonov bolezni in morebitno napredovanje bolezni po EDSS. Na podlagi omenjenih meril lahko ugotovimo, da določeno zdravljenje ni (dovolj) učinkovito, kar se je zgodilo tudi v primeru naše bolnice. Kljub zdravljenju z IFN-β1a je imela šest zagonov bolezni, ob tem pa je bilo prisotno tudi napredovanje bolezni na MRI in po EDSS. V tem primeru je smiselna sprememba zdravljenja, ki je lahko bodisi lateralna oz. transverzalna (menjava zdravljenja znotraj IMZ prvega reda) bodisi vertikalna (eskalacija zdravljenja). Lateralna menjava zdravljenja je praviloma bolj smiselna v primeru izraženih neželenih učinkov, čeprav je možna tudi v primeru neučinkovitega zdravljenja. Velikokrat sta v primeru neučinkovitega IMZ prvega reda smiselni eskalacija zdravljenja in uvedba fingolimoda, natalizumaba ali alemtuzumaba *(3)*.

Zaradi neučinkovitosti zdravljenja z IFN-β1a smo se pri bolnici odločili za eskalacijski način zdravljenja in uvedbo natalizumaba, ki smo ga prejeli preko donacije. Pri zdravljenju z natalizumabom moramo biti posebej pozorni na možnost razvoja PML, ki jo povzroči JCV. Med tistimi bolniki, ki so bili zdravljeni z natalizumabom in so razvili PML, je bila smrtnost 20- do 25-odstotna, preostali so imeli blažje do težje znake nevrološke prizadetosti *(3)*. JCV-pozitiven status, prisotnost protiteles proti JCV po indeksu, predhodna izpostavljenost imunosupresivnemu zdravljenju in daljši čas zdravljenja z natalizumabom so povezani s povišanim tveganjem za razvoj PML. V primeru visokega tveganja za PML je smiselna zamenjava zdravljenja *(3)*. Zdravljenje bolnice z natalizumabom je bilo sicer učinkovito, vendar je tveganje za PML predstavljal pozitiven titer protiteles proti JCV. Fingolimod je takrat predstavljal edino možno zamenjavo zdravljenja *(11)*.

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (angl. *sphingosine-1-phosphate receptor 1*, S1PR1) na limfocitih. Z vezavo na S1PR1 zavre migracijo limfocitov iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in osrednje živčevje. Glavni neželeni učinki fingolimoda so prehodne motnje srčnega prevajanja, pojav makularnega edema, porast jetrnih encimov in limfopenija *(3)*. Bolnica je imela kljub zdravljenju s fingolimodom v manj kot petih letih tri zagone bolezni, od tega enega težjega s spastično tetraparezo. Zaradi visoke aktivnosti bolezni smo se odločili za zdravljenje z alemtuzumabom, ki je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD (angl. *cluster of differentiation*) 52 in se nahaja na limfocitih ter monocitih. Velja za zelo učinkovito zdravilo z resnimi stranskimi učinki. Povzroča lahko imunsko trombocitopenično purpuro, avtoimunsko obolenje ščitnice, bolezni ledvic, pogoste okužbe in kožne spremembe. Zaradi številnih potencialnih stranskih učinkov in sekundarnega razvoja avtoimunskih

obolenj je potreben dolgotrajen nadzor bolnika *(3)*.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z RRMS je zelo pomembna ustrezna izbira IMZ, s katerim lahko vplivamo na dolgoročni potek bolezni. Ključno je individualizirano zdravljenje, pri katerem upoštevamo bolnikove želje, pridružene bolezni, aktivnost bolezenskega procesa ter življenjski slog bolnika. Pomembno je skrbno spremljanje bolnikov, da pravočasno prepoznamo morebitno slabšo učinkovitost ali neučinkovitost zdravljenja, ki ga lahko spreminjamo in sledimo eskalacijskemu principu zdravljenja MS.

LITERATURA

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.
2. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011; 29 (2): 207.
3. Fox EJ, Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2012; 25 Suppl: S11–9.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17 (2): 162–73.
5. Ross AP, Halper J, Harris CJ. Assesing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis. Int J MS Care. 2012; 14 (3): 148–59.
6. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2015; 386 (9997): 974.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998; 352 (9139): 1498–504.
8. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralizing antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010; 9 (7): 740–50.
9. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, et al. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2009; 2 (1): 7–11.
10. Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Multiple Scler. 2013; 19 (5): 605–12.
11. Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, et al. How does fingolimod (Gilenya(®)) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? Front Neurol. 2013; 4: 10.

Lidija Žitnik[1]

Priporočila za načrtovanje nosečnosti pri bolnicah z multiplo sklerozo

Pregnancy Planning Recommendations for Women with Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, nosečnost, zagoni, zdravljenje

Ženske pogosteje zbolevajo za multiplo sklerozo kot moški, in to v obdobju, ko se lahko odločijo za načrtovanje družine. V zadnjih dveh desetletjih se je pojavilo veliko imunomodulatornih zdravil, s katerimi vplivamo na potek bolezni, vendar njihova uporaba predstavlja dodaten izziv pri pravilni izbiri v primeru načrtovanja nosečnosti. Bolnicam svetujemo prekinitev zdravljenja z izjemo glatiramer acetata. Enotnih priporočil ni. Podatki iz registrov nosečnosti niso pokazali teratogenega učinka imunomodulatornih zdravil, nekateri dopuščajo nadaljevanje zdravljenja tudi pri visoko aktivni bolezni. Bolezen sama in zdravila ne vplivajo na plodnost. Različne raziskave poročajo o zmanjšanem številu zagonov med nosečnostjo, še posebej v zadnjem trimesečju, in ponovno večjem številu zagonov prve tri mesece po porodu. Število zagonov je enako številu zagonov v zadnjem letu pred zanositvijo. Nosečnost prav tako nima dolgoročnega vpliva na potek bolezni in stopnjo prizadetosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, relapses, pregnancy, treatment

Women are more likely to suffer from multiple sclerosis than men, especially in the period when they may decide to plan a family. Over the past two decades, many immunomodulatory therapies have been established to influence the course of the disease, but their use poses an additional challenge when making the proper choice in case of pregnancy planning. Patients are advised to end treatment with the exception of glatiramer acetate. There are no uniform recommendations. Data from pregnancy registries did not show the teratogenic effect of immunomodulatory drugs, some suggest continued treatment in cases of a highly active disease. Neither the disease alone nor the medication affect fertility. Various studies report a reduced number of relapses during pregnancy, especially in the last trimester, and again a larger number of relapses in the first three months after labour. The number of relapses is equal to the number of relapses in the last year before pregnancy. Pregnancy also has no long-term impact on the course of the disease and the degree of disability.

[1] Mag. Lidija Žitnik, dr. med., Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; lidija.zitnik@ukc-mb.si

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna in demielinizacijska bolezen, za katero pogosteje zbolevajo ženske, ki predstavljajo kar 75 % obolelih. Veliko žensk je v času postavitve diagnoze v rodni dobi, kar predstavlja dodatni izziv, zato je pomembno načrtovanje družine *(1, 2)*. V 50. in 60. letih 20. stoletja so bolnicam z MS odsvetovali nosečnost zaradi mnenja, da nosečnost vpliva na potek bolezni. V 90. letih pa so se bolnice že začele pogosteje odločati za nosečnost, saj so z nekaterimi raziskavami dokazali, da ima nosečnost dolgoročno ugoden vpliv na potek bolezni oz. nima vpliva na potek bolezni in stopnjo prizadetosti.

Stabilna bolezen je najboljše obdobje za načrtovanje družine, zato je idealen čas za zanositev, ko bolnice eno oz. dve leti nimajo znakov aktivnosti bolezni. V primeru da gre za agresiven potek bolezni, bi bilo smiselno razmisliti tudi o odložitvi načrtovane zanositve. Po raziskavah jih po postavitvi diagnoze rodi 20–33 % *(1–3)*.

TVEGANJE ZA MULTIPLO SKLEROZO

Možnost, da zbolimo za MS, je v splošni populaciji 0,13 %. Pri otroku, ki se rodi staršem, od katerih ima eden MS, je ta verjetnost 2–2,5 %, če imata bolezen oba, pa 20 % *(1, 2, 4)*. Znano je, da na potek bolezni vpliva več dejavnikov, tako genetskih kot okoljskih (zemljepisna širina, virusi, preseljevanje, starost, spol, rasa). Dejavnik tveganja za MS predstavlja tudi mesec rojstva. Rojeni na severni polobli spomladi imajo več možnosti, da zbolijo, kar povezujejo s pomanjkanjem vitamina D med nosečnostjo pri materi *(1, 5)*. Nekateri zato priporočajo nadomeščanje vitamina D med nosečnostjo in v času dojenja *(2, 5, 6)*. Finska raziskava je pokazala, da se tveganje podvoji pri materah z nizkim nivojem serumskega vitamina D, nadomeščanje pa tveganje zmanjša *(1, 2, 4, 5)*.

RODNOST

Na rodnost ne vplivajo niti MS niti imunomodulatorna zdravila (IMZ). Ženske zaradi teh dejavnikov nimajo težav z zanositvijo. Zadnje endokrinološke raziskave pa so pokazale, da imajo ženske z MS znižano ovarijsko rezervo *(3, 5, 7, 8)*.

O motnjah spolnih funkcij (motnje mokrenja, erektilna disfunkcija, motnje občutenja, šibkost, motorični izpadi itd.) poroča 30–70 % bolnikov z MS, te pa lahko vodijo do zmanjšanja spolne aktivnosti *(3, 5, 6)*. Pogosto imajo ti bolniki tudi težave z depresijo in slabo samopodobo *(6)*.

V primeru težav z zanositvijo se lahko uporabijo postopki zunajtelesne oploditve. Ti postopki lahko vplivajo na ponovne zagone bolezni, predvsem na račun zunanjega vnosa hormonov. V argentinski raziskavi so ugotovili sedemkrat večje tveganje za zagon in devetkrat večjo verjetnost za aktivnost na MRI glave še tri mesece po zdravljenju. Tveganje za zagon je bilo odvisno od uporabe hormonov, časovnega razmika med postopki in ali se je postopek končal z zanositvijo. Več je bilo zagonov pri uporabi agonistov gonadotropin sproščujočega hormona v primerjavi z uporabo antagonista *(1, 2, 5, 6)*.

KONTRACEPTIVI

K načrtovanju družine sodi tudi preprečevanje neželenih nosečnosti, še posebej pri bolnicah, pa tudi bolnikih z MS, ki so na IMZ, zaradi možnih teratogenih učinkov. Pomembni so varnost, učinkovitost, dostopnost in način uporabe. V poštev pridejo tako maternični vložki, ki se lahko odstranijo v primeru želene nosečnosti, kot tudi tablete, manj primerni pa so razni vaginalni obročki, ki zahtevajo tudi ročno spretnost za pravilno namestitev *(5, 7)*.

Globoka venska tromboza je redek zaplet pri uporabi oralnih kontraceptivov, na katerega moramo pomisliti pri slabo pokretnih bolnicah in tistih s krči. Teriflunomid skupaj z oralnimi kontraceptivi zviša serum-

sko koncentracijo nekaterih hormonov in s tem poveča tveganje za trombozo *(5, 7)*.

Veliko zdravil, ki jih uporabljamo pri zdravljenju MS, lahko zmanjša učinkovitost oralnih kontraceptivov (npr. antikonvulzivi), zato se moramo o tem pogovoriti z bolnicami in razmisliti o izbiri primerne kontracepcije *(5, 7)*.

ZDRAVLJENJE Z IMUNOMODULATORNIMI ZDRAVILI

V zadnjih 20 letih so se pojavila številna zdravila za upočasnitev bolezenskega procesa pri MS. Še vedno ni dovolj podatkov o varni rabi IMZ med nosečnostjo in v času dojenja. Tako Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) kot ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) razvrščata zdravila po varnosti med nosečnostjo in v času dojenja. Pri FDA razvrščajo zdravila v skupine, označene z velikimi tiskanimi črkami, vendar sedaj razmišljajo o prenovi in opisnem razvrščanju zdravil *(2, 4, 8)*. Po trenutno uveljavljenih priporočilih naj bi mlade bolnice, ki nameravajo zanositi, zdravili z glatiramer acetatom ali interferonom *(2)*. V primeru visoke aktivnosti MS tudi med nosečnostjo pa je po nekaterih raziskavah dovoljeno, seveda v soglasju z bolnico, tudi nadaljevanje zdravljenja z natalizumabom, seveda ob zavedanju tveganja za mater (zagon po prekinitvi) in plod (nenormalnosti v krvni sliki) *(2, 6)*.

Obsežna raziskava Hughesa in sodelavcev, povzeta iz registra MS Base Global, poroča o 45 % zmanjšanju zagonov po porodu, če so bile bolnice zdravljene z IMZ dve leti pred zanositvijo *(4, 9)*.

Priporočila za uporabo zdravil pred in med nosečnostjo ter med dojenjem so prikazana v tabeli 1 *(2, 6, 8, 11, 12)*.

NOSEČNOST

Nosečnost spremeni materino telo. Zvišana koncentracija estrogena, progesterona, prolaktina, glukokortikoidov in leptina spremeni imunski sistem iz protivnetnega v provnetnega ter posledično upočasni vnetni proces *(1, 4)*. Glede na rezultate nekaterih raziskav naj bi nosečnost celo spodbujala notranje procese obnove in vplivala na odgovor organizma na poškodbe, povzročene z imunskim odgovorom *(1)*.

Pri bolnicah z MS ni dokazov o višjem odstotku spontanih splavov, ektopičnih nosečnostih, prirojenih malformacijah ali

Tabela 1. Priporočila za uporabo zdravil pred in med nosečnostjo ter med dojenjem. FDA – ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration), EMA – Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency).

Ime učinkovine	Uporaba kontracepcije	Opustitev zdravljenja	Uporaba v nosečnosti	Dojenje	FDA/EMA
Glatiramer acetat	ne	ni potrebno	da	da/ne	B/razred 2
Interferoni	ne	0–1 mesec	da	da/ne	C/razred 2
Teriflunomid	da (tudi moški)	pospešeno izločanje	ne	ne	X/razred 1
Dimetil fumarat	da	0–1 mesec	ne	ne	C/razred 2
Fingolimod	da	2 meseca	ne	ne	C/razred 2
Natalizumab	da	0–1 mesec	da/ne	ne	C/razred 2
Alemtuzumab	da	4 mesece	ne	ne	C/razred 1
Kladribin	da (tudi moški)	6 mesecev	ne	ne	X/razred 1
Ocrelizumab	da	12 mesecev	ne	ne	C/razred 2

prezgodnjem porodu, pa tudi ne o nižji porodni teži novorojenih otrok.

V raziskavi PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis), v katero je bilo vključenih 12 evropskih držav in v kateri so spremljali 254 žensk z MS med nosečnostjo in 12 mesecev po porodu, so dokazali, da je zagonov med nosečnostjo manj, še posebej v tretjem trimesečju, ko se je število zagonov zmanjšalo za 70 %. Število zagonov pa se je povečalo po porodu, še posebej v prvih treh mesecih *(1, 2, 10)*. Dejavnik, ki napoveduje večje število zagonov po porodu, je aktivnost bolezni v letu pred zanositvijo *(1, 2, 13)*. V novejši raziskavi je imelo po porodu zagone le 14 % žensk, zajetih v vzorec *(4, 9)*.

Z nedavno raziskavo v Britanski Kolumbiji so ugotovili, da bolezen pri očetih ne vpliva na izid nosečnosti *(4)*.

ZDRAVLJENJE ZAGONOV MED NOSEČNOSTJO

Zdravljenje s kortikosteroidi v visokih odmerkih (1 g dnevno tri do pet dni) je v prvem trimesečju odsvetovano zaradi višjega tveganja za nastanek zajčje ustnice in nižjo porodno težo. Za zdravljenje se lažje odločimo v drugem in tretjem trimesečju *(1)*.

SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Na splošno se med nosečnostjo uživanje zdravil odsvetuje, znano pa je, da 85 % žensk med nosečnostjo jemlje zdravila. Skrbno je treba pretehtati koristi ter tveganje za mater in še nerojenega otroka. Če je potrebno, svetujemo nefarmakološke ukrepe *(1)*.

POROD

Odločitev o načinu poroda ni naloga nevrologa, ampak porodničarja. Sama bolezen ne vpliva na dokončanje poroda, včasih bolnicam z visoko stopnjo prizadetosti svetujemo porod s carskim rezom zaradi zmanjšane moči iztisa v zadnji fazi poroda *(1, 2)*.

DOJENJE

Številne raziskave so pokazale pozitiven učinek izključnega dojenja (brez dohranjevanja) na potek bolezni in preprečevanje zagonov po porodu, medtem ko druge raziskave tega niso potrdile. Odločitev o dojenju je tako odločitev žensk samih, vsekakor pa je treba upoštevati aktivnost bolezni ter v primeru visoko aktivne bolezni čim prej (v treh dneh) začeti z IMZ *(1, 6, 8, 13)*. Pri bolnicah, ki se odločijo za dojenje, z zdravljenjem začnemo, ko prenehajo dojiti *(1, 3, 4)*.

V primeru potrebe po MRI se svetuje odložitev dojenja za 24 ur in izbrizganje mleka, v primeru zdravlenja s kortikosteroidi pa prekinitev za 24–48 ur in izbrizganje mleka *(1, 13)*.

ZAKLJUČEK

Značilna bolnica z MS je mlada ženska v rodni dobi, zato je pomemben hiter začetek zdravljenja z ustreznim zdravilom, da dosežemo stanje brez znakov aktivnosti bolezni. Potrebno je skrbno načrtovanje nosečnosti in multidisciplinaren pristop k bolnicam v rodni dobi.

Glede na veliko število IMZ in precejšnje število že rojenih otrok materam, ki so uživale IMZ, se je kot zelo pomemben vir podatkov o nosečnosti pokazal tudi register bolnikov z MS.

LITERATURA

1. Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014; 20: 42–59.
2. Amato PM, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. Neurol Sci. 2018; 39 (2): 395.
3. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, et al. An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis. CNS Drugs. 2018; 32 (2): 161–78.
4. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis trough pregnancy and after childbirth. The Adv Neurol Disord. 2016; 9 (3): 198–210.
5. Holmøy T, Torkildsen Ø. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. Tidsskr Nor *Laegeforen*. 2016; 136 (20): 1726–9.
6. Rankin K, Bove R. Caring for women with multiple sclerosis across the lifespan. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18 (7): 36.
7. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, et al. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. Mult Scler. 2017; 23 (6): 757–64.
8. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. CNS Drugs. 2015; 29 (3): 207–20.
9. Hughes S, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler. 2014; 20 (6): 739–46.
10. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapses in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. N Eng J Med. 1998; 339 (5): 285–91.
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ocrevus, 2017.
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mavenclad, 2017.
13. Pozzilli C, Pugliatti M, ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2015; 22 (Suppl 2): 34–9.

Gregor Brecl Jakob[1]

Ali zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini zmanjša aktivnost multiple skleroze po porodu?

Does Intravenous Immunoglobulins Treatment Reduce Multiple Sclerosis Activity After Delivery?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, nosečnost, poporodno obdobje, intravenski imunoglobulini

Multipla skleroza je kronična vnetna demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja, za katero v večini zbolijo mlade ženske. Pri takšni populaciji bolnic je vprašanje nosečnosti ter s tem povezanih tveganj za plod in mater še posebej pomembno. Znano je, da multipla skleroza ne vpliva negativno na izhod nosečnosti. Vemo tudi, da nosečnost, gledana v celoti (nosečnost s poporodnim obdobjem), ne vpliva negativno na aktivnost bolezni. Po porodu pa so opažali povečano aktivnost bolezni, zaradi česar v nekaterih centrih (tudi v Sloveniji) bolnice po porodu zdravimo z intravenskimi imunoglobulini (IVIg). Takšno zdravljenje temelji na nekaterih raziskavah, ki so pokazale ugoden učinek IVIg na potek multiple skleroze, čeprav so si rezultati tovrstnih raziskav razmeroma nasprotujoči. Specifičnih podatkov o učinku IVIg na zmanjšanje aktivnosti multiple skleroze neposredno po porodu je malo. Izhajajo iz heterogenih (različne populacije bolnikov, različni odmerki) raziskav, ki imajo precej pomanjkljivosti. Dvojno slepih kliničnih raziskav praktično ni. Raziskave nakazujejo ugoden vpliv zdravljenja IVIg na letno stopnjo zagonov v času po porodu. Vpliva IVIg na napredovanje prizadetosti niso uspeli dokazati, vendar so podatki o tem na voljo le v eni raziskavi. Glede na izsledke omenjenih raziskav je možno, da je takšno zdravljenje smiselno, vendar so za dokončno odločitev o tem potrebne dodatne raziskave, ki bodo opredelile tudi vpliv tovrstnega zdravljenja na dolgoročno prizadetost bolnic.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, pregnancy, postpartum period, intravenous immunoglobulins

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system affecting mostly young women. In this patient population, the issue of pregnancy and pregnancy-related risks for the foetus and the mother is an especially important one. It is well known that multiple sclerosis does not worsen the pregnancy outcomes. On the other hand, it is known that pregnancy overall (postpartum period included) does not adversely affect the disease course. However, an increased annualized relapse rate was observed in the postpartum period. In certain centres, including ours in Slovenia, this resulted in the postpartum treatment of multiple sclerosis patients with intravenous

[1] Gregor Brecl Jakob, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; gregor.brecljakob@kclj.si

immunoglobulins (IVIg). Such treatment is based on some studies reporting beneficial effect of IVIg on the general course of multiple sclerosis, although data on the topic is contradictory. Specific data on the efficacy of IVIg treatment to reduce postpartum disease activity are scarce and mostly derived from heterogeneous studies (different patient populations, different treatment regimens) with major shortcomings. There is a major lack of double-blinded clinical trials. The available studies indicate a possible beneficial effect of IVIg treatment on the postpartum annualized relapse rate. The effect on disability progression was not proven. However, such data is reported by one study only. Taking into account the data from the available studies, the IVIg treatment might be efficacious to reduce postpartum disease activity. Additional studies looking at the long-term disability progression are needed to draw final conclusions.

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična vnetna bolezen osrednjega živčevja oseb med 20. in 40. letom, ki v več kot dveh tretjinah prizadene ženske. V takšni populaciji bolnic je še posebej pomembno vprašanje vpliva bolezni na nosečnost in plod. Hkrati je pomembno tudi vprašanje vpliva nosečnosti na bolezen, saj oboje močno vpliva na zdravljenje ter načrtovanje družine. Medtem ko je dobro znano, da sama bolezen ne vpliva pomembno na izhod nosečnosti, je vprašanje preprečevanja poslabšanja bolezni med nosečnostjo in v času dojenja, ko je zdravljenje z večino zdravil zaradi potencialnega škodljivega učinka na plod kontraindicirano, še vedno pereče *(1)*.

NARAVNI POTEK MULTIPLE SKLEROZE MED NOSEČNOSTJO IN VPLIV IMUNOMODULATORNEGA ZDRAVLJENJA

Pogled na nosečnost pri bolnicah z MS je bistveno spremenila raziskava PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis), v kateri so avtorji na 269 nosečnostih pri 254 ženskah prvič pokazali, da nosečnost v celoti ne vpliva negativno na napredovanje prizadetosti bolnic. Skupno število zagonov bolezni v letu nosečnosti (devet mesecev nosečnosti + tri mesece poporodnega obdobja) je bilo v tej raziskavi namreč primerljivo tistemu v letu pred nosečnostjo. Hkrati so avtorji ugotovili, da se aktivnost bolezni skozi nosečnost in poporodno obdobje spreminja. Tako so opažali upad števila zagonov v tretjem trimesečju nosečnosti (letno število zagonov 0,2 ± 0,1) v primerjavi z letom pred nosečnostjo (0,7 ± 0,9). V prvem trimesečju po nosečnosti je pri vključenih bolnicah prišlo do porasta aktivnosti bolezni (1,2 ± 2,0), kar je bilo kasneje potrjeno v raziskavah, ki so poleg kliničnih parametrov vključevale tudi radiološka merila aktivnosti *(2)*. Tu so pri približno polovici bolnic opažali nove ali povečane T2-poudarjene lezije na MRI glave *(3)*. V poporodnem obdobju je zagon bolezni utrpelo 28 % bolnic *(2)*. Druge raziskave so potrdile opažanje iz raziskave PRIMS, vendar so v nekaterih primerih v splošnem opažali manjše število zagonov bolezni *(4, 5)*. V eni izmed raziskav je v poporodnem obdobju le 14 % bolnic utrpelo zagon *(4)*.

V zadnjem obdobju, ko je vedno več bolnic z recidivno-remitentno MS zdravljenih z imunomodulatornimi zdravili (IMZ), je več podatkov, da na število zagonov v poporodnem obdobju ugodno vpliva uporaba takšnih zdravil pred nosečnostjo *(4)*.

Napovedni dejavniki za povečano število zagonov bolezni po nosečnosti, čeprav šibki, so poleg predhodnega zdravljenja z IMZ tudi število zagonov v letu pred nosečnostjo, zagoni med nosečnostjo ter višja prizadetost pred nosečnostjo. Slednjo me-

rimo po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status scale*, EDSS) *(2)*.

VPLIV INTRAVENSKIH IMUNOGLOBULINOV NA POTEK MULTIPLE SKLEROZE

Zaradi povečanega števila zagonov bolezni po nosečnosti ponekod (tudi v Sloveniji) bolnice z MS neposredno po porodu zdravimo z intravenskimi imunoglobulini (IVIg). Podatki, ki utemeljujejo tovrstno zdravljenje, temeljijo na raziskavah o vplivu IVIg na potek MS. V eni izmed prvih in najpomembnejših raziskav iz leta 1997 so v Avstriji na 150 bolnikih z MS pokazali pomemben učinek IVIg (0,15—0,2 g/kg telesne teže mesečno), v primerjavi s placebom, na letno število zagonov in napredovanje prizadetosti, ki je bil primerljiv raziskavam z glatiramer acetatom ali interferoni β. Hkrati v dve leti trajajoči raziskavi niso opažali pomembnejših neželenih učinkov *(6)*. Še nekaj drugih raziskav je potrjevalo opisane najdbe, vendar so bili odmerki in režimi zdravljenja med raziskavami različni *(7)*. Z negativno dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo, kjer so v iskanju ustreznega odmerka pred nadaljnjimi raziskavami ugotovili, da razlik med testiranimi odmerki (0,2 g/kg ter 0,4 g/kg na štiri tedne) in placebom v učinku na število bolnikov brez zagonov ali na število novih lezij na MRI glave ni, so se raziskave na tem področju ustavile *(8)*. Dodatno je k temu pripomogla vedno večja paleta zdravil, ki so na voljo za zdravljenje MS.

VPLIV INTRAVENSKIH IMUNOGLOBULINOV NA AKTIVNOST MULTIPLE SKLEROZE PO PORODU

O vplivu IVIg na letno stopnjo zagonov MS neposredno po porodu obstaja malo podatkov omejene kakovosti. Na voljo je skupno sedem raziskav z izvirnimi podatki (tabela 1). Odmerki in protokoli zdravljenja se med raziskavami močno razlikujejo (od 0,4 g/kg pet dni in nato 0,4 g/kg na štiri tedne do 10 g oz. 20 g na štiri tedne). Večinoma raziskave, z izjemo ene, poročajo o ugodnem učinku na letno število zagonov bolezni *(9–15)*. Podatki o vplivu na napredovanje prizadetosti so zajeti samo v eni raziskavi, kjer posebnega učinka IVIg na prizadetost niso opažali *(15)*. Vse navedene raziskave imajo precej pomanjkljivosti. Največkrat gre za odprt tip raziskav, število vključenih bolnic je majhno, čas spremljanja bolnic je kratek, nekatere izmed njih so dobljene rezultate primerjale s populacijo bolnic iz raziskave PRIMS, občasno pa so vključene tudi bolnice, ki so pred nosečnostjo prejemale IMZ. Vse to ob pomanjkanju kakovostnih podatkov o vplivu na napredovanje prizadetosti onemogoča dokončne zaključke glede smiselnosti in učinkovitosti zdravljenja nosečnic z IVIg neposredno po porodu.

ZAKLJUČEK

Glede na raziskave je možno, da je zdravljenje bolnic z MS z IVIg neposredno po porodu smiselno, vendar so za dokončno odločitev o tem potrebne dodatne raziskave, ki bodo opredelile tudi vpliv tovrstnega zdravljenja na dolgoročno prizadetost bolnic. Ponujata se dva možna odmerka *(12–15)*:

- 0,4 g/kg telesne teže pet dni, čemur sledi šestmesečno zdravljenje z odmerkom 0,4 g/kg na štiri tedne, ali
- 10 g na štiri tedne šest mesecev po porodu.

Glede na vse navedeno smo v Centru za multiplo sklerozo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pristopili k analizi uspešnosti zdravljenja naših bolnic, ki jih neposredno in v prvih šestih mesecih po porodu zdravimo z IVIg. Pripravili bomo prispevek, v katerem bomo poleg pregleda literature predstavili tudi izsledke omenjene raziskave ter v razpravi skušali ponovno oceniti smiselnost tovrstnega zdravljenja.

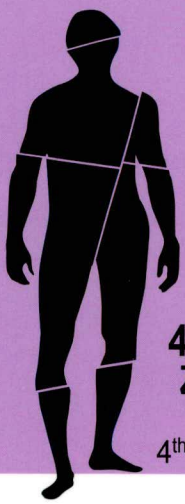
Tabela 1. Pregled izvirnih raziskav o vplivu zdravljenja z intravenskimi imunoglobulini (IVIg) na aktivnost multiple skleroze (MS) po porodu (*2, 9–15*). RRMS – recidivno-remitentna multipla skleroza, EDSS – razširjena lestvica stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status scale*), PRIMS – The Pregnancy in Multiple Sclerosis, IMZ – imunomodulatorno zdravljenje.

Vir	Vključeni bolniki in intervencija	Tip raziskave	Cilj	Rezultat	Slabosti raziskave
Achiron in sododelavci (1996)	bolnice: devet nosečih žensk z RRMS intervencija: IVIg 0,4 g/kg dnevno pet dni po porodu, čemur sledi 0,4 g/kg šesti in dvanajsti teden po porodu	nerandomizirana, odprta, pilotna raziskava	letna stopnja zagonov po porodu v primerjavi s predhodnimi nosečnostmi v isti skupini bolnic	pozitiven – brez zagonov v šestih mesecih po porodu	majhno število udeležencev; tip raziskave
Achiron in sododelavci (2004)	bolnice: 108 nosečih žensk z RRMS intervencija: skupina 1: brez zdravljenja skupina 2: IVIg 0,4 g/kg/dan pet dni, nato 0,4 g/kg šesti in dvanajsti teden po porodu skupina 3: IVIg 0,4 g/kg/dan pet dni v šestem do osmem tednu nosečnosti in 0,4 g/kg enkrat vsakih šest tednov do dvanajstega tedna po porodu	retrospektivna, odprta raziskava primerov s kontrolami	letna stopnja zagonov po porodu v primerjavi s stopnjo zagonov v letu pred nosečnostjo v isti skupini	pozitiven – zmanjšana letna stopnja zagonov v skupinah 2 in 3 v primerjavi s skupino 1 ter zmanjšana letna stopnja zagonov v skupinah 2 in 3 v primerjavi z letom pred nosečnostjo	vpliv zavarovalnice na odločitev o zdravljenju; tip raziskave
Haas in sododelavci (2007)	bolnice: 173 nosečih žensk z RRMS kontrolna skupina: raziskava PRIMS intervencija: skupina 1: 150 mg/kg IVIg prvi dan po porodu in placebo drugi in tretji dan, nato 150 mg/kg petkrat v štiritedenskih intervalih skupina 2: 450, 300 in 150 mg/kg prvi, drugi in tretji dan, nato 150 mg/kg petkrat v štiritedenskih intervalih	multicentrična, randomizirana, dvojno slepa raziskava	odstotek bolnic brez zagonov v treh mesecih po porodu	pozitiven – v smislu vpliva IVIg na aktivnost bolezni po porodu, kar pa ni bil primarni cilj raziskave	primarni cilj ni zasnovan za oceno učinkovitosti IVIg v poporodnem obdobju; kontrolna skupina (PRIMS)

Hellwig in sodelavci (2009)	bolnice: 124 nosečih žensk z RRMS intervencija: skupina 1: IVIg po porodu v treh različnih odmerkih (10 g tri dni po porodu ali 10 g na štiri tedne skupno šest mesecev ali 20 g na štiri tedne) skupina 2: brez zdravljenja skupina 3: pričetek IMZ dva tedna po porodu	prospektivna/ retrospektivna, odprta raziskava primerov s kontrolami	letna stopnja zagonov po porodu v primerjavi z letno stopnjo zagonov pred nosečnostjo	negativen – primarni cilj pozitiven – manjše število zagonov od pričakovanega glede na stopnjo zagonov v letu pred nosečnostjo v skupini 1 v primerjavi s skupino 2	opazovalna, retrospektivna raziskava
Fragoso in sodelavci, 2015	bolnice: 181 nosečnosti pri ženskah z RRMS intervencija: skupina 1: IVIg skupina 2: brez zdravljenja	retrospektivna, odprta raziskava primerov s kontrolami	letna stopnja zagonov	negativen	izključeni bolniki, ki so prejeli kortikosteroide zaradi zagonov; brez podatkov o odmerkih IVIg
Brandt-Wouters in sodelavci, 2016	bolnice: 31 žensk z RRMS, 42 nosečnosti kontrolna skupina: PRIMS intervencija: IVIg 10 g/d tri zaporedne dni po porodu nato 10 g mesečno pet po porodu	retrospektivna, odprta raziskava primerov s kontrolami	letna stopnja zagonov	pozitiven – zmanjšana letna stopnja zagonov za 60 % v primerjavi s podatki iz PRIMS	vključeni bolniki z IMZ; kontrolna skupina iz PRIMS, ki ni prejemala IMZ; tip raziskave
Winkelmann in sodelavci, 2018	bolnice: 103 ženske z RR MS, 70 nosečnosti intervencija: skupina 1 (n = 38): IVIg 0,4 g/kg BW 5 dni, nato 0,4 g/kg mesečno pred nosečnostjo in v prvem trimesečju nosečnosti + IVIg 0,4 g/kg 5 dni po porodu in nato 0,4 g/kg mesečno v času dojenja skupina 2 (n = 23): IVIg 0,4 g/kg 5 dni po porodu, nato 0,4 g/kg mesečno v času dojenja skupina 3 (n = 9): brez zdravljenja skupina 4 (n = 33): IVIg med poskusi zanositve, vendar brez nosečnosti skupina 5 (n = 227): PRIMS	prospektivna, nerandomizirana raziskava	letna stopnja zagonov, EDSS	letna stopnja zagonov: mešani rezultati, večinoma pozitivni (v primerjavi s PRIMS); EDSS – brez učinka	učinek IMZ; kontrolna skupina iz PRIMS, ki ni prejemala IMZ; izbor protokola zdravljenja po presoji lečečega zdravnika na podlagi aktivnosti bolezni; različne izhodiščne značilnosti med skupinami; tip raziskave

LITERATURA

1. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. Obstet Gynecol. 2014; 124 (6): 1157–68.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998; 339 (5): 285–91.
3. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early postpartum activation of multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007; 14 (11): 1216–21.
4. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler. 2014; 20 (6): 739–46.
5. Salemi G, Callari G, Gammino M, et al. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. Acta Neurol Scand. 2004; 110 (1): 23–6.
6. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet. 1997; 349 (9052): 589–93.
7. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. Neurodegener dis. 2008; 5 (1): 8–15.
8. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. Neurology. 2008; 71 (4): 265–71.
9. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol. 2004; 251 (9): 1133–7.
10. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. J Neurol. 1996; 243 (1): 25–8.
11. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Postpartum treatment with immunoglobulin does not prevent relapses of multiple sclerosis in the mother. Health Care Women Int. 2015; 36 (10): 1072–80.
12. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, et al. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2009; 2 (1): 7–11.
13. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2007; 13 (7): 900–8.
14. Brandt-Wouters E, Gerlach OH, Hupperts RM. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. Int J Gynaecol Obstet. 2016; 134 (2): 194–6.
15. Winkelmann A, Rommer PS, Hecker M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. CNS Neurosci Ther. V tisku 2018.



4. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO
4th face multiple sclerosis

4th FACE MULTIPLE SCLEROSIS

3 Review – *Anton Mesec*

5 New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis – *Lina Savšek*

11 The Role of Imaging in Multiple Sclerosis Follow-up – *Jožef Magdič*

17 Tumor Necrosis Factor α Blockers and Demyelinating Diseases – *Saša Šega Jazbec*

21 Primary Progressive Multiple Sclerosis – *Uroš Rot*

25 Active Primary Progressive Multiple Sclerosis – A Case Report – *Suzana Bricman*

29 Immunomodulatory to Immune Reconstitution Therapy for Treatment of Multiple Sclerosis – *Tanja Hojs Fabjan*

35 Clinical Case Report (University Medical Centre Maribor) – *Tomaž Omerzu, Tanja Hojs Fabjan*

41 Pregnancy Planning Recommendations for Women with Multiple Sclerosis – *Lidija Žitnik*

47 Does Intravenous Immunoglobulins Treatment Reduce Multiple Sclerosis Activity After Delivery? – *Gregor Brecl Jakob*