

## 7. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

7<sup>th</sup> face multiple sclerosis

### 7. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

- 3** Mnenje recenzenta – *Anton Mesec*
- 5** Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo – *Tomaž Omerzu*
- 11** Zdravljenje starejših oseb z multiplo sklerozo – *Lina Savšek*
- 17** Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – proti – *Uroš Rot*
- 23** Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – za – *Gregor Brecl Jakob*
- 31** Vloga optične koherentne tomografije pri obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo – iz raziskav v prakso – *Sanja Karakatič*
- 39** Celostno spremljanje in podpora bolnikom z multiplo sklerozo – *Sonja Ferčec*
- 47** Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo – *Saša Gselman*
- 55** Zakaj, kako in kdaj ocenjevati kognitivne funkcije pri multipli sklerozi? – *Jožef Magdič*
- 63** Cepljenje bolnikov z multiplo sklerozo, zdravljenih z visoko učinkovitimi zdravili – *Alenka Horvat Ledinek*
- 71** Klinični in paraklinični biooznačevalci napredovanja bolezni pri multipli sklerozi – *Nik Krajnc*

## MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 64; Supplement 1;  
April 2025

## 7. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

Zbornik prispevkov

### ORGANIZATORJA

Klinika za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in Klinični oddelek za bolezni živčevja Nevrološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pod pokroviteljstvom Združenja nevrologov Slovenije.

### ORGANIZACIJSKI ODBOR

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.  
Jožef Magdič, dr. med.  
doc. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med.

### UREDNIKA ZBORNIKA

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.  
Jožef Magdič, dr. med.

## UREDNIŠTVO

Hana Brezar, Ela Cerar, Niko Farič,  
Anja Horvat, Ana Jazbec, Matija Kiker,  
Eva Pušnik, Hana Rakuša, Nina Zimič

### STROKOVNI ODBOR

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.  
Jožef Magdič, dr. med.  
doc. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med.  
doc. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.  
izr. prof. dr. Uroš Rot, dr. med.  
dr. Saša Gselman, dr. med.

### RECENZENT

prof. dr. Anton Mesec, dr. med.

### LOGOTIP SREČANJA Z MULTIPLO SKLEROZO

Lucijan Jošt

### PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno  
in inovacijsko dejavnost Republike  
Slovenije (ARIS)

---

## 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

Manca Bregar

## ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

## TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Julija Kalcher, Matija Kiker,  
Gaj Kušar, Eva Pušnik, Nina Zimič

---

## UREDNIŠKI ODBOR

Hana Brezar, Ela Cerar, Rok Erzar, Ema  
Grašič, Anja Horvat, Matic Ivančič, Ana  
Jazbec, Tinka Mesarič, Leonie Vrtačnik  
Horvat, Larisa Žerovnik

## LEKTORJA

Mateja Hočevar, Jerca Polc

## LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

---

## PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

## TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

## NAKLADA

150 izvodov

---

## ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina  
Slovenica, Bowker International,  
Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts  
Crossref

---

## COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2025

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

## 7. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

- 3** Mnenje recenzenta – *Anton Mesec*
- 5** Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo – *Tomaž Omerzu*
- 11** Zdravljenje starejših oseb z multiplo sklerozo – *Lina Savšek*
- 17** Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – proti – *Uroš Rot*
- 23** Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – za – *Gregor Brecl Jakob*
- 31** Vloga optične koherenčne tomografije pri obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo – iz raziskav v prakso – *Sanja Karakatič*
- 39** Celostno spremljanje in podpora bolnikom z multiplo sklerozo – *Sonja Ferčec*
- 47** Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo – *Saša Gselman*
- 55** Zakaj, kako in kdaj ocenjevati kognitivne funkcije pri multipli sklerozi? – *Jožef Magdič*
- 63** Cepljenje bolnikov z multiplo sklerozo, zdravljenih z visoko učinkovitimi zdravili – *Alenka Horvat Ledinek*
- 71** Klinični in paraklinični biooznačevalci napredovanja bolezn pri multipli sklerozi – *Nik Krajnc*



## Mnenje recenzenta

Po dveh letih je pred nami nov zgleden zbornik »7. srečanja z multiplo sklerozo«. Priobčeni prispevki domačih avtorjev odražajo vso pestrost v obravnavi te pomembne kronične bolezni.

Uvodoma je predstavljen predlog revidiranih diagnostičnih meril po McDonaldu. V njih je še bolj poudarjena vloga značilnih MR-sprememb, pri razsoju v prostoru je poudarjeno odkrivanje okvar vidnega živca, neobvezno pa postaja dokazovanje razsoja v času. Vse večjo diagnostično vrednost pridobiva dokazovanje intratekalne sinteze lahkih verig k. Ob odprtih diagnostičnih vprašanjih je v prihodnje pričakovati nadaljnje revizije meril.

V obširnem preglednem prispevku je podrobneje predstavljeno trenutno stanje na področju raziskav kliničnih in parakliničnih bioloških označevalcev. Njihovo uveljavljanje v obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo (MS) pomeni še boljši uvid v patološko dogajanje, kar bo omogočalo zgodnejšo diagnozo in hitrejšo prilagajanje terapevtskih ukrepov. Zanimiv je ločen opis optične koherentne tomografije (angl. *optical coherence tomography*, OCT) kot enostavne, zanesljive in ponovljive metode. Z njo merijo debelino ganglijske plasti mrežnice, njeno stanjšanje pa je izraz transsinaptične degeneracije pri propadanju nevronov centralnega živčevja.

V prispevku o kognitivnih motnjah pri MS, ki so lahko prisotne že zgodaj, sta priporočena dva kratka, zanesljiva in občutljiva testa za njihovo odkrivanje in spremljanje.

Kako začeti zdravljenje? V dveh prispevkih so obširno nanizani argumenti za in proti stopenjskemu pristopu ali takojšnjemu uvajanju zdravil z visoko učinkovitostjo. Dolgoletne izkušnje kažejo na prednosti in slabosti obeh pristopov. Dileme pri uvajanju in menjavi zdravil ostajajo, kar kliče po pretehtanem pristopu pri vsakem posameznem bolniku, ki naj tudi sodeluje pri odločanju.

Zdravljenje je zahtevno še zlasti pri starejših bolnikih z MS, saj je pri njih veliko posebnosti v pojavnosti in poteku bolezni. Imunski odziv je oslabljen, pogoste so pridružene druge bolezni z dodatnimi zdravili in možnimi medsebojnimi vplivi. Vse več je simptomatskega zdravljenja in nepredvidljivih posledic ukinitve imunomodulatornih zdravil (IMZ).

MS je izrazito kronična bolezen in vsestransko spremeni življenje bolnika in svojcev. Celostna timska obravnava je zelo pomembna in v njej je nepogrešljiva vloga medicinske sestre. V prispevku je orisana organizacija timskega pristopa v Sloveniji.

Znano je, da so vrednosti vitamina D v serumu pri bolnikih z MS pogosto znižane. Številnim raziskavam v svetu se pridružuje tudi mariborska. Na podlagi tujih in domačih izsledkov so v zaključku prispevka dodana priporočila, kdaj in kako nadomeščati znižani vitamin D.

Cepljenje bolnikov z MS je posebna zgodba, saj gre za vpliv na že spremenjen imunski sistem zaradi bolezni in IMZ. Evropska priporočila zagotavljajo, da je cepljenje učinkovito in varno. Prispevku je dodana pregledna tabela o vseh pri nas priporočenih cepljenjih.

Organizatorji Srečanja zaslužijo pohvalo za uravnoteženo izbiro prispevkov z diagnostično ali terapevtsko vsebino. Nedvomno smo priče nenehnim novostim, zato ni bojazni, da bi zmanjkalo vsebin za prihodnja srečanja.



Tomaž Omerzu<sup>1</sup>

# Nova diagnostična merila za multiplo sklerozo

## *New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multiplo sklerozo, McDonaldova diagnostična merila

Multiplo sklerozo je kronična vnetna demielinizacijska imunsko pogojena bolezen osrednjega živčevja, ki najpogosteje prizadene mlajše odrasle. Zdravljenje je najuspešnejše v zgodnji fazi bolezni, zato je ključnega pomena, da je diagnoza postavljena pravočasno. Da bi bilo zdravljenje smiselno, varno in učinkovito, morajo biti diagnostična merila dovolj občutljiva in specifična, saj le tako lahko ustrezno prepoznamo bolnike. Na kongresu Evropskega odbora za zdravljenje in raziskave multiple skleroze (The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS) leta 2024 so bila predstavljena revidirana McDonaldova diagnostična merila, ki se uporabljajo za postavitev diagnoze multiple skleroze.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, McDonald diagnostic criteria

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating, and immune-mediated disease of the central nervous system, most commonly affecting young adults. Treatment is most effective in the early stages of the disease, making timely diagnosis essential. For the treatment to be meaningful, safe, and effective, diagnostic criteria must be sufficiently sensitive and specific, since this is the only way can we appropriately identify patients who would benefit from the treatment. At the 2024 European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) congress, the revised McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis were presented.

<sup>1</sup> Asist. dr. Tomaž Omerzu, dr. med., NEVROMED diagnostični center d.o.o., Ljubljanska cesta 11, 3320 Velenje; omerzu.tomaz@gmail.com

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična vnetna demielinizacijska imunsko pogojena bolezen osrednjega živčevja. Najpogosteje prizadene mlajše odrasle, predvsem ženske, v starostnem obdobju 20–40 let. MS nima patognomoničnih simptomov. Izrazi se lahko z zelo heterogeno klinično sliko, ki vključuje motnje vida, šibkost udov, motnje občutenja, motnje ravnotežja in sfinktrske motnje. Zaradi kompleksnosti bolezni in njenih zgodnjih, nespecifičnih znakov je natančna in pravočasna diagnoza ključna. Zdravljenje je namreč najučinkovitejše v zgodnji fazi bolezenskega procesa, ko lahko z imunomodulatornimi zdravili zmanjšamo tveganje za trajno funkcionalno prizadetost in vplivamo na dolgoročni potek bolezni (1).

V zadnjih letih so bila v klinični praksi pri diagnozi MS v uporabi revidirana McDonaldova diagnostična merila iz leta 2017. Ključen poudarek teh diagnostičnih meril je bil razsoj bolezni v prostoru (angl. *dissemination in space*, DIS) in v času (angl. *dissemination in time*, DIT). Poglavitno vlogo pri teh merilih ima klinična slika, zelo pomembni pa so tudi izvidi slikovne diagnostike osrednjega živčevja (MR) in analiza likvorja (oligoklonalni trakovi) (2).

Glavna omejitev diagnostičnih meril iz leta 2017 je predvsem omejena občutljivost v zgodnejših fazah MS, predvsem kadar klinična slika ni bila dovolj jasno izražena ali kadar na slikovni diagnostiki ni bilo videti (dovolj) značilnih lezij (2). V tej luči so bila zasnovana najnovejša revidirana McDonaldova diagnostična merila (3). V fazi priprave in oddaje prispevka na temo novih diagnostičnih meril v znanstveni literaturi še ni bil objavljen članek, zato večina podatkov izhaja iz predstavitve na kongresu Evropskega odbora za zdravljenje in raziskave multiple skleroze (The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS) iz leta 2024 (3).

## REVIDIRANA MCDONALDOVA MERILA IZ LETA 2024

Revidirana McDonaldova diagnostična merila, ki so bila predstavljena na kongresu ECTRIMS 2024, odražajo napredek v razumevanju bolezni ter ciljajo na zgodnejšo in ustrežnejšo postavitev diagnoze (3).

Merila je na kongresu predstavil profesor dr. Xavier Montalban, usklajevanje meril je potekalo pod okriljem odbora, ki so ga vodili prof. dr. Xavier Montalban, prof. dr. Peter Calabresi in prof. dr. Ruth Ann Marrie (3).

Leta 2021 je odbor začel z revidiranjem obstoječih diagnostičnih meril, nato so nadaljevali z ustanovitvijo strokovne skupine, ki je v sklepni fazi sestankovala in usklajevala aktivnosti v Barceloni. V skupino je bilo vključenih 55 strokovnjakov s področja kliničnega dela z bolniki, radiologov, strokovnjakov za metodologijo in epidemiologov. 17 članov je v tej skupini že predhodno sodelovalo pri pripravi diagnostičnih meril za MS, 38 pa jih je bilo vključenih prvič. Člani skupine so državljani šestnajstih držav in prihajajo z različnih celin, 23 je žensk in 32 moških (3).

## Metodologija

Priporočila so bila usklajena na naslednji način:

- predstavitev predlaganih sprememb in podpornih dokazov,
- skupinska razprava o predlogih,
- predstavitev splošnih izjav in priporočil ter
- glasovanje o izjavah in priporočilih (3).

Merila za glasovanje:

- 90 % udeležencev sestanka mora glasovati o izjavi,
- izjave in priporočila morajo prejeti 80-% soglasje, da so sprejeta in
- izjave, ki prejmejo 70–80-% soglasje, se lahko ponovno obravnavajo z dodatnim krogom glasovanja (3).

Predlagali so tudi splošna načela pri postavitvi diagnoze MS, in sicer da se MS pojavlja v vseh populacijah po svetu, v vseh geografskih regijah in pri vseh rasah ter etničnih skupinah. Poudarili so, da je MS diagnoza izključitve (ne sme biti boljše razlage za interpretacijo kliničnih najdb). Ključna paraklinična testa za postavitve diagnoze ostajata MR možganov in hrbtnjače, za samo postavitve diagnoze pa je treba na MR videti značilne lezije. Odlašanje z diagnozo ima lahko škodljive posledice za bolnike, prav tako so po mnenju skupine smotrne občasne ponovne ocene pravilnosti diagnoze. Menijo tudi, da načela, ki veljajo za klinično izoliran sindrom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS), lahko veljajo tudi za bolnike z anamnezo preteklih zagonov, ki še nimajo dokončne diagnoze (3).

Predlagali so tudi revizije na naslednjih področjih (3):

- radiološko izoliran sindrom (RIS) v določenih situacijah pomeni MS,
- predlog optičnega živca kot pete topografske lokacije,
- DIT ni več potreben,
- posodobitev meril za DIS,
- uporaba prostih lahkih verig (angl. *free light chains*, FLC) kot diagnostično orodje,
- poenotenje meril za diagnozo recidivne MS in primarno napredujoče MS,
- pomen parakliničnih dokazov za diagnozo MS,
- strožja merila za diagnozo pri osebah, starih več kot 50 let, in pri bolnikih z glavoboli (tudi z migrenami) ali žilnimi boleznimi in
- vključitev znaka osrednje vene (angl. *central vein sign*, CVS) in paramagnetnih lezij z obročem kot dodatnih diagnostičnih orodij v ustreznih kliničnih situacijah.

### Radiološko izoliran sindrom

RIS je opredeljen kot naključna najdba hipertenzivnih žarišč bele možganovine na T2-poudarjeni sekvenci MR, ki kažejo morfološke in prostorske značilnosti, značilne za

MS, vendar brez kliničnih simptomov, povezanih z vnetno demielinizacijo (4–6).

Priporočila v zvezi z RIS:

- Pri bolnikih z RIS, ki izpolnjujejo merila za DIS in DIT, to zadošča za postavitve diagnoze MS.
- Pri bolnikih z RIS, ki izpolnjujejo merilo za DIS in imajo oligoklonalne trakove v likvorju, to zadošča za postavitve diagnoze MS.
- Pri bolnikih z RIS, ki izpolnjujejo merilo za DIS, je prisotnost več kot šestih CVS zadostna za postavitve diagnoze MS (3).

### Optični živec kot peta topografska lokacija

Optični nevritis predstavlja prvo manifestacijo MS pri 25–35 % bolnikov s CIS (3).

Glede na uporabljeno metodologijo in trajanje bolezni so bile poročane različne stopnje vpletenosti optičnega živca pri bolnikih z že potrjeno MS (72,7–100 % pri bolnikih z anamnezo optičnega nevritisa, 8,8–72 % pri asimptomatskih bolnikih) (3).

Vpletenost optičnega živca lahko ocenimo s pomočjo (3):

- MR,
- vidnih evociranih potencialov (VEP) in
- optične koherenčne tomografije (angl. *optical coherence tomography*, OCT).

Pomembni dokazi podpirajo minimalni prag, da je za diagnozo MS potrebna vsaj ena lezija v vsaj dveh od petih topografskih območij, ko vključimo optični živec (7–10).

### Načela in priporočila glede vidnega sistema

Splošna načela in priporočila:

- Optični živec lahko služi kot peta anatomsko lokacija za prikaz DIS, če ni boljše razlage za patologijo optičnega živca.
- Ena ali več značilnih kratkosegmentnih intrinzičnih lezij optičnega živca brez boljše razlage (vključno z odsotnostjo izrazite vpletenosti kjazme ali perinevritisa), ugotovljenih z MR, lahko služi kot dokaz vpletenosti optičnega živca za prikaz DIS.

- Nenormalen VEP lahko služi kot dokaz vpletenosti optičnega živca za prikaz DIS.
- Nenormalen izvid OCT lahko služi kot dokaz vpletenosti optičnega živca za prikaz DIS (3).

### **Topografska območja osrednjega živčevja pri diagnozi multiple skleroze z razsojem v prostoru**

Splošna načela in priporočila:

- Merilo za DIS je izpolnjeno, kadar sta s tipičnimi lezijami, ne glede na to, ali so simptomatske ali ne, prizadeti vsaj dve od petih topografskih območij:
  - optični živec,
  - jukstakortikalno/intrakortikalno,
  - periventrikularno,
  - infratentorialno in
  - hrbtenjača.
- Izpolnitev meril za DIS in DIT je zadostna za diagnozo MS, kot določajo revidirana McDonaldova merila iz leta 2017.
- Izpolnitev meril za DIS ter prisotnost oligoklonalnih trakov (angl. *oligoclonal bands*, OCB) in/ali FLC  $\kappa$  sta zadostna za diagnozo MS (DIT ni potreben), skladno z revidiranimi McDonaldovimi merili iz leta 2017.
- Pri bolnikih s tipičnimi simptomi je prisotnost tipičnih lezij v vsaj štirih topografskih območjih zadostna za diagnozo MS.
- Pri bolnikih s tipičnimi simptomi in tipičnimi lezijami v enem topografskem območju je prisotnost šestih CVS ali lezij s paramagnetnim obročem (angl. *paramagnetic rim lesions*, PRL) skupaj z DIT ali pozitivnim likvorjem zadostna za diagnozo MS.
- Pri bolnikih z napredujočo boleznijo sta dve leziji v hrbtenjači zadostni za prikaz DIS (3).

### **Proste lahke verige kot diagnostično orodje**

Poleg OCB se lahko med kroničnim intratekalnim vnetjem proizvaja presežek FLC  $\kappa$  in  $\lambda$ . Te lahko hitro in kvantitativno izmerimo, pri čemer imajo še posebej FLC  $\kappa$  diagnostične lastnosti, ki so podobne lastnostim OCB pri MS (3).

FLC  $\kappa$  pri razlikovanju klinično izolirane sindroma in multiple skleroze od drugih nevroloških bolezni ali kontrolnih primerkov:

- Diagnostične lastnosti FLC  $\kappa$  so podobne lastnostim OCB pri oceni kohort bolnikov s CIS, pri čemer je skladnost med OCB in FLC  $\kappa$  približno 87,0 %.
- FLC  $\kappa$  bi lahko predstavljale veljavno, enostavnejšo in ocenjevalno neodvisno alternativo zaznavi OCB.
- Mednarodna skupina strokovnjakov za analizo likvorja je po preučitvi prednosti in slabosti posamezne tehnike priporočila vključitev intratekalne sinteze FLC  $\kappa$  kot dodatnega orodja za diagnozo MS poleg določitve OCB (11).

Ocenili so, da so FLC  $\kappa$  ustrezen paraklinični test za diagnozo MS in da je test zamenljiv z OCB (ter ga posledično lahko nadomesti pri postavitvi diagnoze) (3).

### **Dawsonovi prsti in znak centralne vene**

Strokovna skupina je razpravljala tudi o ovoidni obliki demielinizacijskih lezij oz. t. i. Dawsonovih prstov in CVS (3).

Sklenili so, da se CVS na MR lahko uporablja pri diagnozi MS in da lahko poveča specifičnost diagnoze (vendar ni nujen za diagnozo MS). Pri bolnikih z značilnimi simptomi in izpolnjenimi merili DIS je prisotnost vsaj šestih CVS zadostna za diagnozo MS, pri bolnikih z značilnimi simp-

tomi in značilnimi lezijami v enem topografskem območju pa je prisotnost šestih CVS skupaj z izpolnjenim merilom DIT ali pozitivnim likvorskim izvidom zadostna za diagnozo MS (3).

### **Starejši bolniki z multiplo sklerozo**

Pri bolnikih, ki so ob pojavu simptomov stari  $\geq 50$  let in/ali imajo pomembne žilne dejavnike tveganja (vključno z arterijsko hipertenzijo, kajenjem, diabetesom, hiperlipidemijo) ali znano žilno bolezen in/ali glavobole, je za potrditev diagnoze MS močno priporočena prisotnost dodatnih dokazov, in sicer:

- demielinizacijska lezija v hrbtenjači,
- pozitiven izvid likvorja (OCB ali FLC  $\kappa$ ) ali
- prisotnost vsaj 6 CVS (3).

### **Primarno napredujoča multipla skleroza**

Splošno stališče strokovne skupine je, da je za postavitev diagnoze nujno napredovanje

bolezni, ki traja vsaj 12 mesecev in da je treba za diagnozo različnih fenotipov MS uporabljati enoten nabor diagnostičnih meril. Priporočili so, da prisotnost  $\geq 2$  lezij v hrbtenjači predstavlja dokaz DIS pri diagnozi primarno napredujoče multiple skleroze (3).

### **ZAKLJUČEK**

V prihodnosti ostajajo odprta številna vprašanja in dileme, kot so dokaz DIT z uporabo VEP in/ali OCT, atipične klinične predstavitve bolezeni, uporaba diagnostičnih meril pri različnih etničnih skupinah ter vloga biooznačevalcev kot diagnostičnega orodja. Smiselni naslednji koraki vključujejo razvoj ustreznih diagnostičnih algoritmov in objavo znanstvenega članka o revidiranih merilih. Ključni pokazatelj uspešnosti novih diagnostičnih meril pa bo njihova učinkovita implementacija v vsakodnevno klinično prakso.

## LITERAURA

1. Haki M, Al-Biati HA, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (8): e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297.
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. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
3. Montalban X. Revised McDonald criteria 2023. Proceedings of ECTRIMS 2024 congress; 2024 Sep 18; Room D3; 14:20–14:35 CEST. Scientific Session 1: New diagnostic criteria.
4. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009; 72: 800–5.
5. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009; 66: 841–6.
6. Siva A, Saip S, Altintas A, et al. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler*. 2009; 15: 918–27.
7. Brownlee WJ, Miszkiel KA, Tur C, et al. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2018; 91 (12): e1130–34. doi: 10.1212/WNL.0000000000006207
8. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnosis: The utility of visual evoked potentials. *Neurology*. 2021; 96 (4): e482–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000011339.
9. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, et al.; for VMSD (Vienna Multiple Sclerosis Database) Group. Diagnostic performance of adding the optic nerve region assessed by optical coherence tomography to the diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2023; 101 (8): e784–93. doi: 10.1212/WNL.00000000000207507.
10. Vidal-Jordana A, Rovira A, Calderon W, et al. Adding the optic nerve in multiple sclerosis diagnostic criteria: A longitudinal, prospective, multicenter study. *Neurology*. 2024; 102 (1): e200805. doi: 10.1212/WNL.00000000000207805.
11. Senel M, Tumani H, Lauda F, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e88680. doi: 10.1371/journal.pone.0088680.

Lina Savšek<sup>1</sup>

# Zdravljenje starejših oseb z multiplo sklerozo

## *Treatment of Multiple Sclerosis in the Elderly*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, imunosenescenca, imunomodulatorna zdravila, staranje, personalizirano zdravljenje

Zdravljenje starejših oseb z multiplo sklerozo predstavlja edinstven izziv, saj so patofiziološki procesi v tej starostni skupini zaznamovani s prepletanjem neurodegeneracije, imunosenescence in kroničnega tlečega vnetja. V tej populaciji je pogosto prisotnih več spremljajočih bolezni, kar poveča tveganje za neželene učinke in interakcije med zdravili. Zato je ključno, da je zdravljenje individualno prilagojeno, pri čemer je treba skrbno tehtati med možnimi tveganji in terapevtskimi koristmi. Podatkov o optimalnem zdravljenju starejših oseb z multiplo sklerozo je relativno malo, predvsem glede izbire in varnosti zdravil, ki vplivajo na potek bolezni. Prav tako ostaja odprto vprašanje prekinitve zdravljenja pri bolnikih s stabilno boleznijo. Celovit pristop, ki združuje farmakološke, nefarmakološke in podporne strategije, je ključen za učinkovito obvladovanje simptomov, kot so spastičnost, motnje hoje, utrujenost in kognitivne težave, ter za izboljšanje kakovosti življenja. Pomembno je tudi redno spremljanje in prilagajanje terapevtskega načrta glede na starost, spremljajoče bolezni ter biološke in funkcionalne zmožnosti posameznega bolnika.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, immunosenescence, immunomodulatory drugs, aging, personalized treatment

The treatment of elderly individuals with multiple sclerosis presents a unique challenge, as the pathophysiological processes in this age group are characterized by an interplay of neurodegeneration, immunosenescence, and chronic inflammation. This population often has multiple comorbidities, increasing the risk of adverse effects and drug interactions. Therefore, treatment must be individually tailored, carefully balancing potential risks and therapeutic benefits. Data on optimal treatment for elderly individuals with multiple sclerosis is relatively scarce, particularly regarding the selection and safety of disease-modifying therapies. The question of whether to discontinue treatment in patients with stable disease also remains unresolved. A comprehensive approach that combines pharmacological, non-pharmacological, and supportive strategies is essential for effectively managing symptoms such as spasticity, gait disturbances, fatigue and cognitive impairments, while improving the quality of life. Regular monitoring and adjustment of the therapeutic plan based on age, comorbidities, and the biological and functional capacities of each patient are crucial.

<sup>1</sup> Doc. dr. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Fakulteta za zdravstvene vede v Celju, Mariborska cesta 7, 3000 Celje; lina.savsek@sb-celje.si

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična demielinizacijska in neurodegenerativna bolezen osrednjega živčevja, za katero na svetu trpi 2,9 milijona oseb (1). Povprečna starost osebe z MS v svetu se je zaradi povečane prepoznavnosti MS, izboljšane oskrbe in zgodnjega zdravljenja (z visoko učinkovitimi zdravili) premaknila v obdobje med 55. in 64. letom (1, 2). Četudi velja, da najpogosteje zbolevalo osebe med 20. in 40. letom starosti, bolezen danes pogosto odkrivamo pri osebah, starejših od 50 (multipla skleroza s poznim začetkom (angl. *late onset multiple sclerosis*, LOMS)) ali celo 60 let (multipla skleroza z zelo poznim začetkom (angl. *very late onset multiple sclerosis*, VLOMS)). (1, 3, 4). Pri starejših bolnikih je čas do postavitve diagnoze povprečno kar dvakrat daljši, poleg tega pa se klinična slika, potek bolezni in odziv na zdravljenje lahko bistveno razlikujejo, kar predstavlja poseben izziv pri obravnavi (1). Delovanje imunskega sistema je spremenjeno, kar lahko vpliva na mehanizem bolezni in odziv na zdravljenje, diagnostiko in zdravljenje pa dodatno otežuje tudi povečana pojavnost spremljajočih bolezni (1, 2, 5). Namen tega prispevka je predstaviti značilnosti poteka MS v obdobju po 50. letu in pristop k zdravljenju.

## ZNAČILNOSTI MULTIPLE SKLEROZE PRI STAREJŠIH OSEBAH

Vnetni in neurodegenerativni proces, ki sooblikujeta patologijo MS, se pri starejših osebah prepletata drugače; v tem obdobju običajno prevladuje neurodegeneracija. Zagoni vnetne aktivnosti, ki jih sprožajo periferni imunski mehanizmi, z višanjem starosti bolnikov in daljšim trajanjem bolezni pričnejo izzvenevati. Prevladovati začne kronično vnetje, omejeno na osrednje živčevje, z značilnim kopičenjem vnetnih celic v področju mening in perivaskularnih prostorov ter motenim delovanjem mikroglije in astrocitov. Skladno s tem se povečujeta

število kroničnih (tlečih) vnetnih lezij in atrofija možganov (1, 2, 4). K premiku iz vnetnega v neurodegenerativni proces pri MS prispevajo tako staranje imunskega sistema (imunosenescenca) kot ostali biološki procesi staranja (skrajševanje telomer, mutacije DNA, moteno delovanje mitohondrijev, izčrpanje zarodnih celic, okrnjena sposobnost obnove osrednjega živčevja), vključno z odpovedjo kompenzatornih mehanizmov, kot sta nevroplastičnost in remielinizacija (1, 5). Vse to vodi v stanje kroničnega tlečega vnetja, ki pri starejših osebah skupaj z imunosenscenco vpliva na odziv na zdravljenje in tveganje za okužbe (1, 2).

Pri starejših osebah so pogosteje prisotne napredujoče oblike poteka MS, kot sta primarno in sekundarno napredujoča MS. V klinični sliki prevladujejo motorični simptomi, motnje občutenja in vida, vse manj je kliničnih zagonov in nove radiološke žariščne vnetne aktivnosti, pomembno pa naraste stopnja invalidnosti (1, 4, 5). Skupina oseb z LOMS predstavlja 5–10 % novih primerov MS, po spolu prevladujejo ženske. Primarno napredujoča oblika predstavlja 40-% delež, medtem ko bolniki z recidivno-remitentnim potekom hitreje preidejo v sekundarno napredujočo obliko v primerjavi z mlajšimi osebami in hitreje dosegajo mejnike funkcionalne oviranosti (1, 4). Pojavnost spinalnih lezij je višja, atrofija možganov pa je pospešena (2). Slednje skupaj z višjo pojavnostjo kortikalnih lezij in kroničnega vnetja pod meningami povišuje tveganje za pomembno kognitivno prizadetost (4). Po 50. letu naraste tudi pojavnost spremljajočih obolenj, ki negativno vplivajo na potek bolezni in vplivajo na izbor zdravljenja. Najpogosteje se pojavljajo hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, srčno- in možgansko-žilna obolenja ter psihiatrične težave (anksioznost in depresija), povišano je tveganje za pojav rakavih in avtoimunskih obolenj ter okužb (6). Napredovanje MS pospešuje tudi nezdrav življenjski slog (kajenje,

debelost, telesna neaktivnost) (1, 2, 4). Zaradi številnih pridruženih obolenj naraste potreba po polifarmaciji, pogostejše pa so tudi možne interakcije med zdravili, ki lahko slabšajo simptome MS in kvaliteto življenja. Na učinkovitost in varnost zdravil vplivajo tudi s staranjem povezane spremembe presnove in izločanja zdravil ter občutljivost receptorjev (1).

## UČINKOVITOST IN VARNOST ZDRAVIL, KI VPLIVAJO NA POTEK MULTIPLE SKLEROZE

Čeprav je za zdravljenje MS na voljo širok spekter učinkovin, ki vplivajo na potek bolezni, je podatkov o njihovi učinkovitosti pri starejših bolnikih z MS razmeroma malo. Večina kliničnih raziskav recidivno potekajoče MS je vključevala le bolnike, mlajše od 55 let, pri sekundarno napredujoči obliki pa bolnike do 60. leta starosti (1). Kljub temu so podanalize kliničnih raziskav faze 3 pokazale, da večina učinkovin zmanjša klinično in radiološko vnetno aktivnost tudi pri bolnikih, starejših od 40 let. Pri nekaterih zdravilih, kot so kladribin, ofatumumab in okrelizumab, so podanalize kliničnih raziskav faze 3 dokazale tudi znižanje tveganja za napredovanje bolezni. Vendar pa zaradi zasnove raziskav primerjava teh rezultatov med različnimi starostnimi skupinami ni možna (1).

Rezultati metaanaliz kliničnih raziskav kažejo, da starost pomembno vpliva na učinkovitost zdravil. Učinek na vnetno aktivnost bolezni začne upadati po 40. letu, z nadaljnjim staranjem pa se znatno zmanjša tudi učinkovitost pri zmanjševanju tveganja za napredovanje bolezni. Po podatkih teh analiz so visoko učinkovita zdravila v primerjavi z nizko učinkovitimi boljša le do starosti približno 40,5 let. Ena izmed raziskav je s statističnim modelom celo napovedala, da zdravila po 53. letu starosti nimajo več vpliva na napredovanje bolezni (1, 6).

Nasprotno je metaanaliza, ki so jo izvedli Zhang in sodelavci, pokazala, da naj starost ne bi vplivala na učinkovitost zdravil na vnetno aktivnost bolezni. Kljub temu so avtorji opozorili, da se populacije, vključene v klinične raziskave, pogosto razlikujejo od splošne populacije bolnikov z MS. Bolniki, ki so vključeni v raziskave, namreč izkazujejo točno določeno klinično in radiološko aktivnost bolezni, medtem ko v splošni populaciji vnetna aktivnost bolezni s starostjo upada (1, 7).

Za populacije, ki jih klinične raziskave običajno ne zajemajo, so ključnega pomena podatki, pridobljeni iz registrov bolnikov z MS. Podatki Chisari in sodelavcev so pokazali, da je tveganje za naraščanje invalidnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki (starimi 55–64 let ali mlajšimi od 55 let) višje pri osebah s PPMS, ki so zdravljenje z okrelizumabom začele po 65. letu (8). Prav tako je raziskava Amato in sodelavcev pokazala, da zdravljenje pri osebah z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS) sicer zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, vendar je učinek pri bolnikih z LOMS manj izrazit (9).

S staranjem imunskega sistema se poveča tveganje za okužbe, razvoj neoplazem in limfopenijo. Ta tveganja se dodatno povečajo v kombinaciji z imunomodulatornimi zdravili, ki vplivajo na potek MS, kar lahko privede do resnih neželenih stranskih učinkov. Prevalenca seropozitivnosti za virus John Cunningham (JCV) narašča s starostjo, kar predstavlja neodvisni dejavnik tveganja za pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), zlasti pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom. Poleg tega starost povečuje verjetnost za resne ali oportunistične okužbe, kot sta herpes zoster in kriptokokni meningitis. Pri starejših bolnikih z napredujočo obliko MS, spremljajočimi boleznimi in invalidnostjo je tveganje za težji potek okužbe s COVID-19 še posebej visoko, zlasti pri zdravljenju z zdravili, usmerjenimi proti označevalcu celične pripadnosti 20 (angl. *cluster of differentiation*

20, CD20). Dodaten izziv predstavlja tudi spremenjen imunski odziv na cepljenje pri starejših, kar zahteva prilagojene pristope obravnave (1). S staranjem se viša pojavnost hipogamaglobulinemije pri bolnikih, zdravljenih z okrelizumabom, kar potrjuje tudi nedavna raziskava Silva in sodelavcev. Čeprav ta ni ugotovila pomembno povečanega tveganja za okužbe pri bolnikih z MS, starejših od 50 let, ki so prejeli visoko učinkovita zdravila, je bila izjema povečana pojavnost okužb sečil. Kljub zanimivim izsledkom je treba rezultate interpretirati previdno, saj je raziskava zajela relativno majhno število bolnikov in imela omejeno obdobje spremljanja (dve leti) (10).

## UVEDBA, ZMANJŠEVANJE INTENZIVNOSTI IN PREKINITEV ZDRAVLJENJA

Zdravljenje z zdravili za vplivanje na potek MS pri bolnikih, starejših od 55 let, ostaja predmet razprav. Za ustrežno odločitev o uvedbi, spremembi ali prekinitvi zdravljenja v tej starostni skupini je ključno poglobljeno razumevanje koristi in tveganj, kljub temu da so razpoložljivi podatki še vedno omejeni. Starejši bolniki redkeje prejemajo zdravila za vplivanje na potek bolezni, še posebej visoko učinkovita zdravila (1).

Strategija zgodnje uvedbe visoko učinkovitih zdravil se pogosto uporablja pri mlajših bolnikih, saj izkorišča obdobje, v katerem lahko vplivamo na bolezenski proces in dolgoročne klinične izide. Kljub potencialnim prednostim pa ni jasno, ali bi ta pristop prinesel podobne koristi tudi starejšim bolnikom. Trenutno potekata dve klinični raziskavi (DELIVER-MS in TREAT-MS), ki raziskujeta koristi postopnega stopnjevanja in zgodnjega visoko učinkovitega zdravljenja, vendar vključujeta bolnike le do 60. leta starosti, medtem ko ostaja populacija starejših od 60 let še vedno premalo raziskana (1).

Poleg tega mnogi bolniki zdravljenje prejemajo več desetletij, čeprav ni jasnih

podatkov o optimalnem trajanju zdravljenja ali najboljši strategiji pri odločitvi za prekinitev ali zmanjševanje intenzivnosti zdravljenja (1, 2, 6). Glede na pojav imunosenescence in prevlado degenerativnega poteka MS po 50. letu starosti se zdi, da bi bilo pri bolnikih s stabilno boleznijo morda varno razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Nedavna multicentrična, dvojno slepa, randomizirana raziskava DISCOMS je proučevala bolnike, starejše od 55 let, s stabilno boleznijo (odsotnost zagonov v zadnjih petih letih in brez radiološke aktivnosti v zadnjih treh letih), ki so prenehali z zdravljenjem. Rezultati so pokazali, da prekinitev zdravljenja pri teh bolnikih ni bila enakovredna nadaljevanju terapije, saj so se po prekinitvi hitreje in pogosteje pojavili znaki, predvsem radiološki, vnetne aktivnosti bolezni. Po drugi strani pa razlik glede sekundarnih izidov, kot je napredovanje invalidnosti ali kognitivnega upada, niso ugotovili (11).

Tveganje za ponovni pojav vnetne aktivnosti bolezni je tudi pri osebah, starejših od 50 let, odvisno od vrste terapije, ki jo prejemajo. Prekinitev zdravljenja z zdravili, ki zavirajo prehod imunskih celic v osrednje živčevje (npr. natalizumab, fingolimod), znatno poveča tveganje za zagon bolezni. Nasprotno pa povečanja tveganja ni opaziti pri prekinjanju zdravljenja z zdravili, usmerjenimi proti CD20 (12).

Podatkov o vplivu prenehanja zdravljenja na napredovanje MS pri starejših osebah je relativno malo. Večinoma so na voljo analize podatkov iz registrov, ki kažejo, da tveganje za napredovanje po prekinitvi zdravljenja ostaja povišano ne glede na starost ali predhodno stabilnost bolezni, pri čemer se tveganje s starostjo in obstoječo stopnjo invalidnosti celo nekoliko povečuje (2, 13). Interpretacija takšnih podatkov je težka, saj te analize pogosto ne razlikujejo med napredovanjem, ki je posledica zagonov, in tihim napredovanjem bolezni. Poleg tega je razmeroma malo podatkov o učin-

kih visoko učinkovitih zdravil, zlasti zdravil, usmerjenih proti CD20.

Obstaja vse več dokazov, da je zdravljenje starejših bolnikov z visoko učinkovitimi zdravili manj učinkovito ter jih hkrati izpostavlja varnostnim tveganjem, po drugi strani pa podatkov o varnem prenehanju zdravljenja primanjkuje. Ob sicer stabilni bolezni lahko pri učinkovinah, kot sta natalizumab in okrelizumab, tveganje zmanjšujemo s podaljšanjem odmernega intervala. Druga možna strategija zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravljenjem, je deeskalacija (tj. prehod z visoko učinkovitih zdravil na zdravila nizke ali srednje učinkovitosti). Podatkov o tem žal primanjkuje (2).

## SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Najpogostejši simptomi, povezani z MS, so utrujenost, spastičnost, bolečina, motnje hoje, težave z mokrenjem in kognitivne motnje. Simptomi se lahko pojavijo že v zgodnjih fazah bolezni, njihova pojavnost pa narašča z dolžino trajanja in napredovanjem bolezni. Čim boljše obvladovanje teh simptomov lahko pomembno prispeva h kakovosti življenja bolnikov z MS, običajno pa najučinkovitejši pristop zdravljenja predstavlja kombinacija farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov. Večina zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje simptomov, prihaja iz različnih terapevtskih področij, pri čemer sta le dve učinkovini, nabiksimol (za spastičnost) in fampridin (za motnje hoje), posebej preučeni in odobreni za bolnike z MS. Metaanalize dosledno potrjujejo učinkovitost fampridina, kanabinoidov, botulinum toksina, nabiksimola, dezmpresina in amantadina; podatki o učinkovitosti drugih pogosto uporabljenih simptomatskih terapij pa ostajajo razmeroma omejeni (1).

V obdobju po 50. letu naraste pojavnost pridruženih bolezni, ki lahko vplivajo na izbiro zdravil ter povečajo tveganje za neželene učinke in interakcije med zdravili.

Tudi proces imunosenescence zahteva skrbno prilagoditev odmerkov in redno spremljanje bolnikov, da se zagotovi varno in učinkovito zdravljenje. Pri starejših osebah se pogosto pojavljajo kognitivne motnje, ki lahko otežijo sodelovanje pri kompleksnih režimih zdravljenja ali spremembah življenjskega sloga. Pogosto je tudi težje razlikovati simptome, povezane z napredovanjem bolezni, od tistih, ki so posledica staranja ali drugih zdravstvenih težav, kar lahko vodi do zamud pri uvajanju ustrezne terapije.

Za učinkovito obvladovanje simptomov, kot so spastičnost, motnje hoje in ravnotežja, težave z mokrenjem ter utrujenost, so poleg farmakoloških ukrepov ključnega pomena tudi fizioterapevtske intervencije. Osebe z MS so v primerjavi s splošno populacijo pogosto manj fizično aktivne, kar lahko še dodatno prispeva k slabši telesni kondiciji in večji obremenjenosti s simptomi. Pri starejših bolnikih dodatni izziv predstavljajo naravni upadi fizioloških sposobnosti, kot so zmanjšana sposobnost regeneracije tkiv, mišična šibkost in večja utrudljivost. Prav zato je spodbujanje telesne aktivnosti v tej starostni skupini izjemno pomembna. Redna telesna aktivnost namreč dokazano izboljšuje kardiorespiratorno zmogljivost in telesno vzdržljivost, poleg tega pa pozitivno vpliva na nevroplastičnost (1).

## ZAKLJUČEK

Pri starejših osebah z MS se v patofiziološkem procesu poleg neurodegeneracije prepletajo tudi procesi imunosenescence in kroničnega tlečega vnetja, kar zahteva skrbno prilagojen pristop k zdravljenju. Kljub temu je podatkov o optimalnih pristopih k zdravljenju starejših bolnikov z MS razmeroma malo. Izbor zdravil za vplivanje na potek bolezni mora temeljiti na natančni prilagoditvi potrebam posameznega bolnika, ob tehtanju morebitnih tveganj in pričakovanih koristi. Poleg tega je

ključno redno spremljanje poteka zdravljenja in ustrezno prilagajanje terapevtskega načrta. Celovit pristop, ki združuje farmakološke ukrepe, nefarmakološke inter-

vencije in podporne strategije, je ključnega pomena za učinkovito obvladovanje simptomov in izboljšanje kakovosti življenja starejših oseb z MS.

---

## LITERATURA

1. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2024; 15: 1379538. doi: 10.3389/fimmu.2024.1379538
2. Gelibter S, Saraceno L, Pirro F, et al. As time goes by: Treatment challenges in elderly people with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2024; 391: 578368. doi: 10.1016/j.neuroim.2024.578368
3. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93 (10): 1137–9. doi: 10.1136/jnnp-2022-329049
4. Buscarinu MC, Reniè R, Morena E, et al. Late-onset MS: Disease course and safety-efficacy of DMTs. *Front Neurol.* 2022; 13: 829331. doi: 10.3389/fneur.2022.829331
5. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, et al. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023; 22 (1): 66–77. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00184-3
6. Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Multiple sclerosis and aging: Comorbidity and treatment challenges. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 50: 102815. doi: 10.1016/j.msard.2021.102815
7. Zhang Y, Gonzalez Caldito N, Shirani A, et al. Aging and efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A meta-analysis of clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1756286420969016. doi: 10.1177/1756286420969016
8. Chisari CG, Bianco A, Brescia Morra V, et al. Effectiveness of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis: A multicenter, retrospective, real-world study (OPPORTUNITY). *Neurotherapeutics.* 2023; 20 (6): 1696–1706. doi: 10.1007/s13311-023-01415-y
9. Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain.* 2020; 143 (10): 3013–24. doi:10.1093/brain/awaa251
10. Silva B, Casales F, Donoso CB, et al. Safety of high efficacy therapies in older people with multiple sclerosis: A real-world evidence study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024; 90: 105830. doi: 10.1016/j.msard.2024.105830
11. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): A multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2023; 22 (7): 568–77. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00154-0
12. Jouvenot G, Courbon G, Lefort M, et al. High-efficacy therapy discontinuation vs continuation in patients 50 years and older with nonactive MS. *JAMA Neurol.* 2024; 81 (5): 490–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.0395
13. Jakimovski D, Kavak KS, Vaughn CB, et al. Discontinuation of disease modifying therapies is associated with disability progression regardless of prior stable disease and age. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 57: 103406. doi: 10.1016/j.msard.2021.103406

Uroš Rot<sup>1</sup>

## Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – proti

*All Patients with Multiple Sclerosis Should Immediately Start with Highly Effective Therapy – contra*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, zdravljenje, visoko učinkovita zdravila

V zadnjih nekaj letih so klinične raziskave, opravljene na velikem številu preiskovancev, pokazale, da imajo bolniki z multiplo sklerozo, ki zgodaj prejmejo visoko učinkovita zdravila, dolgoročneje ugodnejši potek kot tisti, ki pričnejo z zmerno učinkovitimi pripravki. Postavlja se vprašanje, ali naj posledično vse bolnike z multiplo sklerozo takoj pričnemo zdraviti z visoko učinkovitimi zdravili. Številni razlogi, kot so obstoj benigne oblike multiple skleroze, pogostejša postavitev diagnoze v poznejšem življenjskem obdobju in v vse zgodnejši fazi bolezni, resni stranski učinki visoko učinkovitih pripravkov, vse boljše poznavanje bioloških označevalcev neugodnega poteka ter želje bolnikov, govorijo proti enotnemu zdravljenju z visoko učinkovitimi zdravili že od začetka.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, treatment, highly effective therapy

Recent clinical studies revealed that early highly effective therapy improves long-term prognosis in patients with multiple sclerosis compared to moderately effective treatment. Should all patients with multiple sclerosis, therefore, receive highly effective therapy upon diagnosis? Numerous reasons, such as benign multiple sclerosis, early diagnosis, the increasing frequency of diagnosis in the elderly population as well as serious side effects of highly effective therapy, the availability of biomarkers indicating unfavorable clinical course and also patient expectations, strongly argue against uniform treatment with highly effective medications from the onset of the disease.

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Uroš Rot, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; uros.rot@kclj.si

## UVOD

Visoko učinkovita zdravila za multiplo sklerozo (MS) imajo resnejše stranske učinke kot zmerno učinkovita. Nekatera med njimi povečajo tveganje za oportunistične okužbe, druga povečajo dovzetnost za maligne bolezni, tretja pa lahko povzročajo avtoimunske zaplete. Običajno smo bolnike z MS zdravili agresivno le ob neugodnih prognoističnih kazalcih, pri veliki večini bolnikov pa smo pričeli z osnovnimi zdravili, jih pogosto klinično in radiološko spremljali ter spremenili zdravljenje ob aktivnosti bolezni (eskalacijski pristop). V zadnjih petih letih so številne raziskave pokazale, da je za večino bolnikov z MS z zagoni bolje, če že zelo zgodaj pričnejo s potentnejšimi zdravili (1). Ali naj torej vse bolnike že ob pričetku zdravimo z visoko učinkovitimi pripravki?

V prispevku bom predstavil razloge proti enotnemu zdravljenju z visoko učinkovitimi zdravili, ki so številni in vključujejo:

- benigno obliko MS,
- MS postaja vse manj agresivna bolezen, diagnozo vse pogosteje postavimo tudi pri starejših posameznikih,
- diagnozo MS postavimo vse bolj zgodaj (klinično in radiološko izoliran sindrom),
- zmerno učinkovita zdravila so pogosto dovolj učinkovita,
- stranski učinki visoko učinkovitih pripravkov so pogosteje resni,
- biološki označevalci neugodnega poteka MS so vse natančnejši in
- zdravljenje MS je dolgotrajno, zato za izboljšanje sodelovanja vedno upoštevamo tudi bolnikove želje.

## BENIGNA OBLIKA MULTIPLE SKLEROZE

Med 10–20 % bolnikov z MS ima benigno obliko in jih ne želimo po nepotrebnem obremeniti z zdravili, ki imajo morebitne resne stranske učinke. Težava je, ker diagnozo benigne MS postavimo le za nazaj. Ena od definicij omenjene oblike bolezni je

npr. nizka stopnja (< 3) prizadetosti po razširjeni lestvici prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) po 30 letih bolezni. Z epidemiološkimi raziskavami želimo bolje predvideti benigno obliko MS. Italijanski raziskovalci so v raziskavo vključili 175 bolnikov z nizko stopnjo prizadetosti (EDSS < 3 po 10 letih bolezni), med katerimi je le 20 % bolnikov prejelo agresivno zdravljenje. Skušali so najti označevalce ugodnega poteka, zato so bolnike spremljali nadaljnjih 10 let in ugotovili, da jih kar 2/3 ostane blago prizadetih. Večjo verjetnost za vztrajanje benigne MS so imele ženske, tisti, pri katerih se je MS začela s senzoričnimi simptomi, in bolniki, ki so imeli zelo nizko stopnjo prizadetosti (EDSS = 1.0) po prvih 10 letih trajanja bolezni (2).

## MULTIPLA SKLEROZA JE VSE MANJ AGRESIVNA BOLEZEN, DIAGNOZO PA VSE POGOSTEJE POSTAVIMO V POZNEJŠIH LETIH

Epidemiološke raziskave iz zadnjega desetletja kažejo porast incidence in prevalence MS, delno tudi zaradi vse občutljivejših diagnostičnih preiskav, ki so lahko dostopne (MR) in dokažejo MS tudi pri blažjih težavah ali v odsotnosti kliničnih simptomov. Danska raziskava, ki so jo opravili pred nekaj leti, je pokazala, da se razmerje med spoloma dodatno spreminja z vse večjim številom obolelih žensk, ki pa imajo v povprečju manj agresiven potek bolezni (3). Tudi finska epidemiološka raziskava je pokazala, da je povišana incidenca v zadnjem desetletju v glavnem povezana s povečanjem pojavnosti recidivno-remitentne multiple skleroze (angl. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) pri ženskah (manj pri moških). Njihovi izsledki so pokazali še, da se pojavnost primarno napredujoče multiple skleroze (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS), tj. težje oblike MS, skozi čas bistveno ni spremenila (4).

Epidemiološke raziskave kažejo porast incidence MS po 50. letu starosti. Zdrav-

ljenje starejših oseb z visoko učinkovitimi zdravili ni primerno, ker so neželeni stranski učinki zdravljenja bolj izraziti zaradi imunosencence, tj. staranja imunskega sistema. Dodaten argument proti zdravljenju starejših oseb z MS z visoko učinkovitimi zdravili je manjša učinkovitost v tem starostnem obdobju.

## **DIAGNOZO MULTIPLE SKLEROZE POSTAVIMO VSE BOLJ ZGODAJ**

Po letos posodobljenih McDonaldovih merilih lahko diagnozo MS postavimo že pri asimptomatskih posameznikih z radiološko izoliranim sindromom (RIS). Pri bolnikih z RIS so bile raziskave učinkovitosti imunskega zdravljenja opravljene le z zmerno učinkovitima pripravkoma dimetil fumaratom in teriflunomidom. Bolnike z RIS še danes redko zdravimo z omenjenima zdraviloma, visoko učinkovitih zdravil pa pri tej obliki bolezni sploh ne uporabljamo (5).

Že McDonaldova merila iz leta 2017 so omogočala zgodnjo diagnozo MS pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS), ki so izpolnili merila za razsejanost bolezni v prostoru in imeli pozitivne oligoklonalne trakove v likvorju, ob tem pa dokaz razsejanosti v času ni bil več potreben. Zaradi ohlapnejših meril se je že takrat povečalo število bolnikov z diagnozo MS. Nizozemska raziskava, ki so jo opravili na 229 bolnikih s CIS, je pokazala, da je 54 % med njimi zadostilo merilom MS po takrat novih merilih iz leta 2017 in le 26 % po prejšnjih. Bolnike so še naprej spremljali in kar 33 % bolnikov v naslednjih petih letih ni imelo novega zagona (6).

Z merili, ki omogočajo vse bolj zgodnjo diagnozo MS, imamo vse več bolnikov z blažjo obliko MS, ki ne potrebujejo agresivnega zdravljenja.

## **ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE S TEMELJNIMI ZDRAVILI**

Zmerno učinkovita zdravila za MS so varnejša in dovolj učinkovita pri znatnem

deležu bolnikov, kar dokazujejo številne raziskave. Zmerno učinkovita zdravila zmanjšajo število zagonov za približno 30 %, za nekaj več kot polovico zmanjšajo pojav novih lezij na MR, ne vplivajo pa bistveno na napredovanje prizadetosti v primerjavi s placebom. Bolj so učinkovita pri bolnikih s CIS, še bolj pa pri osebah z RIS. Že pred desetletjem in več so raziskave pokazale, da zdravljenje z interferoni  $\beta$  in drugimi pripravki zmanjša verjetnost pojava sekundarno napredujoče MS (7). Zgodnje zdravljenje z zmerno učinkovitimi zdravili ima tudi vpliv na konkretne kazalce dnevnih aktivnosti; pri bolnikih s CIS, ki so v raziskavi BENEFIT prejeli interferon  $\beta$  1b od začetka, je npr. kar 73 % ostalo zaposlenih še po 11 letih zdravljenja (8).

Zmerno učinkovita zdravila so zaradi ugodnejšega varnostnega profila primernejša za starejše bolnike z MS, tudi kot deskalacijsko zdravljenje po visoko učinkovitih zdravilih.

Zaradi kontinuiranih aplikacij lahko sicer pričakujemo več težav z adherenco pri zmerno učinkovitih zdravilih, ki pa jih lahko, kot so pokazale tudi naše raziskave, uspešno nevtraliziramo s prepoznavo bolnikov in ustrezno podporo (9).

## **RESNI STRANSKI UČINKI VISOKO UČINKOVITIH ZDRAVIL**

Prevalenca MS je pri nas visoka in ocenjujemo, da približno 60 % naših bolnikov prejema eno od zdravil, ki vplivajo na potek bolezni. Z resnimi stranskimi učinki zdravil se zato srečujemo redno in niso nekaj, o čemer bi le brali v medicinski literaturi.

V zadnjih nekaj letih so trije naši bolniki na natalizumabu in en bolnik, ki je prejemal siponimod, zboleli s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (10). Nekaj naših bolnikov na ofatumumabu je zbolelo z resnimi okužbami kože in podkožja, bolnica na fingolimodu je zbolela s hudo imunsko trombocitopenijo (11). Dva bolnika, ki smo ju zdravili z okrelizumabom, sta

zbolela s fulminantnim cerebelitisom oz. z nekrotizirajočim encefalitisom. Slednji je ostal nepojasnen tudi po biopsiji možganov (12).

Resni stranski učinki, ki jih vidimo v klinični praksi, so dodaten razlog za razmislek, ali bolnik z MS res vedno in takoj potrebuje visoko učinkovito zdravljenje.

## **BIOLOŠKI OZNAČEVALCI NEUGODNEGA POTEKA BOLEZNI**

Pri odločanju o primernemu zdravilu za konkretnega bolnika z MS si pomagamo z biološkimi označevalci. Nekatere uporabljamo že zelo dolgo, npr. spol, starost, teža in frekvenco zagonov, tip MS ter število in aktivnost lezij na MR glave. Na voljo pa imamo tudi novejša biooznačevalca, v Laboratoriju za likvorsko diagnostiko npr. že nekaj let določamo lahke verige nevrofilamentov v likvorju, ki so povezani z zagoni in pojavom novih lezij na MR, torej napovedo neugoden zgodnji potek RRMS.

Z uporabo različnih bioloških označevalcev lahko bolje izberemo primerno zdravilo za bolnika z MS (13).

## **ŽELJE BOLNIKOV**

Zdravljenje MS je kronično in traja več let, zato je sodelovanje bolnika izjemno pomembno. Boljše sodelovanje dosežemo, če bolniku natančno pojasnimo, zakaj smo predlagali določeno zdravilo, opozorimo na morebitne stranske učinke ter potrpežljivo odgovorimo na morebitna vprašanja. Pri zagotavljanju boljše adherence so nam v veliko pomoč MS sestre (medicinske sestre, ki spremljajo bolnike z MS), ki bolnike vidijo pogosteje in so bolj vpete v neposredno pripravo, učenje in uvajanje različnih zdravljenj.

Spodnji primer prikazuje, da je pri odločanju za zdravljenje pomembno mnenje bolnika. Triindvajsetletna gospodična je zbolela za elektrizirajočim občutkom v vratu in mravljinčenjem v levih okončinah po prometni nesreči. Zaradi simptomov je opra-

vila MR glave in vratu, ki sta prikazala tri lezije v beli možganovini in eno v vratni hrbtenjači. V likvorju so bili pozitivni oligoklonalni trakovi in indeks prostih lahkkih verig κ. Kontrolni MR glave nekaj mesecev kasneje je pokazal dve novi leziji v korpusu kalozumu in eno novo lezijo ob skorji možganov v levi hemisferi. Zaradi aktivnosti boleznin v kratkem času je nevrolog svetoval uvedbo visoko učinkovitega zdravila kladribina. Bolnica je odvrnila, da želi razmisliti o predlogu. Že čez nekaj dni je nevrologa vprašala, če bi lahko raje prejela dimetil fumarat. Nevrolog je odvrnil, da je bolezen precej aktivna in ji svetoval, naj razmisli o uvedbi kladribina ali pa morda ofatumumaba, ker gre za bolj učinkovita zdravila in jih po njegovi presoji potrebuje. Čez nekaj dni je pacientka na podporni obravnavi pri klinični psihologinji omenila, da ji je misel, da bi morala načrtovati morebitno nosečnost (kot pri predlaganem zdravilu kladribin, ki ga je potrebno prenehati jemati šest mesecev pred načrtovano nosečnostjo) neznosna in si na splošno želi, kar menijo tudi ostali člani družine, varnejša in bolj naravna zdravila. Izbrani nevrolog je zato oddal vlogo Konziliju za imunsko zdravljenje MS s prošnjo za uvedbo dimetil fumarata. Po uvedbi zdravljenja sta se z bolnico dogovorila za kontrolni pregled čez pol leta in nadaljnje radiološko sledenje z MR.

Opisani primer kaže, da bolnik iz različnih razlogov in osebnih prepričanj ne sprejme vedno zdravila, ki se zdi zdravniku najbolj primerno. Dodati je treba, da bi se tudi nevrologi v opisani situaciji odzvali različno in ne bi vsi takoj sprejeli kompromisnega predloga zdravljenja.

Bolnikove želje torej tudi občasno vplivajo na odločitev za izbiro zmerno učinkovitega in varnejšega zdravila za MS.

## **ZAKLJUČEK**

Trend zdravljenja MS se je usmeril k visoko učinkovitim zdravilom. Številni zgoraj

navedeni razlogi po drugi strani kažejo, da imajo zmerno učinkovita zdravila še vedno pomembno mesto v zdravljenju bolezni. Zanesljivo se je spremenil pristop k izбору, saj se danes bolj trudimo najti označevalce ugodnega poteka in pri bolnikih s slednjimi predpisati zmerno učinkovito zdravljenje. Trendi se bodo v prihodnosti zanesljivo še spreminjali, saj so se zaradi

dobre obravnave MS v zadnjih desetletjih naši bolniki postarali. V starosti procesi imunosenescence povečajo tveganje za neželene stranske učinke. Ob dejstvu, da visoko učinkovita zdravila tudi nimajo enako dobrega učinka pri starejših, bomo zanesljivo te bolnike, nekatere z deeskalacijo, pogosteje zdravili z zmerno učinkovitimi in varnejšimi pripravki.

---

## LITERATURA

1. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019; 321 (2): 175–87. doi: 10.1001/jama.2018.20588
2. Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol*. 2017; 264 (6): 1068–75. doi: 10.1007/s00415-017-8487-y
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (5): 520–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
4. Murtonen A, Sumelahti ML. Multiple sclerosis prevalence in 2000 and 2010 in Western Finland. *Acta Neurol Scand*. 2020; 141 (4): 311–18. doi: 10.1111/ane.13203
5. Lebrun-Frenay C, Siva A, Sormani MP, et al. Teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: the TERIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (10): 1080–8. doi: 10.1001/jamaneuro.2023.2815
6. de Vries R, Mescheriakova JY, Wong Y et al. Application of the 2017 revised McDonald criteria for multiple sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (11): 1392–8.
7. Trojano M, Pellegrini F, Fuijani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007; 61 (4): 300–6. doi: 10.1002/ana.21102
8. Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the BENEFIT CIS trial. *Neurology*. 2016; 87 (10): 978–87. doi: 10.1212/WNL.0000000000003078
9. Jožef M, Locatelli I, Brecl Jakob G, et al. Medication adherence and health-related outcomes in persons with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disor*. 2023; 72: 104615. doi: 10.1016/j.msard.2023.104615
10. Rot U, Jerala M, Horvat Ledinek A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in association with siponimod treatment for secondary progressive multiple sclerosis: A case report. *J Neurol*. 2024; 271 (9): 6363–7. doi: 10.1007/s00415-024-12542-7
11. Bernik R, Horvat Ledinek A, Brecl Jakob G. Local immunosuppression in ofatumumab: A series of three cases of bacterial infections near the injection sites. *Neurol Sci*. 2024; 45 (12): 5955–57. doi: 10.1007/s10072-024-07714-2
12. Brecl Jakob G, Savšek L, Meglič B. Acute cerebellitis requiring posterior fossa decompression after COVID-19 vaccination in an ocrelizumab-treated patient with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2022; 43 (6): 3509–11. doi: 10.1007/s10072-022-05966-4
13. Rot U, Emeršič A. Contemporary cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. In Demarin V, Battistin L, Budinčević H, eds. *Mind, Brain and Education*, The Springer; 2023. p. 243–252.



Gregor Brecl Jakob<sup>1</sup>

## Vsi bolniki z multiplo sklerozo morajo takoj prejeti visoko učinkovita zdravila – za

*All Patients with Multiple Sclerosis Should Immediately Start with Highly Effective Therapy – pro*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, visoko učinkovita zdravila, indukcijsko zdravljenje

Multipla skleroza je kronična, vnetna in degenerativna bolezen osrednjega živčevja, ki prizadene mlade odrasle. V zadnjih letih je na voljo vrsta novih visoko učinkovitih zdravil, pristop k zdravljenju pa se je bistveno spremenil. V prispevku so povzeti argumenti za takojšnje visoko učinkovito zdravljenje pri vseh bolnikih z multiplo sklerozo. Multipla skleroza je namreč agresivna bolezen, ki neizogibno vodi v invalidnost. Pojem benigne multiple skleroze je ohlapen, hkrati pa raziskave kažejo, da ima velika večina bolnikov po daljšem obdobju kognitivne in druge težave, čeprav je prizadetost, pretežno upoštevana v oceni po razširjeni lestvici stopnje nevrološke prizadetosti, nizka. Napovedovanje poteka bolezni na podlagi napovednih dejavnikov je nezanesljivo, saj trenutne metode ne omogočajo dovolj natančne ocene posameznikovega tveganja za težjo prizadetost. Klinične in slikovne preiskave prav tako ne zaznajo vseh patoloških procesov, ključnih za napredovanje bolezni. Po drugi strani imamo na voljo vrsto visoko učinkovitih zdravil, ki so glede na sedaj že dolgoročne podatke tudi varna. Podatki iz kliničnih raziskav in realnega okolja kažejo, da zamude pri uvedbi visoko učinkovitih zdravil vodijo v slabše dolgoročne izide, ki jih kasnejša terapija ne more nadomestiti. Zaradi varnosti in učinkovitosti sodobnih zdravljenj torej ni razloga, da bi pri začetnem zdravljenju multiple skleroze vztrajali pri manj učinkovitih zdravilih.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, high-efficacy therapies, induction therapy approach

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, and degenerative disease of the central nervous system that primarily affects young adults. In recent years, a range of new highly effective treatments has become available, leading to a significant shift in treatment approaches. This article summarizes the arguments for the immediate initiation of highly effective therapy in all patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis is an aggressive disease that inevitably leads to disability. The concept of benign multiple sclerosis is vague, and research shows that the vast majority of patients develop cognitive and other

<sup>1</sup> Doc. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; gregor.brecljakob@kclj.si

impairments over time, even when their level of disability, typically assessed by the Expanded Disability Status Scale, remains low. Predicting disease progression based on prognostic factors is unreliable, as current methods do not provide a sufficiently accurate assessment of an individual's risk for severe disability. Clinical and imaging assessments also fail to capture all pathological processes critical to disease progression. On the other hand, several highly effective treatments are available, which, according to long-term data, are also safe. Clinical trial data and real-world evidence indicate that delays in initiating highly effective therapy lead to worse long-term outcomes that cannot be fully compensated for by later treatment. Given the safety and efficacy of modern therapies, there is no justification for starting treatment with less effective medications.

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je neozdravljiva, vnetna in degenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ). V zadnjih 30 letih se možnosti zdravljenja hitro razvijajo, predvsem zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS), ki je tudi najpogostejša oblika bolezni (1, 2).

Pristopi k zdravljenju so se v zadnjih letih spremenili. V preteklosti smo najpogosteje uporabljali stopenjski oz. eskalacijski pristop, pri katerem smo bolnike sprva zdravili z zmerno učinkovitimi zdravili. Če zdravljenje ni bilo dovolj učinkovito, smo prehajali na učinkovitejša zdravila, ki so lahko prinašala več tveganj za bolnike. Na podlagi obsežnih raziskav smo v zadnjih letih pristop k zdravljenju spremenili in pogosto že ob začetku bolezni posegamo po visoko učinkovitih zdravilih, tj. indukcijskem pristopu k zdravljenju (3). Ker podatki dosledno potrjujejo pomen takšnega zdravljenja, v nadaljevanju razprave povzemamo argumente v prid indukcijskemu pristopu k zdravljenju.

## MULTIPLA SKLEROZA JE AGRESIVNA BOLEZEN

RRMS ima slabo prognozo. Nezdravljeni bolniki bodo v 50 % primerov po 15 letih bolezni potrebovali pomoč pri hoji in 30 % jih bo za gibanje potrebovalo invalidski voziček; mlada odrasla oseba, ki pri 25 letih zbolí za MS, npr. že pri 40 letih potrebuje invalidski voziček (4).

Argument benigne MS ne zdrži. Že v letu 2012 so avtorji ugotavljali, da imajo bolniki s t. i. benigno MS kljub ohranjeni motoriki težave s kognitivnimi funkcijami, utrudljivostjo, bolečino in razpoloženskimi motnjami, kar negativno vpliva na njihovo delovno aktivnost in socialne aktivnosti (5). Prevalenca utrudljivosti in depresije se namreč med bolniki z benigno MS in bolniki z agresivnejšim potekom ne razlikuje (6).

## NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA PROGNOZO BOLEZNI SO NEUPORABNI

Za opredelitev poteka bolezni ob postavitvi diagnoze MS si pomagamo z različnimi napovednimi dejavniki, kot so vrsta zagona, rezidualna nevrolška prizadetost po prvem zagonu, število lezij na MR glave in laboratorijski parametri (oligoklonalni trakovi, lahke verige nevofilamentov itd.) (7). Podatki o omenjenih dejavnikih pri napovedovanju dolgoročne nevrolške prizadetosti so si nasprotujoči, vplivi posameznih dejavnikov pa v statističnih modelih različnih raziskav zelo šibki, zato že posamezne težko učinkovito vključimo v obravnavo posameznega bolnika (8, 9). Orodje, ki bi na podlagi različnih napovednih dejavnikov učinkovito napovedovalo dolgoročno prognozo bolezni, kljub številnim poskusom še vedno ne obstaja. Z uporabo napovednih dejavnikov torej težko zanesljivo izberemo

bolnike z ugodno prognozo, ki dolgoročno ne bodo potrebovali visoko učinkovitega zdravljenja.

Raziskave kažejo, da je ob zdravljenju z zmerno učinkovitimi zdravili ključno zgodnje prepoznavanje nezadostnega odziva na zdravljenje. Če imamo za injekcijska zdravila (predvsem interferone  $\beta$ ) relativno dobro validirana klinična orodja za prepoznavo bolnikov z nezadostnim odzivom na zdravljenje, tovrstnih orodij za novejša zdravila praktično nimamo (10, 11).

Z novimi možnostmi zdravljenja so se spremenili tudi cilji zdravljenja RRMS. Glavni cilj zdravljenja je bolnik brez znakov aktivnosti bolezni, tj. brez zagonov bolezni, brez napredovanja nevrološke prizadetosti in brez novih sprememb na MR glave. Tako dosega t. i. stanje brez znakov aktivnosti bolezni (angl. *no evidence of disease activity*, NEDA-3). Tovrstno orodje prinaša precej dilem. Dolgoročna prognoza bolnikov z NEDA-3 je v prvih letih zdravljenja v večini primerov dobra, a ta cilj zdravljenja doseže le manjšina bolnikov. Po drugi strani pa pri večini bolnikov z znaki aktivnosti bolezni orodje ni uporabno, saj nadaljnega poteka bolezni ne napoveduje zanesljivo (12, 13).

## **KLINIČNO ZAZNAVANJE PATOLOŠKEGA PROCESA PRI MULTIPLI SKLEROZI JE OMEJENO**

MS je kronična bolezen mladih odraslih. Posledično se potek bolezni meri v desetletjih. Zagone bolezni z blago prizadetostjo je težko zanesljivo retrospektivno opredeliti. Občutljivost trenutno dostopnih in v kliničnih okoljih uporabljenih MR preiskav je prav tako omejena. Z uporabo 3 T MR lahko v primerjavi z 1.5 T MR zaznamo za 13 % več demielinizacijskih lezij in za 7,5 % več aktivnih lezij na posamezno spremljanje z MR (14).

Poleg zagonov bolezni in novih lezij na MR glave v zadnjih letih spoznavamo ključen pomen t. i. napredovanja nevrološke pri-

zadetosti, ki je neodvisno od zagonov (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) pri razvoju dolgoročne nevrološke prizadetosti. Tako je prispevek PIRA k dolgoročni prizadetosti bolnikov z MS nekajkrat večji, kot je prispevek napredovanja, vezanega na zagone bolezni (15). PIRA je tudi dokazano zelo robusten napovedni dejavnik dolgoročne prizadetosti bolnikov, saj so imeli bolniki s PIRA v prvih petih letih 26-krat večjo verjetnost za razvoj prizadetosti stopnje 6 po razširjeni lestvici prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kot ostali bolniki (16).

Patoloških procesov, ki botrujejo PIRA v vsakdanji klinični praksi, še posebej v zgodnjih fazah MS ne zaznamo zanesljivo in učinkovito. Do neke mere se PIRA odraža na nekaterih kliničnih ocenjevalnih lestvicah, kognitivnih testih in MR glave, vendar so vsa omenjena orodja premalo občutljiva.

MR, ki je trenutno na voljo, zaznava le omejen obseg patoloških procesov, povezanih s PIRA, kot so kortikalne lezije, lezije globoke sive možganovine in počasi rastoče lezije. Že z uporabo 3 T MR tako zaznamo npr. 192 % več kortikalnih lezij v primerjavi s slikanjem z 1.5 T MR. Podobno velja za lezije s paramagnetnim obročem, ki prav tako odražajo procese PIRA (17, 18).

Na voljo imamo dovolj podatkov, da lahko sklepamo, da imajo visoko učinkovita zdravila ugoden vpliv tako na klinične kot na patološke pokazatelje PIRA. V podaljšanih kliničnih raziskavah o učinkovitosti in varnosti okrelizumaba so tako pri bolnikih, zdravljenih z interferonom  $\beta$ , opažali PIRA pri 23 % bolnikov, pri bolnikih, zdravljenih z okrelizumabom, pa pri 18,5 % (15). Podobno je možno z naprednimi MR tehnikami spremljati pojavnost in značilnosti počasi rastočih lezij. Bolniki, zdravljeni z natalizumabom, imajo npr. redkeje in manj počasi rastočih lezij v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s fingolimodom (19).

## ZDRAVILA SO UČINKOVITA

Z uporabo omejenega nabora imunomodulatornih zdravil se je invalidnost (potreba po uporabi pripomočkov pri hoji) po približno 15 letih bolezni znižala za 80 %, saj je po nekaterih raziskavah takšnih bolnikov le še 10 % po 16,8 letih (20). Dodaten nabor možnosti zdravljenja bo prognozo le še izboljšal. Po nekaterih ocenah je pri bolnikih, zdravljenih z imunomodulatornimi zdravili (približno 60 % zdravljenih z glatiramer acetatom ali interferoni  $\beta$ ), verjetnost za napredovanje prizadetosti manjša za 19–44 % in verjetnost za potrebo po uporabi pripomočkov za hojo manjša za 67 % v primerjavi z nezdravljenimi bolniki (21). Med spremljanjem so ugotovili tudi 5,5-krat povečano verjetnost za doseganje EDSS 4 pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje. Podobno je bilo tveganje za oceno po EDSS 6.0 in prehod v sekundarno progresivno MS 3,9- in 4,7-krat povečano pri bolnikih, ki so z zdravljenjem prekinili, v primerjavi s tistimi, ki so z zdravljenjem nadaljevali (22).

Večja učinkovitost visoko učinkovitih zdravil v primerjavi z zmerno učinkovitimi je bila dokazana v številnih dvojno slepih randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze, v katerih so zdravila, kot so fingolimod, ponesimod, okrelizumab, ofatumumab, ublituximab in alemtuzumab, vztrajno izkazovala višjo učinkovitost (23–28).

## ZDRAVILA SO VARNA

Varnost v Sloveniji trenutno najbolj uporabljanih visoko učinkovitih zdravil, kot so okrelizumab, kladribin in ofatumumab, je bila vrednotena v kliničnih raziskavah tretje faze, v katerih so se kot ključni dogodki tveganja izkazali pogostejše okužbe in domnevno povečano tveganje za rakave bolezni pri okrelizumabu in kladribinu (25, 27, 29).

Danes so na voljo podatki podaljšanih kliničnih raziskav, v katerih so bolniki spremljani že več kot deset let. V teh raziskavah ni novih dogodkov tveganja, podatki o pojavnosti rakavih bolezni pa so

primerljivi s pojavnostjo pri ostalih bolnikih z MS oz. zdravih osebah (30–33).

Nekatera druga visoko učinkovita zdravila nosijo resna tveganja, kot je progresivna multifokalna levkoencefalopatija, vendar jih je možno učinkovito nadzorovati s pomočjo vzpostavljenih algoritmov (34).

Tudi nosečnost je dandanes možno uspešno voditi kljub zdravljenju z nekaterimi visoko učinkovitimi zdravili, s čimer pomembno zmanjšamo število zagonov po porodu.

## ZGODNJE IN VISOKO UČINKOVITO ZDRAVLJENJE JE NUJNO

Dvomov o pomenu začetnega in zgodnjega visoko učinkovitega zdravljenja za dolgoročno prognozo bolnikov z MS praktično ni več. Pomembni podatki izhajajo iz kliničnih raziskav tretje faze, v katerih zgodnje zdravljenje z zdravili izboljša prognozo v primerjavi s placebom, ki vztraja tudi po prehodu bolnikov, ki so predhodno prejemali placebo, na zdravljenje s preverjenim zdravilom (29, 35). Podobno velja tudi za visoko učinkovita zdravila, ki so v zadnjem času v kliničnih raziskavah tretje faze testirana v primerjavi z zdravilom iz skupine zmerno učinkovitih zdravil, kot so interferoni  $\beta$  ali teriflunomid (25–27). Tudi tukaj podatki nedvoumno kažejo ugoden vpliv zgodnjega zdravljenja z visoko učinkovitimi zdravili v primerjavi z zmerno učinkovitimi, ki ga kasneje ni možno nadoknaditi.

Podobno smo se naučili iz opazovalnih podatkov na velikem številu bolnikov z MS v vsakdanji klinični praksi. Zgodnje zdravljenje z visoko učinkovitimi zdravili učinkoviteje preprečuje dolgoročno prizadetost in prehod v sekundarno progresivno MS v primerjavi z zmerno učinkovitimi zdravili (36, 37).

Dodatno nas v tej smeri prepričajo tudi podatki o različnih dolgoročnih izhodih zdravljenja v državah z različno dostopnostjo do zdravil. Tako so bolniki v Novi Zelandiji, kjer je bila dostopnost do zdravil

s strani plačnika omejena, imeli višjo stopnjo nevrološke prizadetosti in so poročali o slabši kvaliteti življenja v primerjavi z bolniki, ki so živeli v Avstraliji, kjer je bila dostopnost do zdravil lažja (38).

Podobno so opažali tudi na Švedskem, kjer so v primerjavi z Dansko beležili boljše izide zdravljenja. Na Švedskem so smernice namreč pogosto priporočale zdravljenje RRMS z rituksimabom, ki ga lahko uvrščamo med visoko učinkovita zdravila, medtem ko so smernice na Danskem predvidevale pričetek zdravljenja RRMS s teriflunomidom, ki je zmerno učinkovito zdravilo (39).

## **MENJAVE ZDRAVIL SO ZELO POGOSTE IN TVEGANE**

Podatki velike raziskave petih kliničnih registrov, ki je vključevala 269.822 epizod zdravljenj bolnikov z MS (pretežno z zmerno učinkovitimi zdravili – interferoni  $\beta$  in glatiramer acetatom, v analizo pa so bile vključene tudi epizode zdravljenja z natalizumabom, rituksimabom, fingolimodom in alemtuzumabom) kažejo, da je bilo ob povprečnem trajanju epizode zdravljenja 2,3 leta prekinjenih 68,2 % vseh epizod zdravljenja. Značilno pogosteje so bolniki prekinili zdravljenje z zmerno učinkovitimi zdravili. Od vseh prekinitev zdravljenja jih je 86,6 % prešlo na drugo zdravljenje, kar pomeni, da v dveh letih približno 60 % bolnikov zamenja zdravljenje. Najpogostejši razlog za prekinitev je bila neučinkovitost zdravila (40).

Ob prekinitvah oz. menjavah zdravljenja se med drugim pojavljajo številna vprašanja, kot so aditivno delovanje zaporednih zdravil, obdobja brez zdravil in posledično povečano tveganje za poslabšanje bolezni. Ob zdravljenju z nekaterimi zmerno učinkovitimi zdravili lahko bolniki razvijejo

dolgotrajnejše neželene učinke, kot je npr. limfopenija, ki lahko še dolgo po prekinitvi zdravljenja preprečujejo uvedbo naslednjega visoko učinkovitega zdravila.

## **ZAKLJUČEK**

Zdravljenje MS je s številnimi možnostmi zdravljenja postalo zapleteno. Nova spoznanja pričajo o tem, da dolgoročno ne poznamo t. i. benigne MS, hkrati pa ne uspemo ustrezno napovedati poteka ob pričetku bolezni. Dodatno s trenutno uporabljanimi orodji v vsakdanji klinični praksi zajamemo le del informacij o obsežnosti patološkega procesa, zato je tako napovedovanje poteka bolezni kot spremljanje poteka in učinkovitosti zdravljenja omejeno.

Hkrati imamo na voljo sodobna zelo usmerjena in zelo učinkovita zdravila, ki imajo ugodne dolgoročne varnostne profile, s katerimi lahko učinkovito zaviramo bolezen in uspešno vodimo bolnike tudi v posebnih okoliščinah, kot je npr. načrtovanje družine.

Podatki kažejo, da z zgodnjim oziroma takojšnjim visoko učinkovitim zdravljenjem pomembno izboljšamo dolgoročno prognozo bolezni, bolnike pa s tem v bistveno manjši meri izpostavljammo tudi tveganjem ob menjavah zdravil. Hkrati vemo, da bo večina bolnikov v letih po uvedbi zmerno učinkovitih zdravil potrebovala stopnjevanje zdravljenja.

Ob zadostnem naboru visoko učinkovitih zdravil z ugodnim varnostnim profilom, ki nam omogoča, da se lahko ob želji po visoko učinkovitem zdravljenju izognemo nekaterim visoko učinkovitim zdravilom, ki imajo nekatere resne varnostne pomisleke, danes ni prav nobenega razloga, da vseh bolnikov ob začetku RRMS ne pričnemo zdraviti z visoko učinkovitimi zdravili.

**LITERATURA**

1. Charcot J. Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz Hop (Paris)*. 1868; 41: 6–8, 66, 554–5.
2. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (5): 281–8. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70071-5
3. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017; 389 (10076): 1347–56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32388-1
4. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain*. 2006; 129 (Pt 3): 606–16. doi: 10.1093/brain/awl007
5. Correale J, Ysraaelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: Does it exist?. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12 (5): 601–9. doi: 10.1007/s11910-012-0292-5
6. Bogaardt H, Golan D, Barrera MA, et al. Cognitive impairment, fatigue and depression in multiple sclerosis: Is there a difference between benign and non-benign MS? *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 73: 104630. doi: 10.1016/j.msard.2023.104630
7. Espiritu A, Oh J. Prognostic Factors in Multiple sclerosis. *Practical neurology*. 2022; February 2022:44–5.
8. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, et al. Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14 (6): 799–803. doi: 10.1177/1352458508089361
9. Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram. *Mult Scler*. 2019; 25 (8): 1102–1112. doi: 10.1177/1352458518783667
10. Rio J, Castillo J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon  $\beta$  in MS. *Mult Scler*. 2009; 15 (7): 848–53. doi: 10.1177/1352458509104591
11. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2018; 17 (2): 133–142. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30469-6
12. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, et al. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther*. 2023; 12 (6): 1909–35. doi: 10.1007/s40120-023-00549-7
13. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' – is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2018; 25 (9): e1107–e1101. doi: 10.1111/ene.13669
14. Wattjes MP, Rovira A, 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. doi: 10.1038/nrneuro.2015.157
15. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (9): 1132–40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
16. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo A, et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (2): 151–60. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4655
17. Simon B, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2010; 20 (7): 1675–83. doi: 10.1007/s00330-009-1705-y
18. Ng TH, Sowman PF, Brock J, et al. Neuromagnetic imaging reveals timing of volitional and anticipatory motor control in bimanual load lifting. *Behav Brain Res*. 2013; 15: 247: 182–92. doi: 10.1016/j.bbr.2013.03.020
19. Preziosa P, Storelli L, Meani A, et al. Effects of fingolimod and natalizumab on brain T1-/T2-weighted and magnetization transfer ratios: A 2-year study. *Neurotherapeutics*. 2021; 18 (2): 878–8. doi: 10.1007/s13311-020-00997-1
20. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016; 80 (4): 499–510. doi: 10.1002/ana.24747
21. Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, et al. Effect of disease-modifying therapy on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis over 15 years. *Neurology*. 2021; 96 (5): e783–97. doi: 10.1212/WNL.0000000000011242
22. Jakimovski D, Kavak KS, Coyle PK, et al. Disease-modifying treatment, long-term outcomes and transition to progressive multiple sclerosis: Data based on the New York State MS Consortium. *J Neurol*. 2024; 271 (2): 711–22. doi: 10.1007/s00415-023-12099-x

23. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 402–15. doi: 10.1056/NEJMoa0907839
24. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380 (9856): 1819–28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3
25. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3) :221–34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277
26. Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2022; 387 (8): 704–14. doi: 10.1056/NEJMoa2201904
27. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2020; 383 (6): 546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (5): 558–67. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405
29. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: The CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011; 17 (5): 578–93. doi: 10.1177/1352458510391344
30. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91 (6): 660–8. doi: 10.1136/jnnp-2019-322326
31. Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Mult Scler.* 2023; 29 (11–12): 1452–64. doi: 10.1177/13524585231195346
32. Clavelou P, Castelnovo G, Pourcher V, et al. Expert narrative review of the safety of cladribine tablets for the management of relapsing multiple sclerosis. *Neurol Ther.* 2023; 12 (5): 1457–76. doi: 10.1007/s40120-023-00496-3
33. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-term treatment with ocrelizumab in patients with early-stage relapsing MS: Nine-year data from the OPERA studies open-label extension. *Neurology.* 2025; 104 (4): e210142. doi: 10.1212/WNL.0000000000210142
34. Tugemann B, Berger JR. Improving risk-stratification of natalizumab-associated PML. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8 (3): 696–703. doi: 10.1002/acn3.51130
35. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Lancet.* 2003; 361 (9357): 545–52. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12512-3
36. He A, Merkell B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: A retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (4): 307–16. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3
37. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA.* 2019; 321 (2): 175–87. doi: 10.1001/jama.2018.20588
38. Clafin SB, Campbell JA, Mason DF, et al. The effect of national disease-modifying therapy subsidy policy on long-term disability outcomes in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022; 28 (5): 831–41. doi: 10.1177/13524585211035948
39. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (10): 1197–204. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738
40. Hillert J, Magyari M, Soelberg Sorensen P, et al. Treatment switching and discontinuation over 20 years in the big multiple sclerosis data network. *Front Neurol.* 2021; 12: 647811. doi: 10.3389/fneur.2021.647811



Sanja Karakatič<sup>1</sup>

## Vloga optične koherenčne tomografije pri obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo – iz raziskav v prakso

### *The Role of Optic Coherence Tomography in the Management of Patients with Multiple Sclerosis – From Research to Practice*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: optična koherenčna tomografija, mrežnica, demielinizacija, nevrodegeneracija

Nevrodegeneracija predstavlja najpomembnejšo gonilno silo invalidnosti pri multipli sklerozi. Optična koherenčna tomografija s prikazom plasti mrežnice omogoča neposreden vpogled v propadanje nevronov v osrednjem živčevju. Mrežnica predstavlja embrionalni podaljšek osrednjega živčevja in s tem okno v patološke procese, ki se v njem odvijajo. V sklopu multiple skleroze mrežnica atrofira tako primarno kot tudi sekundarno, kot posledica transsinaptičnega prenosa nevrodegeneracije od distalno okvarjenih nevronov v demielinizacionih lezijah do mrežnice. Degeneracija plasti ganglijskih celic in peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken je prisotna že v predkliničnih in predstopenjskih fazah multiple skleroze, torej radiološko izoliranem sindromu in klinično izoliranem sindromu, kar dokazuje, da je nevrodegenerativna komponenta izražena že od začetka bolezni. Prisotna je tudi pri vseh bolnikih s potrjeno diagnozo multiple skleroze, še posebej na strani očesa, ki ga je v preteklosti prizadelo vnetje optičnega živca (optični nevritis). Stopnja izhodiščne atrofije peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken in plasti ganglijskih celic je povezana s slabšimi kliničnimi in parakliničnimi izvidi: pri bolnikih hitreje in v večji meri napredujeta funkcionalna prizadetost po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti in kognitivni upad, bolniki imajo večje breme akutnih demielinizacionih lezij, izrazitejšo atrofijo možganov in slabši odgovor na zdravljenje. Degeneracija plasti ganglijskih celic je zaradi svoje nereaktivnosti boljši označevalec nevrodegeneracije kot degeneracija peripapilarne plasti živčnih vlaken mrežnice, ki je v akutni fazi optičnega nevritisa podvržena izraziti oteklini, na dolgi rok pa brazgotinjenju, zaradi česar je meritev njene debeline lahko popačena. Prednosti optične koherenčne tomografije pred drugimi oblikami spremljanja nevrodegeneracije so njena neinvazivnost, cenovna dostopnost, ponovljivost, hitra izvedba in možnost opazovanja struktur osrednjega živčevja *in vivo*. V primerjavi z magnetno resonanco, ki ji je na tem področju najbolj konkurenčna, ima optična koherenčna tomografija tisočkrat višjo ločljivost. Posledično je primernejša za proučevanje nevrodegeneracije v najzgodnejših fazah bolezni, ko je magnetna resonanca še neobčutljiva. Optična koherenčna tomografija obeta vpogled v kompleksne procese nevrodegeneracije in razkritje novih spoznanj, ki bodo predstavljala dobro odskočno desko za razvoj nove generacije zdravil, ki bodo kljubovala propadanju nevronov ali celo prispevala k njihovi obnovi.

<sup>1</sup> Sanja Karakatič, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

## ABSTRACT

KEY WORDS: optic coherence tomography, retina, demyelination, neurodegeneration

Neurodegeneration is the most important driving force of disability in multiple sclerosis. Optical coherence tomography with retinal layer imaging provides direct insight into neuronal degeneration in the central nervous system. The retina is an embryonic extension of the central nervous system and thus serves as a window into the pathological processes occurring within it. In multiple sclerosis, the retina undergoes both primary and secondary atrophy – the latter as a result of transsynaptic degeneration transmission from distally damaged neurons at the site of demyelinating lesions. Atrophy of the peripapillary retinal nerve fiber layer and the ganglion cell layer is already present in the preclinical and prodromal stages of multiple sclerosis (radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome), which confirms the presence of the neurodegenerative component from the onset of the disease. It is also present in all patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis, particularly in the eye that was previously affected by optic nerve inflammation (optic neuritis). The degree of baseline atrophy of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer is associated with worse clinical and paraclinical findings: patients experience faster and more significant functional impairment according to the Expanded Disability Status Scale, a more pronounced cognitive decline, a greater burden of acute (new and active) demyelinating and chronic neurodegenerative lesions, more pronounced brain atrophy, and poorer response to treatment. The ganglion cell layer is a better marker of neurodegeneration than the peripapillary retinal nerve fiber layer due to its inertness, while the peripapillary retinal nerve fiber layer is subject to significant swelling in the acute phase of optic neuritis, and astroglial scarring in the long term, which can distort its thickness measurement. The advantages of optical coherence tomography over other forms of neurodegeneration monitoring include its non-invasiveness, cost-effectiveness, repeatability, rapid execution, and the ability to observe structures of the central nervous system *in vivo*. Compared to magnetic resonance imaging, which is its main competitor in this field, optical coherence tomography provides a thousandfold better resolution, making it suitable for studying neurodegeneration in the earliest stages of the disease, when magnetic resonance imaging is insensitive. Optical coherence tomography holds the potential for insight into complex neurodegenerative processes, which may, in the future, serve as a springboard for the development of a new generation of drugs that can counteract neuronal degeneration or even contribute to their regeneration.

## UVOD

Multipla skleroza (MS) obsega dva temeljna patofiziološka procesa: vnetje in nevrodegeneracijo (propad teles nevronov in njihovih aksonov). Medtem ko v zadnjih letih prihaja do pomembnega prevrata pri razumevanju vnetne komponente bolezni, pa njeno nevrodegenerativno ozadje ostaja uganka. Nevrodegeneracija je bila vse do

razvoja imunomodulatornih zdravil (IMZ) pomembno podcenjena. Izkazalo pa se je, da bolezen kljub dolgoletnemu visoko učinkovitemu zdravljenju, s katerim smo skoraj v celoti zatrli njeno vnetno aktivnost, nezadržno napreduje. S tem je prišlo do demaskiranja osrednje vloge nevrodegeneracije pri napredovanju invalidnosti bolnikov z (MS). Zaenkrat ne poznamo učin-

kovitega zdravljenja, s katerim bi lahko neposredno zamejili propad nevronov. Eden glavnih razlogov za to je pomanjkanje zanesljivih označevalcev nevrodegeneracije, ki bi omogočali natančen vpogled v omejen proces in s tem izhodišče za njegovo razumevanje in razvoj nove generacije zdravil z zaščitnim in obnovitvenim učinkom za osrednje živčevje (OŽ). Nekatere od oblik proučevanja nevrodegeneracije predstavljajo MR z volumetrijo, merjenje serumskih nevofilamentov in testi kognitivnih funkcij. Ker nobeden izmed naštetih pristopov sam po sebi ni dovolj natančen, je iskanje zanesljivejših biooznačevalcev nevrodegeneracije izjemnega pomena. Eno izmed poti predstavlja tudi meritev debeline mrežničnih plasti, in sicer plasti ganglijskih celic in njihovih aksonov z optično koherentno tomografijo (OCT) (1).

## NAČIN DELOVANJA OPTIČNE KOHERENČNE TOMOGRAFIJE

OCT predstavlja neinvazivno slikovno diagnostično metodo, ki omogoča tridimenzionalen prikaz plasti mrežnice. Sliko generira na osnovi odbojev infrardeče svetlobe (laserja). Omogoča prikaz mikronskih struktur, zaradi česar je dobljena slika tisočkrat višje ločljivosti kot pri MR, kjer je najmanjša opazovana enota milimeter. Dobljena slika je tako primerljiva histološkemu rezu mrežnice. Predstavlja veliko natančnejšo obliko proučevanja nevrodegeneracije v najzgodnejših fazah MS, ko je z MR še ni mogoče zaznati. Njene prednosti so tudi izjemno hiter zajem slike, ki traja le nekaj minut, neinvazivnost, varnost, ponovljivost in predvsem dostopnost zaradi nižje cene in dobre uveljavljenosti v rutinski oftalmološki praksi (1).

## ZGRADBA MREŽNICE

Mrežnica izvira iz iste embrionalne zasnove kot možgani in hrbetnjača. Posledično predstavlja strukturni in funkcijski podaljšek OŽ in bolezenskih procesov, ki se v njem odvi-

jajo. Za namene proučevanja nevrodegeneracije sta zanimivi predvsem že omenjeni plasti, torej plast ganglijskih celic (angl. *ganglion cell layer*, GCL) in njihovih aksonov, peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken (angl. *peripapillary retinal nerve fiber layer*, pRNFL), ki so v celotnem poteku do združitve v vidni živec na mestu papile nemielinizirani. Z mielinom se obdajo šele, ko izstopijo iz očesa kot drugi možganski živec. Zaradi odsotnosti mielina in mikroglije ter očesne transparence predstavlja mrežnica edini dostopen *in vivo* model za proučevanje struktur OŽ in s tem nevrodegeneracije.

Debelino GCL merimo v regiji makule, ki predstavlja mesto najostrejšega vida in s tem največje gostote omenjenih celic, debelino pRNFL pa okrog papile, kjer pride do konvergence vseh aksonov mrežnice in njihove združitve v vidni živec. Tanjšanje plasti GCL odraža stopnjo degeneracije teles nevronov, pRNFL pa njihovih aksonov (1).

## MEHANIZMI DEGENERACIJE PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNIH MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN

Degeneracija mrežnice je lahko primarna ali sekundarna. Slednja nastopi kot posledica t. i. transsinaptične nevrodegeneracije. Pri poškodbi nevronov in aksonov na mestu demielinizacijskih lezij pride do prenosa nastale okvare na druge, sprva neokrnjene distalne nevrone, ki so z okvarjenimi sinaptično povezani. Prenos okvare je dvosmeren in poteka tako anterogradno kot tudi retrogradno glede na izvorno lezijo. Zaradi močne medsebojne povezanosti vseh delov OŽ pride tudi do zajema kontralateralne možganske poloble. Na ta način sprva lokalni nevrodegenerativni procesi preko mehanizma transsinaptične nevrodegeneracije postanejo globalni. To pomeni, da lahko lezija v katerem koli delu OŽ, še posebej vzdolž vidne poti, povzroči degeneracijo mrežnice (4).

## **KLINIČNI POMEN SPREMLJANJA DEBELINE PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNE PLASTI MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN**

Prva raziskava, ki je pokazala, da pri bolnikih z MS prihaja do atrofije pRNFL, je bila raziskava Parisija in sodelavcev (1999). Ugotovili so, da je stopnja atrofije pRNFL pri bolnikih z MS višja kot pri splošni populaciji. Še posebej je izražena pri bolnikih po prebolelem vnetju očesnega živca (optični nevritis, ON) na strani prizadetega očesa. Na osnovi medočesnih razlik v debelini plasti pRNFL in GCL je na strani pomembnejše atrofije tudi pri bolnikih brez jasne zgodovine klinično manifestnega ON mogoče ugotoviti, ali gre za stanje po subkliničnem ON (2). Novejše raziskave pa so osvetlile predvsem vlogo merjenja debeline GCL, ki se je izkazal za merodajnejšega označevalca neurodegeneracije kot pRNFL. Prednosti GCL v primerjavi s pRNFL so predvsem, da je v fazi akutnega ON manj podvržen oteklini, dolgoročno pa tudi v manjši meri astrogliozii, ki lahko pri pRNFL pomembno motita meritev njegove debeline (3).

## **Spremembe plasti ganglijskih celic in peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken pri optičnem nevritisu**

Akutni ON je ena najpogostejših zgodnjih manifestacij MS. Prizadene vsaj 50 % bolnikov z MS in je prva manifestacija bolezni v 15–20 % primerih. Posmrtna analiza kažejo, da je optični živec prizadet kar v 94–99 % primerov – tudi pri tistih, ki niso utrpeli klinično manifestne epizode. Demielinizacija aksona optičnega živca vodi v njegovo sekundarno degeneracijo, ki se prenese tudi retrogradno (na ganglijske celice in njihove aksone) in anterogradno (vse do vidne skorje). Preko mehanizma transinaptične degeneracije je po ON lahko prizadeta celotna vidna pot (od mrežnice do vidne skorje) (5).

V prvih treh mesecih po ON se pRNFL zaradi vnetnega edema odebeli, zato v tem času ocena njegove debeline ni merodajna. Po obdobju treh do šestih mesecev sledi atrofija, ki odraža stopnjo aksonske degeneracije. Plast GCL pa akutnim edematoznim spremembam ni podvržena, zato se njeno stanjšanje izrazi že v prvih dveh mesecih, najpogosteje že v prvih petih tednih po ON. Posledično predstavlja primernejšega označevalca zgodnje neurodegeneracije kot pRNFL (2, 3).

## **RAZLIKE MED PREDSTOPNJAMI IN FENOTIPI MULTIPLE SKLEROZE** **Radiološko izoliran sindrom in klinično izoliran sindrom**

Čimprejšnje zdravljenje je izjemnega pomena za izboljšanje dolgoročnih kliničnih izidov in zmanjšanje bremena bolezni. Veliko pozornosti se namenja iskanju biooznačevalcev, na osnovi katerih bi lahko diagnozo MS postavili tudi v najbolj dvoumnih primerih, kot sta radiološko izoliran sindrom (RIS) in klinično izoliran sindrom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) kot predstopnji MS. Eno izmed poti predstavljata tudi merjenje debeline pRNFL in GCL (6).

Raziskave kažejo, da sta omenjeni plasti stanjšani tako pri bolnikih z RIS kot tudi s CIS, kar nakazuje na prisotnost neuroaksonske degeneracije že od zgodnjega začetka bolezni oz. celo njene predklinične faze. Debelini pRNFL in GCL pri bolnikih z RIS in CIS sta primerljivi, hkrati pa tanjši kot pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS). Tveganje za prehod iz CIS v klinično definitivno obliko MS je veliko večje pri tistih, ki imajo pomembno stanjšane plasti pRNFL in GCL – tudi neodvisno od ON (7).

Pri spremljanju bolnikov z RIS in njihovi primerjavi z zdravo kontrolno skupino so v raziskavi Aly in sodelavci izračunali debelino retinalnih parametrov, ki je z veliko zanesljivostjo in senzitivnostjo napovedovala prehod v MS. Pri bolnikih z RIS, pri

katerih so bile vrednosti debeline pRNFL in GCL znotraj referenčnih, do prehoda v MS ni prišlo (6). Omenjene ugotovitve obetajo možnost postavitve diagnoze MS pri bolnikih že v fazi RIS ali CIS.

### **Recidivno-remitentna multipla skleroza v primerjavi z napredujočimi oblikami multiple skleroze**

V raziskavi so Kleiter in sodelavci pokazali, da sta debelini pRNFL in GCL pri napredujočih oblikah bolezni tanjši kot pri RRMS. To so potrdili tudi Sotirchos in sodelavci, ki so ugotovili, da se pri bolnikih z napredujočo obliko MS, torej s primarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) in sekundarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), plasti pRNFL in GCL tanjšata veliko hitreje kot pri bolnikih z RRMS. Raziskava Guerrierija in sodelavcev je pokazala, da je pri SPMS plast pRNFL še tanjša kot pri PPMS, kar kaže na večjo prizadetost vidnega sistema pri SPMS kot PPMS (6).

Prav tako tanjše plasti pRNFL in GCL z večjo verjetnostjo napovedujeta prehod iz RRMS v napredujočo fazo bolezni, kar odraža tudi njuna že omenjena povezava z napredovanjem funkcionalne prizadetosti, kognitivnega upada in radiološkimi ter serumskimi markerji nevrodegeneracije. Raziskave kažejo tudi, da daljše kot je trajanje bolezni, tanjši sta plasti pRNFL in GCL (3).

### **POVEZAVA MED ATROFIJO PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNE PLASTI MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN TER KLINIČNIMI IN PARAKLINIČNIMI OZNAČEVALCI MULTIPLE SKLEROZE**

Atrofija GCL in pRNFL je, glede na raziskave, jasno povezana z različnimi kliničnimi in parakliničnimi označevalci pri MS.

### **Telesna in kognitivna prizadetost**

V raziskavi Bsteha in sodelavcev je bila proučena povezava med spremembo debeline pRNFL in GCL skozi čas in napredovanjem nevrološke prizadetosti pri bolnikih z MS, zdravljenih z imunomodulatornimi zdravili (IMZ). Nevrološka prizadetost je bila definirana kot kombinacija napredovanja telesne prizadetosti po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) in/ali poslabšanje kognitivne funkcije glede na oceno po preizkusu modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test, SDMT). Napredovanje telesne prizadetosti je bilo definirano kot porast ocene po EDSS za  $\geq 1,5$  točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 0,  $\geq 1,0$  točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 1,0–5,5 in  $\geq 0,5$  točk pri bolnikih z izhodiščno oceno  $> 5,5$ . Kognitivni upad je bil definiran kot absolutna izguba  $\geq 4$  točk po SDMT ali relativen upad ocene glede na izhodiščno za  $\geq 10\%$ . Sprememba ocene po EDSS in SDMT je morala ostati prisotna vsaj šest mesecev. Ugotovljeno je bilo, da tanjšanje debeline GCL z največjo občutljivostjo in specifičnostjo napoveduje poslabšanje telesne in kognitivne prizadetosti in s tem neuspeh IMZ.

Stanjšanje GCL  $> 0,5 \mu\text{m}/\text{leto}$  po 24 mesecih z 81-% občutljivostjo in 91-% specifičnostjo napoveduje neuspeh zdravljenja, upad debeline GCL  $> 0,5 \mu\text{m}/\text{leto}$  po 12 mesecih pa z 78-% občutljivostjo in 85-% specifičnostjo. Sprememba debeline pRNFL po 12 mesecih ni imela napovedne vrednosti, po 24 mesecih pa je sprememba debeline  $\geq 2 \mu\text{m}/\text{leto}$  z občutljivostjo 69% in specifičnostjo 69% napovedovala neuspeh IMZ (8).

Obratno povezavo med debelino GCL in oceno po EDSS so ugotovili tudi v raziskavah Britze in sodelavcev: večje kot je bilo napredovanje prizadetosti po EDSS, izdatnejša je bila atrofija mrežničnih plasti (3). V raziskavi Martinez Lapiscina in sodelavcev so

pokazali, da izhodiščna atrofija pRNFL z veliko zanesljivostjo napoveduje poslabšanje EDSS v naslednjih petih letih (9).

Povezavo med kognitivno funkcijo in debelino mrežničnih plasti so ugotovili tudi v raziskavi Esmaela in sodelavcev, ki je pokazala, da se bolniki z večjo atrofijo GCL in pRNFL slabše odrežejo na Montrealski lestvici kognitivnih sposobnosti (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (10).

### **Magnetnoresonančni parametri**

Na podlagi debeline pRNFL in GCL je možno sklepati tudi o radiološki aktivnosti boleznih, tako akutnih kot tudi kroničnih. Tanjše plasti so povezane z večjim bremenom hiperintenzivnih lezij na T2-poudarjeni sekvenci, zlasti v področju optičnih radiacij, kar se ujema s hipotezo transsinaptičnega prenosa neuroaksonske degeneracije, ki se po vidni poti od mesta primarne okvare prenese do mrežnice. Tanjša plast GCL je povezana tudi z večjim številom s kontrastom obarvanih lezij na T1-poudarjeni sekvenci. Za pRNFL ta povezava zaenkrat ni bila jasno opredeljena (12).

Z volumetričnimi preiskavami je bilo ugotovljeno, da debelini GCL in pRNFL korelirata z atrofijo bele, še izraziteje pa sive možganovine. Izmed njiju je GCL jasneje povezana z atrofijo sive možganovine – tanjša kot je GCL, izdatnejša in hitrejša je atrofija možganov, talamusa in preostale sive možganovine (12).

Enega zanesljivejših označevalcev neurodegeneracije in težjega poteka bolezni pri MS predstavljajo t. i. paramagnetne robne lezije (angl. *paramagnetic rim lesions*, PRL). Raziskava Krajncina in sodelavcev je pokazala močno povezavo med debelino pRNFL in GCL ter številom PRL, kar dodatno potrjuje, da so te zanesljiv odraz neurodegeneracije (11).

Pri zdravi populaciji med debelino plasti pRNFL in GCL ter MR parametri ni bilo ugotovljene povezave, kar pomeni, da mrežnični parametri niso odvisni od starostno

pogojene neurodegeneracije, ki prizadene celotno populacijo, in so zato dober odraz neurodegeneracije kot posledice patoloških procesov. Izpostaviti velja tudi, da je mrežnica intaktna pri tistih bolnikih, pri katerih gre za prisotnost nekaj nespecifičnih na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenzivnih lezij v možganih, ki so zelo pogosta najdba na MR. To pomeni, da te manj verjetno kot »prave« demielinizacijske lezije netipično neurodegenerativne procese v OŽ (11).

### **Serumski neurofilamenti**

V raziskavah Sotirchosa in sodelavcev in Tavazzi in sodelavcev so proučili povezavo med OCT parametri in serumskimi neurofilamenti, ki predstavljajo razgradne produkte propadlih nevronov v OŽ. Ugotovili so, da je izhodiščna debelina pRNFL in GCL tanjša pri tistih bolnikih z MS, ki imajo že na začetku povišane vrednosti serumskih neurofilamentov. Pri teh bolnikih je bila stopnja stanjševanja plasti mrežnice skozi čas tudi veliko večja in hitrejša kot pri tistih, pri katerih so bile vrednosti serumskih neurofilamentov v referenčnem območju (13). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavi Bsteha in sodelavcev, v kateri so ugotovili obratno povezavo med vrednostmi serumskih neurofilamentov in letno izgubo debeline pRNFL (14).

### **POVEZAVA MED IMUNOMODULATORNIMI ZDRAVILI IN STOPNJO ATROFIJE MREŽNIČNIH PARAMETROV**

Potentnejše kot je imunomodulatorno zdravljenje, bolj zavirna je vnetna komponenta bolezni, preko katere posredno preprečujemo tudi sekundarno neuroaksonsko degeneracijo in z njo povezano napredovanje invalidnosti. Ob odsotnosti zagonov in radiološke aktivnosti (novih in s kontrastom obarvanih lezij) vemo, da je vnetje z IMZ dobro zamejeno. O neuroprotektivnem učinku zdravil pa je zaenkrat znanega bolj malo. Raziskave kažejo, da je stopnja atro-

fije pRFNL in GCL pri potentnejšem zdravljenju manjša kot pri manj učinkovitih zdravljenjih. V raziskavi You in sodelavcev so pokazali, da je izguba debeline mrežničnih plasti večja pri bolnikih, zdravljenih z nizko učinkovitimi zdravili, kot sta interferon  $\beta$  in glatiramer acetat, kot pri bolnikih na visoko potentnem zdravljenju z zdravili, kot so fingolimod, dimetilfumarat, natalizumab, alemtuzumab, rituksimab in okrelizumab. Primerjalno je med zdravili do največje izgube debeline omenjenih plasti prišlo pri bolnikih, zdravljenih z interferonom  $\beta$ . V raziskavi Zivadinov in sodelavcev pa so pokazali, da je pri nezdravljenih bolnikih z MS tanjšanje pRNFL hitrejše kot pri tistih, ki so zdravljeni z glatiramer acetatom. To dodatno potrjuje, da imajo IMZ vsaj posreden nevroprotektiven učinek, ki je

najbolj izražen pri visoko učinkovitem zdravljenju (15).

## ZAKLJUČEK

OCT predstavlja enostavno, dostopno in zanesljivo obliko proučevanja nevrodegeneracije pri MS. Za razliko od drugih preiskovalnih metod omogoča zaznavo propada nevronov, še preden se bolezen razvije. Izhodiščni debelini pRNFL in GCL ter njuno spreminjanje skozi čas sta vir pomembnih informacij o pričakovanem poteku bolezni in odzivu na zdravljenje, zato OCT obeta bolj personalizirano obravnavo bolnikov z MS. Kot bolnikom in zdravnikom prijazna preiskava, ki dobro zrcali nevrodegenerativne procese v OŽ, predstavlja tudi dobro izhodišče za proučevanje zdravil z zaščitnim in obnovitvenim učinkom na nevrone.

**LITERATURA**

1. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. *Circulation*. 1996;93(6):1206–13. doi: 10.1161/01.cir.93.6.1206.
2. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Arch Neurol*. 1999;56(12):1532–6. PMID: 10509645.
3. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(9):1794–805. doi: 10.1007/s00415-017-8531-y. PMID: 28567539.
4. Murphy OC, Calabresi PA, Saidha S. Trans-synaptic degeneration as a mechanism of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2023 Dec;18(12):2682–4.
5. Qureshi SS, Frohman EM. Acute optic neuritis: a clinical paradigm for evaluation of neuroprotective and restorative strategies? *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):141–5. doi: 10.4103/1673-5374.165286. PMID: 26692855; PMCID: PMC4660751.
6. Aly L, Havla J, Lepennetier G, et al. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):2056–64. doi: 10.1111/ene.14416. PMID: 32589804.
7. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *J Neurol*. 2013;260(2):566–73. doi: 10.1007/s00415-012-6745-1. PMID: 22888431; PMCID: PMC3410317.
8. Bsteh G, Hegen H, Krajnc N, et al. Retinal layer thinning for monitoring disease-modifying treatment in relapsing multiple sclerosis: evidence for applying a rebaselining concept. *Mult Scler*. 2023;29(3):318–25. doi: 10.1177/13524585241267257. PMID: 39109593.
9. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):468–77. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5. PMID: 27011339.
10. Esmael A, Elsherif M, Abdelsalam M, et al. Retinal thickness as a potential biomarker of neurodegeneration and a predictor of early cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2020; 141(6):482–7. doi: 10.1080/01616412.2020.1761174. PMID: 32370626.
11. Krajnc N, Dal-Bianco A, Leutmezer F, et al. Association of paramagnetic rim lesions and retinal layer thickness in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023;29(6):811–8. doi: 10.1177/13524585221138486. PMID: 36537667.
12. Cagol A, Cerdá Fuertes N, Stoessel M, et al. Optical coherence tomography reflects clinically relevant gray matter damage in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2023;101(6):e606–14. doi: 10.1212/WNL.0000000000209269. PMID: 36625888; PMCID: PMC10025239.
13. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, et al. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e737. doi:10.1212/NXI.0000000000000737.
14. Bsteh G, Berek K, Hegen H, et al. Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(12):1530–8. doi:10.1177/1352458519882279.
15. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, et al. Retinal layer thinning predicts treatment failure in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2037–45.

Sonja Ferčec<sup>1</sup>

# Celostno spremljanje in podpora bolnikom z multiplo sklerozo

## *Comprehensive Monitoring and Support for Patients with Multiple Sclerosis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, celostna obravnava, medicinska sestra, podpora bolnikom

Celostno spremljanje in podpora bolnikom z multiplo sklerozo sta ključnega pomena za zagotavljanje učinkovite obravnave, ki presega zgolj zdravljenje simptomov in se osredotoča na celovito podporo bolnikom na vseh področjih njihovega življenja. Prispevek obravnava pomen celostne obravnave bolnikov z multiplo sklerozo, pri kateri ima vsak član multidisciplinarnega tima posebno vlogo, s poudarkom na vlogi medicinske sestre kot ključnega stika za bolnike. Prikazani so tudi specifični pristopi, kot so spremljanje funkcionalnih testov, tehnična priprava na zdravljenje in informiranje bolnikov. Posebej je izpostavljena celostna obravnava v Sloveniji, kjer s sodobnimi diagnostičnimi in terapevtskimi metodami ter individualiziranim pristopom stremimo k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov in ohranjanju njihove samostojnosti. Prispevek poudarja pomen koordinirane, kontinuirane in strokovno podprte obravnave, ki se prilagaja potrebam bolnikov z multiplo sklerozo.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, comprehensive care, nurse, patient support

Comprehensive monitoring and support for patients with multiple sclerosis are crucial for providing effective care that goes beyond symptom management and focuses on holistic support in all aspects of their lives. This article discusses the importance of comprehensive care for patients with multiple sclerosis, emphasizing the role of each member of the multidisciplinary team, with a particular focus on the nurse as the key point of contact for patients. Specific approaches, such as functional test monitoring, technical preparation for treatment, and patient education, are presented. Special attention is given to the comprehensive care provided in Slovenia, where modern diagnostic and therapeutic methods, along with an individualized approach, aim to improve patients' quality of life and maintain their independence. The article highlights the importance of coordinated, continuous, and expertly supported care tailored to the needs of patients with multiple sclerosis.

<sup>1</sup> Sonja Ferčec, dipl. m. s., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; sonja.kostanjevec@gmail.com

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična bolezen osrednjega živčevja, ki močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Zaradi svoje nepredvidljive narave in širokega spektra simptomov zahteva celostni pristop, ki presega zgolj medicinsko obravnavo. Ključni vidiki varne in učinkovite oskrbe vključujejo stalno spremljanje bolnikov, multidisciplinarno podporo, prilagoditve življenjskega sloga ter dostop do ustreznih informacij in psihosocialne pomoči. V prispevku bomo predstavili pomen celostnega spremljanja bolnikov z MS ter vlogo zdravstvenega tima pri zagotavljanju kakovostne in varne oskrbe.

## CELOSTNO SPREMLJANJE KOT DEL CELOSTNE OBRAVNAVE

Celostna obravnava in spremljanje bolnika sta tesno povezana procesa, ki se med seboj prepletata in dopolnjujeta v prizadevanju za zagotavljanje najboljše možne oskrbe. Celostna obravnava vključuje vse determinante bolnikovega zdravja – telesno, psihološko, socialno in duhovno – ter se osredotoča na individualiziran pristop k diagnozi, zdravljenju, rehabilitaciji in podpori (1). Pri tem multidisciplinarni tim zagotavlja celovito načrtovanje in izvajanje oskrbe, ki je prilagojena tako akutnim kot kroničnim potrebam bolnika.

Celostno spremljanje predstavlja sestavni del celostne obravnave, saj omogoča kontinuirano ocenjevanje bolnikovega stanja in odziva na zdravljenje. Poudarek je na dolgoročnem pristopu, kar je še posebej pomembno pri kronični bolezni, kot je MS (1). Spremljanje vključuje redno preverjanje napredka, prepoznavanje morebitnih poslabšanj in prilagoditev načrta oskrbe glede na spreminjajoče se potrebe bolnika. Medicinske sestre imajo pri tem ključno vlogo, saj so pogosto v tesnem stiku z bolnikom ter njegovimi vsakodnevnimi izzivi in potrebami.

Oba koncepta sta osredotočena na bolnika in imata skupni cilj – izboljšanje kako-

vosti življenja ter obvladovanja bolezni. Celostna obravnava nudi širši okvir za oskrbo, medtem ko spremljanje zagotavlja njeno dolgoročno izvedbo in prilagodljivost. Sodelovanje v multidisciplinarnem timu, osredotočenost na potrebe bolnika ter kontinuirano spremljanje tako omogočajo boljšo koordinacijo oskrbe in spodbujajo optimalne zdravstvene izide.

## POMEN CELOSTNE OBRAVNAVE BOLNIKA Z MULTIPLO SKLEROZO

Celostna obravnava je ključnega pomena za bolnike z MS. Gre za kronično avtoimuno bolezen osrednjega živčevja, ki prizadene milijone ljudi po vsem svetu. Število obolelih se je od leta 2013, ko je bilo na svetu približno 2,3 milijona obolelih, povečalo na 2,9 milijona v letu 2023 (2). Število oseb z MS v Evropi se je od leta 2017 opazno povečalo in je skupaj presežilo 1 milijon (3). Za MS so značilni različni nevrološki simptomi, kot so težave z gibanjem, utrujenost, motnje vida in kognitivne težave. Bolezen pogosto vodi v postopno invalidnost, kar pomembno vpliva na posameznikovo kakovost življenja in sposobnost obvladovanja vsakodnevnih aktivnosti. Zaradi nepredvidljivega poteka bolezni in njenih zapletenih posledic MS predstavlja velik izziv tako za bolnike kot za zdravstvene delavce (4).

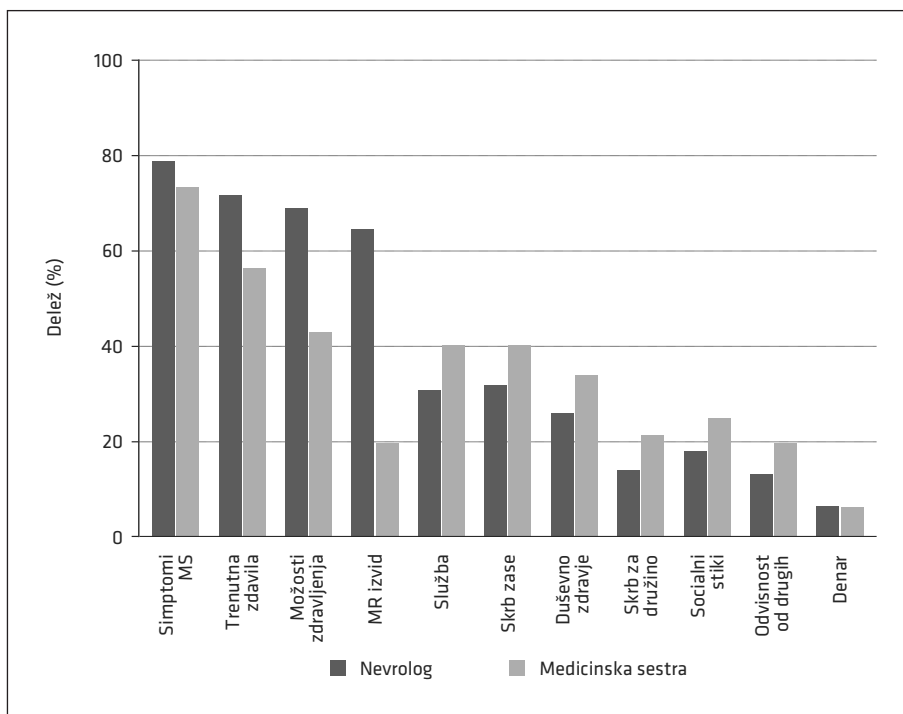
Celosten pristop, ki presega zgolj zdravljenje z zdravili in vključuje psihosocialno podporo, obvladovanje simptomov ter spodbujanje posameznikov k samostojnosti, je za bolnike z MS izrednega pomena. Med različnimi vidiki celostne oskrbe ima vloga medicinskih sester posebno mesto, saj ne zagotavljajo le tehnične podpore in spremljanja, temveč delujejo tudi kot pomemben vir informacij, čustvene podpore ter koordinacije oskrbe med različnimi strokovnjaki. To še posebej velja v času poslabšanj bolezni, ko sta potrebni hitra prilagoditev zdravljenja in intenzivnejša podpora (5).

Ker bolezen vpliva na vse determinante zdravja posameznika, ima vsak član multidisciplinarnega tima pomembno vlogo v celostni obravnavi. Le tako lahko obvladamo bolezen in vplivamo na izboljševanje kakovosti življenja bolnikov z MS, kar ostaja primarni cilj vsake obravnave.

## VLOGA MEDICINSKE SESTRE V OBRAVNAVI BOLNIKA Z MULTIPLO SKLEROZO

Vloga medicinske sestre v celostni obravnavi bolnika z MS je izjemno pomembna in vključuje številne vidike, ki se nanašajo na fizične, psihične, socialne in čustvene potrebe bolnika. Deluje kot osrednji člen v timu zdravstvenih strokovnjakov, v katerem skrbi za zagotavljanje kakovostne oskrbe, usklajevanje terapij ter nenehno spremljanje bolnikovega zdravstvenega stanja (6).

Skrb medicinske sestre se ne omejuje zgolj na trenutne potrebe, temveč vključuje dolgoročno spremljanje in prilagajanje oskrbe glede na spreminjajoče se stanje bolezni. Njena vloga temelji na zaupanju, odprti komunikaciji in empatiji, kar omogoča bolniku občutek varnosti in podpore pri soočanju z izzivi, ki jih prinaša življenje z boleznijo. Florio-Smith in sodelavci so v raziskavi med drugim ugotovili, da bolniki zaradi težav, povezanih z MS, večkrat kontaktirajo medicinsko sestro kot nevrologa. 40 % anketirancev bi se obrnilo na medicinsko sestro v primerjavi z le 3 % tistih, ki bi se obrnili na svojega nevrologa. 27 % anketirancev je navedlo občutek, da jim nevrolog ob posvetovanju ne more nameniti dovolj časa za razpravo o občutljivih temah ali temah, ki niso neposredno povezane z boleznijo. Z njimi se bolniki najpogosteje posvetujejo o svoji bolezni,



**Slika 1.** Teme, o katerih se bolniki pogovarjajo s člani tima (z nevrologom in medicinsko sestro) (7). MS – multipla skleroza.

medicinski sestri pa je zaupana ključna vloga pri celovitem usklajevanju oskrbe (7). Njihovo strokovno znanje in izkušnje ter neprekinjena dostopnost omogočajo bolnikom celostno obravnavo in podporo. Mynorsa in sodelavce je zanimalo, kaj bi bolniki naredili, če ne bi imeli dostopa do medicinske sestre. V ta namen so anketirali 1.254 bolnikov z MS. 39 % bolnikov je odgovorilo, da bi pogosteje obiskali osebne zdravnika, 19 % bi jih obiskalo nevrologa, 37 % bolnikov pa je navedlo, da bi se poskusili znati sami, kar dokazuje, da je medicinska sestra pomemben člen v multidisciplinarnem timu (8).

Celostna obravnava temelji na delovanju tima in ne posameznika, kar lahko razberemo z grafa na sliki 1, ki prikazuje teme pogovora oz. podatke, ki jih bolnik med obravnavo dobi od nevrologa in od medicinske sestre. Vidimo lahko, da je sodelovanje nevrologa in medicinske sestre še kako pomembno, saj bolniki nekatera vprašanja, vezana predvsem na zdravljenje in zdravljenje, pogosteje naslovijo na nevrologa, medtem ko informacije o psihosocialnih determinantah zdravja iščejo predvsem pri medicinskih sestrah (7).

V okviru celostne obravnave medicinska sestra izvaja različne negovalne posege. Za spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja opravlja različne laboratorijske preiskave. Za oceno funkcionalnosti posameznika izvaja specifične funkcionalne teste, kot so test hoje, test devetih zatičev in test kognitivnih funkcij. Za odkrivanje uroloških težav, kot so zastoj urina ali okužbe, izvaja meritve rezidualnega urina. Ključnega pomena je tudi ocena počutja, saj omogoča sledenje splošnemu duševnemu in čustvenemu stanju bolnika, s čimer lahko spremljamo morebitne simptome depresije, anksioznosti ali stresa. Odgovorna je tudi za tehnično pripravo posameznika na zdravljenje, kar vključuje pripravo na administracijo zdravil, infuzij, injekcij ali drugih medicinskih posegov. Zagotavlja, da

so vsi postopki izvedeni pravilno in varno, ter omogoča bolniku boljši nadzor nad zdravljenjem.

Zelo pomembno delo medicinske sestre predstavlja tudi informiranje bolnika in njegovih svojcev o bolezni, zdravljenju in potrebnih prilagoditvah življenjskega sloga, saj je opolnomočenje bolnika povezano z boljšim upoštevanjem navodil zdravljenja. Z empatičnim pristopom pomaga bolniku razumeti naravo bolezni in sprejeti potrebne spremembe, kar vključuje tudi svetovanje glede prehrane, telesne dejavnosti in obvladovanja stresa. Poleg tega medicinska sestra deluje kot zagovornica bolnikovih pravic ter spodbuja interdisciplinarno sodelovanje za doseg optimalnih rezultatov zdravljenja (6).

Medicinske sestre pomembno prispevajo k učinkovitejšemu delovanju zdravstvenih obravnav, zlasti na področju nevrologije. S prenosom znanja in veščin na manj specializirane strokovnjake, kot so družinski zdravniki, osebje socialnega varstva, druge medicinske sestre in terapevti, igrajo ključno vlogo pri izboljšanju kakovosti in dostopnosti oskrbe. S tem posredno pripomorejo k boljši obravnavi in izidom za osebe z MS (8). Ker je bolezen v družbi še vedno stigmatizirana, imajo medicinske sestre pomembno vlogo tudi pri izvajanju promocije in pri izobraževanju splošne populacije o njej. V ta namen se vključujejo v različna društva in organizacije.

## **CELOSTNA OBRAVNAVA IN SPREMLJANJE BOLNIKOV Z MULTIPLO SKLEROZO V SLOVENIJI: PRIMER KLINIKE ZA NEUROLOGIJO UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA MARIBOR**

Celostna obravnava bolnikov z MS v Sloveniji temelji na multidisciplinarnem pristopu, ki vključuje tesno sodelovanje med različnimi zdravstvenimi strokovnjaki. Cilj obravnave je zagotavljanje celovite podpore

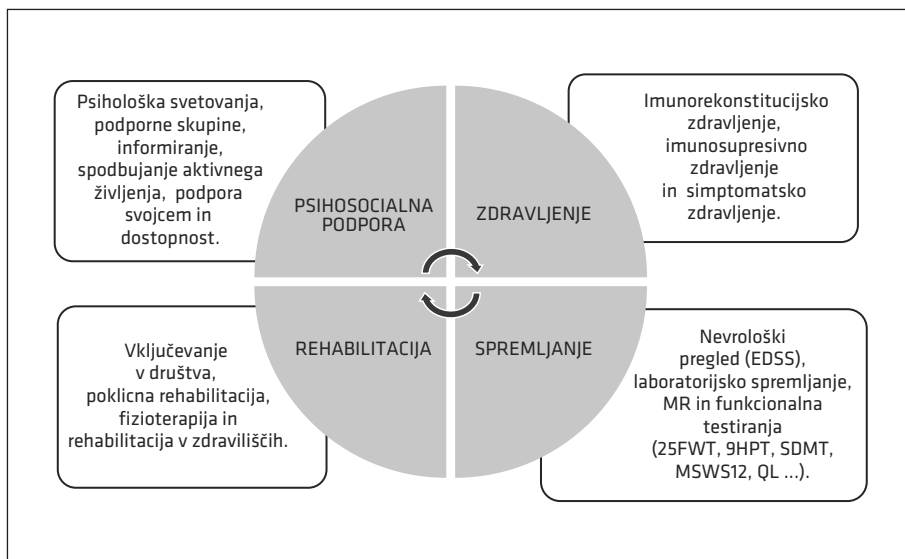
bolnikom z MS, ki vključuje zdravljenje, spremljanje bolezni, rehabilitacijo ter psihosocialno podporo (slika 1). Ob tem se poslužujemo naj sodobnejših diagnostičnih in terapevtskih metod, ki vključujejo tako farmakološke kot nefarmakološke strategije. Osrednjo vlogo pri tem imajo medicinske sestre, ki s svojim znanjem in izkušnjami predstavljajo ključni stik za bolnike.

V okviru celostne obravnave bolnika spodbujamo k samostojnosti in aktivnemu sodelovanju pri obvladovanju bolezni. Izobraževanje bolnikov o naravi bolezni, strategijah za obvladovanje simptomov in prilagoditvi življenjskega sloga je bistvenega pomena za krepitev njihove neodvisnosti in izboljšanje vsakodnevnega delovanja. Prepoznavanje in obravnava psiholoških izzivov, s katerimi se soočajo bolniki, kot so depresija, anksioznost ter občutki nemoči in pomanjkanje socialne podpore, je področje, ki ima velik vpliv na kakovost življenja posameznika. Klinika za

nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor ima vzpostavljeno mobilno telefonsko številko, kamor lahko bolniki, ki potrebujejo pomoč na katerem koli področju, pokličejo vsak delovni dan. Tako zagotavljajo dostopnost in celovitost obravnave.

V Sloveniji nudimo naj sodobnejše oblike zdravljenja, vključno s pripravo na zdravljenje, uvedbo zdravila in spremljanjem, ki je specifično glede na izbrano zdravilo. Bolniki so nevrološko vodeni v skladu z aktualnimi smernicami zdravljenja.

Ob rednih pregledih pri nevrologu imajo bolniki vmesne preglede pri medicinski sestri. Njihova pogostost je odvisna od bolnika samega, izbranega zdravila, psihosocialnih in kognitivnih težav. Učinkovitost in varnost zdravil spremljamo glede na navodila, podana v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsako dotično zdravilo. Laboratorijska spremljanja varnosti in učinkovitosti zdravljenja na Kliniki za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra



**Slika 2.** Področja celostne obravnave bolnika z multiplo sklerozo. EDSS – razširjena lestvica stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale), 25FWT – test hoje na 25 čevljev (angl. 25-foot walk test), 9HPT – test devetih zatičev (angl. nine hole peg test), SDMT – preizkus modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test), MSWS12 – lestvica hoje pri multipli sklerozii z 12 postavkami (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale), QL – vprašalniki o kakovosti življenja (Quality of Life).

Maribor medicinske sestre izvajajo same, kar se je izkazalo za dobro prakso. Ob odvzemu vzorcev krvi lahko bolnik ali medicinska sestra izkoristita čas za morebitna vprašanja, reševanje dilem ali le za lahkoten pogovor. S kratkimi obiski gradimo trden medsebojni odnos z bolniki, ki skozi proces prepoznajo našo strokovnost in nam zaupajo, kar nadalje boljša upoštevanje navodil zdravljenja.

Bolnike spremljamo tudi radiološko. MR-slikanje je priporočljivo pred začetkom zdravljenja ali pred spremembo terapije ter nato po šestih mesecih, da se omogoči dovolj časa za doseganje polnega terapevtskega učinka zdravila. Nadaljnja MR-slikanja sledijo vsako leto, v prvih dveh ali treh letih po začetku zdravljenja ali po zamenjavi zdravila. Pogostejše spremljanje je lahko indicirano pri klinično agresivnih primerih (9). Teh priporočil se držimo tudi v Sloveniji. Klinika za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor ima edina v Sloveniji vzpostavljeno biobanko, kjer hranijo vzorce krvi za določanje nevofilamentov v serumu. Odvzemi vzorcev se izvajajo na dan MR-slikanja.

Za spremljanje napredovanja bolezní nevrolog uporablja razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ki predstavlja eno najstarejših in verjetno najpogosteje uporabljenih ocenjevalnih orodij za MS. Ocena prizadetosti po EDSS je standard vsakega nevrološkega pregleda. Prav tako postajajo standardni del pregleda tudi funkcionalna testiranja (test hoje na 25 čevljev, test devetih zatičev, test kognitivnih funkcij, ocena počutja in merjenje rezidualnega volumna urina), ki jih pri pacientu izvede medicinska sestra.

Ker je MS kronična bolezen, je bolnik med trajanjem bolezní deležen veliko nevro-

loških obravnav, kar nam zagotovi obilo podatkov, ki jih lahko sistematično spremljamo. V ta namen obstajajo različni registri, kamor se vnašajo in prenašajo podatki vsake nevrološke obravnave. Register nam nato omogoča sistematičen pregled vseh vnesenih podatkov, ki jih lahko uporabimo za različne namene (merjenje učinkovitosti in varnosti zdravljenja, spremembe v zdravljenju, priprava podatkov za namene raziskovalnega dela idr.). Izziv v Sloveniji ostaja vzpostavitev enotnega registra po vseh centrih, saj bi z združevanjem podatkov veliko lažje spremljali prevalenco bolezní v Sloveniji, učinkovitost ali možne neželene učinke zdravljenja ter podatke v raziskovalne namene primerjali s tujino.

V Sloveniji imajo bolniki na voljo tudi različne podporne skupine in društva, ki so prav tako del multidisciplinarnega tima. Vključevanje bolnikov zelo spodbujamo, saj je socialna determinanta zdravja zelo pomembna za vzdrževanje kakovosti življenja posameznika. V okviru društev lahko bolniki koristijo dodatno rehabilitacijo, aktivno živijo ter ohranjajo pozitivno samopodobo.

## ZAKLJUČEK

Celostno spremljanje in podpora bolnikov z MS predstavljata temelj učinkovite obravnave, ki presega zgolj medicinsko zdravljenje. Z multidisciplinarnim pristopom in poudarkom vloge medicinskih sester je mogoče izboljšati kakovost življenja bolnikov, upočasniti napredovanje bolezní in ohraniti bolnikovo samostojnost. V Sloveniji z individualiziranim pristopom, sodobnimi metodami in stalno podporo postavljamo visoke standarde v oskrbi bolnikov z MS, kar poudarja pomembnost kontinuirane in celovite obravnave v sodobni zdravstveni praksi.

## LITERATURA

1. Renghea A, Cuevas-Budhart MA, Yébenes-Revuelto H, et al. »Comprehensive care« concept in nursing: Systematic Review. *Invest Educ Enferm*. 2022; 40 (3): e05.
2. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020; 26 (14): 1816–21.
3. MSIF: Increase in MS prevalence in Europe [internet]. London: MS International Federation; 2021 [citirano 2025 Jan 29]. Dosegljivo na: <https://www.msif.org/news/2020/06/24/increase-in-ms-prevalence-in-europe/>
4. Price E, Lucas R, Lane J. Experiences of healthcare for people living with multiple sclerosis and their healthcare professionals. *Health Expect*. 2021; 24 (6): 2047–56.
5. Nugent W. The importance of the specialist nurse role as part of the lifelong care of congenital conditions. In: Wood D, Williams A, Koyle MA, et al. eds. *Transitioning medical care*. Cham: Springer Cham; 2019. p. 63–76.
6. Meehan M, Doody O. The role of the clinical nurse specialist multiple sclerosis, the patients' and families' and carers' perspective: An integrative review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 39: 101918.
7. Florio-Smith J, Ayer M, Colhoun S, et al. The importance of the patient's perspective in decision-making in multiple sclerosis: Results of the ownMS patient perspectives study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 75: 104757.
8. Mynors G, Suppiah J, Bowen A. Evidence for MS specialist services: Findings from the GEMSS MS specialist nurse evaluation project. Letchworth: MS Trust; 2015.
9. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37 (3): 394–401.



Saša Gselman<sup>1</sup>

# Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo

## *Recommendations for Vitamin D Supplementation in Patients With Multiple Sclerosis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, vitamin D, nadomeščanje, nacionalna priporočila

Multipla skleroza je multifaktorska oziroma kompleksna bolezen, katere nastanek je povezan tako z genetskimi kot tudi z okoljskimi dejavniki tveganja, vendar točni mehanizmi nastanka bolezni še niso popolnoma pojasnjeni. Med pomembnejše okoljske dejavnike tveganja za nastanek multiple skleroze uvrščamo tudi serumski nivo vitamina D. Vitamin D je lipidotopen vitamin, ki ima ključno vlogo v homeostazi kalcija in mineralizaciji kosti, vedno bolj pa so prepoznani tudi njegovi učinki na imunski sistem. Znano je, da imajo bolniki z multiplo sklerozo v primerjavi z zdravo populacijo nižje serumske vrednosti vitamina D, ob pa tem še ni razjasnjeno, katere serumske vrednosti so zadostne in v kakšnih odmerkih bi ga bilo treba nadomeščati. Prav tako še ni popolnoma jasno, ali nadomeščanje vpliva na potek bolezni in napredovanje nevrološke prizadetosti. Mednarodne smernice za nadomeščanje vitamina D sicer obstajajo, vendar se nanašajo zgolj na splošno populacijo, so zastarele, nekatere upoštevajo samo skeletne učinke vitamina D; trdnih, enotnih mednarodnih smernic glede nadomeščanja pri multipli sklerozii pa še ni izoblikovanih. Na podlagi pregleda literature in podatkov iz slovenskih registrov pa je možno podati vsaj nacionalna priporočila za varno nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so lahko v pomoč nevrologom v Sloveniji.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, vitamin D, supplementation, national recommendations

Multiple sclerosis is a multifactorial or complex disease, influenced by genetic predisposition and environmental risk factors. The precise pathophysiological mechanisms underlying its development remain incompletely understood. Among the key environmental risk factors associated with multiple sclerosis, serum vitamin D levels have gained considerable attention. Vitamin D is a fat-soluble vitamin essential for calcium homeostasis and bone mineralization. Increasing evidence also highlights its immunomodulatory effects. Studies indicate that individuals with multiple sclerosis tend to have lower serum vitamin D levels compared to the healthy population. However, the optimal serum levels in this population and the appropriate supplementation dosage remain

<sup>1</sup> Dr. Saša Gselman, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; sasa.gselman@ukc-mb.si

uncertain. Furthermore, it is not yet fully established whether vitamin D supplementation influences the course of the disease and progression of neurological impairment. Current international guidelines for vitamin D supplementation are primarily designed for the general population, outdated, and some only consider the skeletal effects of vitamin D. To date, no consensus has been reached on standardized international guidelines specific to multiple sclerosis patients. Nevertheless, a review of the existing literature, along with data from Slovenian registries, suggests that developing national recommendations for the safe and effective supplementation of vitamin D in multiple sclerosis patients may be beneficial. Such recommendations could support neurologists in clinical practice and contribute to improved patient treatment.

## VLOGA VITAMINA D PRI TVEGANJU ZA NASTANEK MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša imunsko pogojena, vnetna, demielinizacijska, degenerativna bolezen osrednjega živčevja. MS je kompleksna oziroma multifaktorska bolezen, saj na njen nastanek vplivajo tako genetski kot tudi okoljski dejavniki, točni mehanizmi nastanka bolezni še niso popolnoma pojasnjeni (1). Med okoljskimi dejavniki tveganja igra pomembno vlogo tudi vitamin D. Vitamin D je lipidotopen vitamin, ki ima ključno vlogo v homeostazi kalcija in mineralizaciji kosti, vedno bolj pa je prepoznan tudi njegov vpliv na imunski sistem in na razvoj avtoimunskih obolenj, med njimi tudi MS.

Domneve o pomenu vitamina D za nastanek MS so se začele, ko so ugotovili povezavo med pojavnostjo MS in zemljepisno širino, kasneje pa so z metaanalizami dokazali tudi, da prevalenca MS narašča z oddaljenostjo od ekvatorja in je najvišja v krajih, kjer je izpostavljenost sončni svetlobi najnižja (2). Ob tem še ni dokončno dognano, ali gre za vpliv ultravijoličnega B (UVB) spektra sončne svetlobe, vpliv samega vitamina D ali za kombinacijo obojega, je pa nekaj več dokazov, da ima vitamin D pri tem ključno vlogo (3, 4).

Opazili so tudi, da so imeli potomci nosečnic, ki so imele v zgodnji nosečnosti nizke serumske vrednosti vitamina D, pri-

bližno dvakrat višje tveganje za nastanek MS v primerjavi s potomci nosečnic, ki so imele normalne serumske vrednosti vitamina D (5). Prav tako so izmerili serumske vrednosti vitamina D pri novorojenčkih in ugotovili, da so imeli večje tveganje za nastanek bolezni tisti, ki so imeli vrednosti vitamina D na spodnji percentili, v primerjavi s tistimi, ki so jih imeli na zgornji (6).

Potekale so tudi raziskave bolnikov s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS), ena od teh je pokazala, da so imeli ti bolniki nižje serumske vrednosti vitamina D kot zdrava populacija, prav tako so vrednosti dodatno padle, ko je nastopil prehod v MS (7). Tudi *post-hoc* analiza raziskave BENEFIT (primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali je boljše zgodnje ali kasnejše zdravljenje MS z interferonom  $\beta$ -1b (IFN- $\beta$ )) je pokazala, da se je tveganje za prehod iz CIS v MS zmanjšalo pri bolnikih z višjimi serumskimi vrednostmi vitamina D (8).

## KAJ SO PRIMERNE SERUMSKE VREDNOSTI VITAMINA D?

Trenutno mejna vrednost, ki označuje pomanjkanje vitamina D in zahteva nadomeščanje, ni opredeljena, prav tako ni jasna zgornja varna serumska vrednost vitamina D. Še zmeraj ostajajo najoprijemljivejša priporočila Medicinskega inštituta (Institute of medicine, IOM) ZDA in Združenja za endokrinologijo ZDA iz leta 2011. IOM je,

glede na skeletne učinke vitamina D v splošni populaciji, določil 50 nmol/l kot zadosten serumski nivo vitamina D (9). Združenje za endokrinologijo je upoštevalo tako skeletne kot tudi nekatere neskeletne učinke vitamina D in je v splošni populaciji kot mejo za pomanjkanje določilo 50 nmol/l, vrednosti med 50 in 75 nmol/l je opredelilo kot nezadostne, več kot 75 nmol/l kot zadostne, vrednosti do 250 nmol/l pa kot varne (9, 10). Posebnih mednarodnih priporočil glede zadostnih serumskih vrednosti vitamina D pri bolnikih z MS še nimamo.

### **NADOMEŠČANJE VITAMINA D IN MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Tako kot ni natančno opredeljena meja pomanjkanja oziroma zadostnega nivoja serumskega vitamina D, tudi ni jasnih in enotnih smernic za njegovo nadomeščanje. IOM priporoča, da odrasle osebe dnevno zaužijejo 600 enot vitamina D, starostniki pa 800 enot. Najvišji priporočen dnevni odmerek je 4.000 enot dnevno (9). Združenje za endokrinologijo ZDA pa priporoča, da odrasle osebe zaužijejo 1.500–2.000 enot dnevno, najvišji dnevni odmerek, ki je še sprejemljiv, pa bi naj bil 10.000 enot, vendar le za krajši čas (10). Ta razlika izhaja iz postavljenih ciljnih serumskih vrednosti vitamina D. Režimi nadomeščanja so lahko različni, vitamin D se lahko nadomešča dnevno, tedensko ali mesečno, vendar so pogostejši in manjši odmerki bolj priporočljivi (9, 10). Posebnih mednarodnih priporočil za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z MS še nimamo.

Možni neželeni učinki prekomernega nadomeščanja so hiperkalcemija, hiperkalciurija in hiperfosfatemija. Hiperkalcemija, še posebej, če nastane akutno, lahko povzroča široko klinično sliko: izguba apetita, poliurija, polidipsija, zaprtje, dehidracija, slabost, mišična šibkost, kognitivne težave. Pride lahko do podaljšanja QT-intervala na EKG posnetku, ob hudi hiperkalcemiji pa tudi do srčnih aritmij. Ob dolgotrajni

hipervitaminozi D in posledično hiperkalcemiji lahko pride do odlaganja kalcija v mehka tkiva in v stene žil, pogosto se tvorijo tudi ledvični kamni, v najhujših primerih lahko pride do ledvične odpovedi (11).

### **VPLIV NADOMEŠČANJA VITAMINA D NA TVEGANJE ZA NASTANEK MULTIPLE SKLEROZE IN VPLIV NA KLINIČNE PARAMETRE**

Da nadomeščanje vitamina D zmanjša tveganje za nastanek MS, je med prvimi ugotovil Munger s sodelavci z veliko opazovalno raziskavo, v kateri so sodelovale medicinske sestre. V raziskavi so ugotovili, da je bilo tveganje za nastanek MS manjše pri ženskah, ki so nadomeščale vitamin D v višjih odmerkih. Tiste, ki so ga nadomeščale v nižjih odmerkih, pa so imele manjše tveganje za nastanek MS v primerjavi s tistimi, ki ga sploh niso nadomeščale (12).

Ista raziskovalna skupina je opravila tudi longitudinalno raziskavo pri ameriških vojaki, v kateri so ugotovili, da je bilo tveganje za nastanek MS pri vojaki, ki so imeli višje serumске vrednosti vitamina D (> 100 nmol/l), več kot za polovico (62 %) nižje v primerjavi s tistimi, ki so imeli nižje serumске vrednosti (13).

Glede vpliva nadomeščanja vitamina D na potek bolezni je bilo opravljenih več manjših in pet večjih randomiziranih raziskav (in sicer: SOLAR, CHOLINE, VIDAMS, PrevANZ in D-lay MS). Za nadomeščanje so uporabljali različne odmerke, raziskave pa so bile tudi nekoliko drugače zastavljene.

SOLAR, CHOLINE in VIDAMS so bile raziskave bolnikov z že postavljeno diagnozo MS.

V raziskavi SOLAR (nadomeščanje 14.000 enot dnevno) so ugotovili, da so imeli bolniki v interventni skupini približno 4-krat višje serumске vrednosti vitamina D in za 32 % manj s kontrastom obarvanih lezij ali novih na T2 sekvenci poudarjenih lezij na MR kot bolniki v placebo skupini, medtem

ko nadomeščanje ni vplivalo na letno stopnjo zagonov (ugotovili so sicer upad, ki pa ni bil statistično značilen) in na napredovanje nevrološke prizadetosti. Pomembnejših neželenih učinkov v smislu hiperkalcemije ali kalciurije niso zabeležili (14).

Primarni cilj raziskave CHOLINE (nadomeščanje v odmerku 100.000 enot vsak drugi teden, kar je ekvivalentno dnevni odmerku 7143 enot) je bila ocena letne stopnje zagonov, pri čemer statistično pomembnega zmanjšanja niso opazili (glede na primarno vključeno populacijo). Pri bolnikih, ki so zaključili raziskavo, pa so ugotavljali nižajo stopnjo letnih zagonov, manj novih na T1 sekvenci poudarjenih lezij na MR, zmanjšan volumen lezij na T1 poudarjeni sekvenci MR in zmanjšanje nevrološke prizadetosti (ocenjene po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS)) v primerjavi s placebom. Pomembnejših neželenih učinkov, povezanih z nadomeščanjem vitamina D, tudi v tej raziskavi niso zabeležili (15).

V raziskavi VIDAMS (nadomeščanje v odmerku 5.000 enot dnevno in 600 enot dnevno) prav tako primarnega cilja niso dosegli, saj ni bilo razlik med testnima skupinama v tveganju za klinični zagon bolezni. Prav tako niso potrdili vpliva na oceno EDSS, vidno ostrino in z zdravjem povezano kvaliteto življenja ter tudi ne razlik med skupinama v spremljanih MR parametrih. Hiperkalcemije niso beležili, so pa zabeležili tri primere ledvičnih kamnov, dva primera so povezali z nadomeščanjem vitamina D (16).

Zadnji dve pomembnejši raziskavi s področja nadomeščanja vitamina D pri bolnikih z MS sta bili PreVANZ in D-lay MS, ki pa sta za razliko od zgoraj omenjenih raziskav preizkušali nadomeščanje vitamina D pri bolnikih s CIS. Pri raziskavi PreVANZ, ki je potekala v Avstraliji in na Novi Zelandiji, je bil namen preveriti, ali nadomeščanje vitamina D upočasni prehod iz visoko rizične CIS v dokončno MS. Bolniki so prejeli

različne odmerke vitamina D (1.000, 5.000 in 10.000 enot dnevno) in placebo. Zmanjšanja tveganja za prehod v definitivno MS po nadomeščanju niso dokazali. Pojavljal se je dvom v rezultate, saj je raziskava zajela del bolnikov, pri katerih bi že lahko šlo za zgodnjo MS (domnevno že izpolnjena merila) (17).

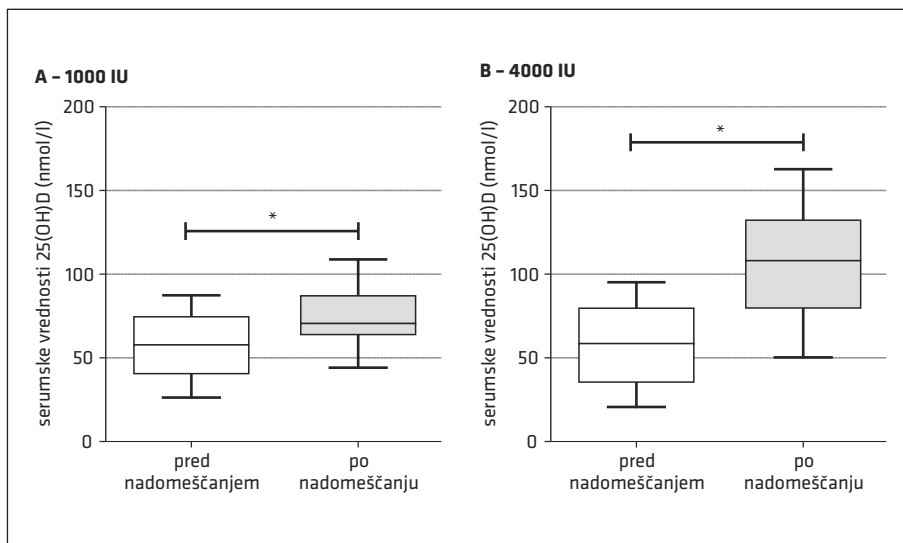
Pri raziskavi D-lay MS so podobno kot pri PreVANZ preverjali, ali nadomeščanje vitamina D v visokih odmerkih upočasni prehod iz CIS v MS. Uporabili so 100.000 enot na dva tedna (kar je ekvivalentno dnevni odmerku 7150 enot) v časovnem obdobju dveh let. Pokazali so, da je vitamin D zmanjšal radiološko aktivnost bolezni (ne pa tudi klinične) in bistveno upočasnil prehod iz CIS v MS. Pomembnejših neželenih učinkov v smislu hiperkalcemije in ledvične okvare niso zabeležili (18).

## **PODATKI IZ UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA MARIBOR**

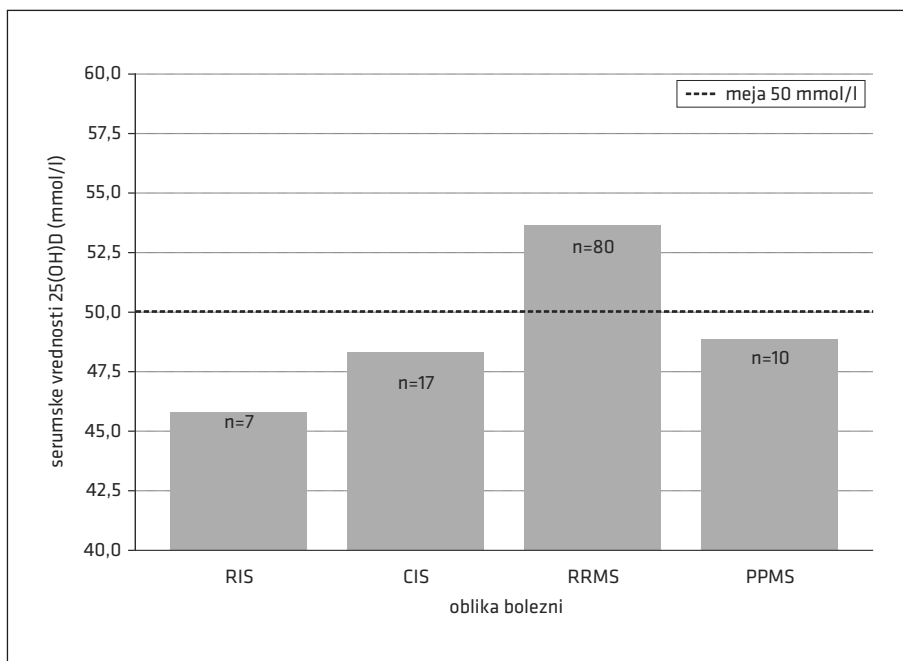
V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor smo izvedli randomizirano dvojno slepo raziskavo z nadomeščanjem vitamina D v dveh različnih odmerkih (1.000 in 4.000 enot dnevno) in sicer za krajši čas (štiri mesece) v zimskem obdobju. Analizirali smo 73 vzorcev bolnikov s postavljeno diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS).

Ugotovili smo, da so imeli vključeni bolniki v 74 % nezadosten serumski nivo vitamina D glede na priporočila Endokrinološkega združenja ZDA, približno 40 % pa jih je glede na ta priporočila imelo pomanjkanje. Glede na priporočila Endokrinološkega združenja ZDA smo z nadomeščanjem v višjem odmerku dosegli zadosten serumski nivo vitamina D, medtem ko meje zadostnega nivoja z nižjim odmerkom nismo dosegli (10). Porast nivoja serumskega vitamina D po nadomeščanju v obeh odmerkih prikazuje slika 1.

Dotatno smo ugotovili, da je bil višji odmerek varen, saj nismo zabeležili neželenih



**Slika 1.** Serumske vrednosti vitamina D (nmol/l) pred nadomeščanjem in po njem v odmerku A (1.000 enot dnevno) in v odmerku B (4.000 IU dnevno). V raziskavo je bilo vključenih 73 preiskovancev. IU – mednarodna enota (angl. *international unit*), 25(OH)D – 25-hidroksivitamin D.



**Slika 2.** Povprečne serumske vrednosti vitamina D (nmol/l) v skupini na novo diagnosticiranih bolnikov z radio- loško izoliranim sindromom, klinično izoliranim sindromom, recidivno-remitentno multiplo sklerozo in pri- marno napredujočo multiplo sklerozo. RIS – radiološko izoliran sindrom, CIS – klinično izoliran sindrom (angl. *clinically isolated syndrome*), RRMS – recidivno-remitentna multipla sklerozna, PPMS – primarno napredujoča multipla sklerozna (angl. *primary progressive multiple sclerosis*).

stranskih učinkov, prav tako ne varnostnih opozoril (npr. hiperkalcemija, znaki ledvične okvare). Sicer je nadomeščanje trajalo krajši čas, zato pričakovano vpliva na klinične parametre nismo beležili.

Po opravljeni raziskavi smo začeli vedno pogosteje ob diagnostiki suma na demielinizacijsko obolenje določati serumske vrednosti vitamina D, od leta 2023 naprej pa ga v UKC Maribor določamo vsem v diagnostičnem postopku po sprejetem protokolu. Iz teh podatkov je razvidno, da imajo pomanjkanje serumskega vitamina D (povprečna vrednost manj kot 50 mmol/l) bolniki s CIS, kot tudi tisti z radiološko izoliranim sindromom (RIS). Na novo diagnosticirani bolniki z diagnozo RRMS so prav tako na meji pomanjkanja (povprečne vrednosti malo čez 50 mmol/l). Na novo diagnosticirani bolniki s primarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) pa prav tako kot bolniki s CIS in RIS ne dosegajo meje zadostnih serumskih vrednosti, torej gre tudi pri njih za pomanjkanje vitamina D glede na priporočila obeh institucij (IOM in Združenja za endokrinologijo ZDA; povprečne vrednosti manj kot 50 mmol/l). Podatki so prikazani na sliki 2.

## ZAKLJUČKI IN PRIPOROČILA

Na podlagi pregleda literature in podatkov iz registra UKC Maribor se zdi smiseln sledeč pristop k obravnavi bolnikov s sumom na demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja in bolnikov z že diagnosticirano MS:

- Smiselno je določiti serumski nivo vitamina D v sklopu diagnostične obravnave vsakega bolnika s sumom na demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja.
- Če gre za bolnika z dolgoletno diagnozo MS, ki ni nikoli imel določenega serumskega nivoja vitamina D in ga ne nadomešča, je smiselno tega vsaj enkrat ob rednem pregledu določiti.

- Kljub deljenim podatkom iz raziskav glede vpliva nadomeščanja vitamina D na potek bolezni je smiselno vitamin D nadomeščati, saj s tem lahko samo potencialno koristimo in ob primernem nadomeščanju ne škodimo.
- Ciljne serumske vrednosti so vsaj nad 75 mmol/l, najbolje nad 100 mmol/l, zaradi možnosti razvoja neželenih učinkov pa ne priporočamo višjih vrednosti od 200 mmol/l.
- Najvišji dnevni odmerki, ki so se dokaj prepričljivo izkazali za varne, so bili do 4.000 enot dnevno. Priporočamo nadomeščanje 4.000 enot dnevno pozimi in 2.000 enot poleti. V primeru, da gre za osebo z MS, ki ne prenaša vročine in ni dnevno niti 20 minut izpostavljena sončni svetlobi, se lahko vitamin D celo leto nadomešča v odmerku 4.000 enot dnevno. Ne priporočamo dodatnega nadomeščanja kalcija, z izjemo primerov, ko je ta odrejen zaradi drugih razlogov (npr. osteoporoza), takrat priporočamo previdnost in podrobnejše spremljanje nivoja serumskega vitamina D, kalcija in dušičnih retentov.
- Spremljanje statusa serumskega vitamina D ob nadomeščanju v zgoraj omenjenih odmerkih načeloma ni potrebno, razen v primeru izrazitega pomanjkanja, pri čemer se odločimo za hitrejše nadomeščanje z namenom čim hitrejše korekcije hipovitaminoze (v tem primeru priporočamo posvet s kliničnim farmakologom). Spremljanje statusa vitamina D pa se priporoča, če bolnik nadomešča višje odmerke od zgoraj navedenih ali dodaja še kalcijeve preparate.
- Praktični nasvet: odmerek 4.000 enot dnevno pomeni 4 tablete s 7.000 enotami enkrat tedensko pozimi, 2.000 enot dnevno poleti pa pomeni 2 tableti s 7.000 enotami enkrat tedensko, kar je dokaj enostaven režim nadomeščanja.

## LITERATURA

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29 (2): 207–17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010
2. Simpson S, Wang W, Otahal P, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90 (11): 1193–200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007; 61 (6): 504–13. doi: 10.1002/ana.21141
4. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2015; 12 (8): e1001866. doi: 10.1371/journal.pmed.1001866
5. Munger KL, Äivo J, Hongell K, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
6. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 2017;88 (1): 44–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000003454
7. Décard BF, von Ahnsen N, Grunwald T, et al. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83 (12): 1170–3. doi: 10.1136/jnnp-2012-303068
8. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (11): 987–97. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70237-6
9. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): 53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
11. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurol Ther.* 2018; 7 (1): 59–85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4
12. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62 (1): 60–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38
13. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296 (23): 2832–8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832
14. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose Vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology.* 2019; 93 (20): e1906–16. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445
15. Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6 (5): e597. doi: 10.1212/NXI.0000000000000597
16. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 59: 101957. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101957
17. Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain.* 2024; 147 (4): 1206–15. doi: 10.1093/brain/awad409
18. Thouvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, et al. High-dose cholecalciferol reduces multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome: Results of a 24-month placebo-controlled randomized trial (D-lay MS). ECTRIMS conference 2024, oral presentation.



Jožef Magdič<sup>1</sup>

## Zakaj, kako in kdaj ocenjevati kognitivne funkcije pri multipli sklerozi?

### *Why, How and When to Assess Cognitive Functions in Multiple Sclerosis?*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, kognitivne funkcije, nevrološka prizadetost, spremljanje bolnikov

Multipla skleroza skozi trajanje bolezni povzroča različno nevrološko prizadetost. Motnje kognitivnih funkcij so pogosto spregledan simptom in znak bolezni. Čeprav so kognitivne težave največkrat prisotne pri dolgotrajni in napredujoči multipli sklerozi, se lahko pojavljajo že zgodaj v poteku bolezni. Dokazano je, da se pojavljajo pri polovici bolnikov in negativno vplivajo na njihovo kakovost življenja, dnevne aktivnosti in zaposljivost. Raziskave kažejo, da h kognitivnim motnjam prispevajo tako razpršene demielinizacijske spremembe kot tudi nevrodegeneracija v možganih, na magnetnoresonančnih slikah vidna atrofija sive možganovine pa je zgodnji napovedni znak možnega prihodnjega kognitivnega upada. Najpogosteje so pri bolnikih z multipla skleroza prizadeti hitrost kognitivne obdelave, epizodni spomin in izvršilne funkcije. Za oceno teh področij sta na voljo kratka, zanesljiva in občutljiva testa, in sicer Preizkus modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) in PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). S tema testoma lahko v klinični praksi dopolnimo nevrološki pregled in objektivneje opredelimo kognitivne težave, ki jih z najbolj uporabljano oceno nevrološke prizadetosti – razširjeno lestvico stopnje prizadetosti – sicer zelo subjektivno zajamemo ali celo spregledamo. Izvajanje SDMT in/ali PASAT je priporočeno ob vsakem nevrološkem pregledu, ob poslabšanju bolezni, ali enkrat letno. Poslabšanje dosežka je lahko pokazatelj aktivnosti bolezni, neželenih učinkov zdravljenja ali spremljajočih bolezni. Ker lahko na kognitivne funkcije vplivajo tudi razpoloženske motnje in utrudljivost, je treba ob poslabšanju oceniti tudi slednje ali opraviti nevropsihološki pregled.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, cognitive functions, neurological disability, patient follow-up

Multiple sclerosis causes various neurological impairments throughout the disease. Cognitive impairment is mostly an overlooked symptom and sign of the disease. Although cognitive problems are most often present in long-term and progressive multiple sclerosis, they can occur early in the course of the disease. It is found in up to 50% of patients and negatively affects the quality of life, daily activities, and employability. Research shows

<sup>1</sup> Asist. Jožef Magdič, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jozef.magdic@ukc-mb.si

that both diffuse demyelinating changes and neurodegeneration in the brain contribute to cognitive impairment, and gray matter atrophy on MRI is an early predictive sign of possible future cognitive decline. Cognitive processing speed, episodic memory, and executive functions are most often affected in patients with multiple sclerosis. Short, reliable, and sensitive tests, such as the Symbol Digit Modalities Test and the Paced Auditory Serial Addition Test, are available to assess these cognitive domains. These tests can be used in clinical practice in addition to the neurological examination and can more objectively define cognitive problems, which are subjectively captured or even overlooked by the most used neurological disability assessment scale, the Expanded Disability Status Scale. It is recommended to perform the Symbol Digit Modalities Test and/or Paced Auditory Serial Addition Test at every neurological examination, when the disease worsens, or once a year. Deterioration in performance may indicate disease activity, treatment side effects, or concomitant diseases. Since mood disorders and fatigue can also affect cognitive functions, it is necessary to assess the latter or perform a neuropsychological examination in the event of deterioration.

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična avtoimunska bolezen osrednjega živčevja, pri kateri zaradi demielinizacije in nevrodegeneracije v osrednjem živčevju prihaja do raznolikih simptomov in znakov. Poleg najznačilnejših in najpogostejših simptomov in znakov MS, tj. prizadetosti vida, motorike ter koordinacije, se pri 40–70 % bolnikov pojavljajo kognitivne težave (1). Kognitivne (spoznavne) funkcije so višje živčne funkcije, ki odražajo celovitost delovanja možganov in med drugim vključujejo govor, spomin, pozornost, učenje, intelekt, abstraktno mišljenje, vidno-prostorske in izvršilne sposobnosti. Pri MS so najpogostejše prizadeti hitrost obdelave podatkov, epizodni spomin, kompleksna pozornost, vidno-zaznavne sposobnosti in izvršilne funkcije (2). Raziskave kažejo, da so motnje kognitivnih funkcij prisotne že v zgodnji fazi bolezni, pogostejše pa so pri napredujočih oblikah MS in dolgotrajni bolezni. Pri napredujoči MS prevladuje prizadetost izvršilnih sposobnosti (t. i. diseksekutivni profil), pri recidivno-remitentni multipli sklerozi (RRMS) pa motnje pozornosti in spomina (t. i. amnestični profil). Kognitivne težave so običajno prisotne, še preden

so opazne strukturne spremembe na MR možganov. Do prehodnega poslabšanja kognitivnih funkcij lahko prihaja tudi ob zagonih bolezni, opisani so tudi t. i. kognitivni zagoni z izključno kognitivno prizadetostjo in s sočasnimi znaki radiološke aktivnosti bolezni. Bolniki s slabšimi kognitivnimi funkcijami na začetku bolezni imajo lahko večje tveganje za napredovanje nevrološke prizadetosti (3, 4).

## ZAKAJ OCENJEVATI KOGNITIVNE FUNKCIJE?

Prepoznavanje in pomen kognitivnih težav pri MS sta podcenjena. Dokazano je, da prizadetost kognitivnih funkcij negativno vpliva na kakovost življenja bolnikov, njihove vsakodnevne dejavnosti, zaposljivost in družbeno aktivnost neodvisno od fizične oz. gibalne prizadetosti. Brez uporabe standardnih in strukturiranih testov ob nevrološkem pregledu spregledamo večino kognitivnih težav pri bolnikih z MS, predvsem tiste blažje (5).

Razširjena lestvica stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ki je priporočena in najpogostejše uporabljena lestvica za oceno nevrološke prizadetosti pri MS, sicer vključuje tudi oceno

višjih živčnih funkcij, vendar le subjektivno, poročano z vidika bolnika in z okvirno nevrologovo oceno. Pri tem niti ni natančno opredeljeno, kaj pomeni blago, zmerno in izrazito zmanjšanje kognitivnih sposobnosti. Sprememba razpoloženja in utrudljivost ne vplivata na končno oceno po EDSS, čeprav sta večkrat prisotni pri subkliničnem kognitivnem upadu (6). Zato prihaja do odstopanj in razlik v oceni nevrološke prizadetosti po EDSS, še posebej pri ocenah do 4, pri katerih gre za blago do zmerno nevrološko prizadetost. Izkaže se, da s pregledom funkcionalnih sistemov, zajetih v lestvici EDSS, in dodatnim kratkim preizkusom kognitivnih funkcij pri tej skupini bolnikov zanesljiveje in objektivneje opredelimo oceno EDSS. Ta je lahko vsaj za 0,5 točke višja od ocene, pri kateri ne opravimo dodatnega kratkega pregleda kognitivnih funkcij (5).

Britanski Nacionalni inštitut za zdravje in odličnost oskrbe (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) in Ameriška akademija za nevrologijo (American Academy of Neurology, AAN) priporočata ocenjevanje kognitivnih funkcij ob vsakem nevrološkem pregledu, ob poslabšanju bolezni ali enkrat letno. Bolj kot posamezna ocena so pomembne spremembe oz. poslabšanje, ki ga lahko prepoznamo le, kadar imamo na voljo bolnikove predhodne ocene (7).

## **KAKO OCENITI KOGNITIVNE FUNKCIJE PRI MULTIPLI SKLEROZI?**

Enotnega priporočila o najprimernejših orodjih za oceno kognitivnih motenj pri MS sicer ni, so pa na voljo kratki in daljši preizkusi. Kratki preizkusi ocenijo določene, pri MS najbolj prizadete kognitivne funkcije, so občutljivi in specifični ter uporabni za presejanje in spremljanje kognitivnih funkcij. So enostavni, kratki in služijo hitri oceni, ki je nenazadnje tudi stroškovno učinkovita ter ponovljiva. Zelo pomembni pa so daljši preizkusi, ki so namenjeni tako

potrditvi s presejalnimi testi ugotovljene prizadetosti kot tudi širšemu pregledu kognitivnih funkcij. Zahtevajo usposobljenega nevropsihologa in so časovno zahtevnejši, vendar pa omogočijo celovito vrednotenje, vpogled v pridružene psihološke težave in načrtovanje obvladovanja kognitivnih težav (8).

Pri testu PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) bolniki poslušajo standardno zvočno predlogo, v kateri si na tri sekunde sledijo enomestne številke. Bolnik mora odgovoriti z vsoto zadnjih dveh števil, torej poslušati in hkrati seštevati. Končni rezultat je vsota pravilnih odgovorov, največji možni dosežek pa je 60 točk. S PASAT ocenimo hitrost obdelave podatkov in pozornost. Za testiranje potrebujemo pet minut, izvaja pa ga lahko vsak za to usposobljen član zdravstvenega tima. Kognitivno okvaro opredeli rezultat, nižji od 1,5 standardnega odklona (angl. *standard deviation*, SD) od povprečja za določeno starost in stopnjo izobrazbe. Za klinično pomembno poslabšanje pri ponovnem preizkusu velja znižanje rezultata za 20 %. Pomanjkljivost testa je, da se ga pri večkratnem ponavljanju bolniki priučijo in zato lahko dosegajo boljše rezultate (9, 10).

Kratki preizkus BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) je bil razvit posebej za bolnike z MS. Sestavljen je iz testov SDMT (Symbol Digit Modalities Test), CVLT-II (California Verbal Learning Test – Second Edition) in BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised), ki so namenjeni pregledu najpogostejše prizadetih kognitivnih funkcij pri MS. Pri SDMT bolnik dobi predlogo, pri kateri je vsaka številka od 1 do 9 predstavljena z znakom, nato pa mora v 90 sekundah povedati čim več ustreznih števil, ki so posamezni znak. Končni rezultat je število pravilnih odgovorov. S testom ocenimo hitrost in zanesljivost obdelave podatkov ter pozornost. Pri CVLT-II se bolniku prebere seznam 16 besed v štirih skupinah, nakar

jih bolnik poskuša čim več ponoviti. Naloga se ponovi petkrat zapored. Končni rezultat je vsota vseh pravilnih odgovorov v petih poskusih. Test preizkuša besedni spomin in sposobnost učenja. Pri BVMT-R bolniku za deset sekund pokažemo predlogo s šestimi geometrijskimi liki, potem pa jo umaknemo. Bolnik mora like po spominu narisati na prazen list. Test se ponovi trikrat, dosežek pa se številčno ovrednoti glede na natančnost oblike in položaja likov. S testom preizkušamo vidno-prostorske funkcije in spomin. Celotni preizkus BICAMS traja 15 minut, izvaja ga lahko usposobljeno osebe, interpretira pa ga psiholog. Kognitivno prizadetost na BICAMS opredelimo, kadar gre za prizadetost vsaj na enem od treh testov. Kriterij za kognitivni upad na posameznem testu je rezultat pod 1,5 SD od povprečja glede na normalno populacijo (11, 12).

Izkazalo se je, da je tudi zgolj SDMT iz skupine testov pri BICAMS dovolj zanesljiv in klinično uporaben za napoved kognitivne in funkcionalne prizadetosti. Klinično relevanten kognitivni upad je definiran kot zmanjšanje rezultata SDMT za štiri točke ali 10%. Prednost SDMT je, da gre za nebesedni test, ki traja največ pet minut in ga ni treba validirati v vsakem jeziku. Izvaja in interpretira ga lahko usposobljen zdravstveni delavec (9, 13).

Pregled z MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) ali z BRNB (Brief Repeatable Neuropsychological Battery) je priporočen, kadar ugotovimo odstopanja s kratkimi presejalnimi testi. Oba združujeta različne teste, med drugim tudi PASAT in SDMT, zajameta več kognitivnih področij, zahtevata pa 45–90 minut ter usposobljenega kliničnega psihologa za izvedbo in interpretacijo (4).

Vse več preizkusov je možno opraviti tudi na računalniku, nekateri so tudi prosto dostopni. Test PST (Processing Speed Test) je podoben SDMT, le da so s številkami povezani drugačni znaki in traja dve minu-

ti, rezultat pa je prav tako podan kot število pravilnih odgovorov. Bolnik ga lahko opravi sam na računalniku (tudi na daljavo) in je prosto dostopen. Je celo nekoliko bolj občutljiv kot SDMT, zanesljivo loči med zdravimi osebami in bolniki z MS ter je tesno povezan z bremenom demielinizacijskih sprememb, vidnih na MR možganov. Test CSCT (Computerized Speed Cognitive Test) je podoben SDMT – bolnik mora v 90 sekundah povezati čim več znakov s številkami od 1 do 9, skupaj z navodili in vajo traja pet minut in je tudi prosto dostopen (4).

Na podlagi rezultata kratkega presejalnega testa ugotovimo, kateri bolniki potrebujejo razširjeno obravnavo. S tem omogočimo pregled tistim bolnikom, ki ga dejansko potrebujejo, saj je dostopnost kliničnih psihologov omejena.

## KDAJ OCENJEVATI KOGNITIVNE FUNKCIJE?

Ameriško združenje za multiplo sklerozo (National Multiple Sclerosis Society) opravljanje zgodnjega presejalnega testa kognitivnih funkcij priporoča ob postavitvi diagnoze vsem odraslim bolnikom z MS. Prva ocena je pomembna za ugotavljanje subklinične kognitivne okvare in izhodiščne ocene pred nadaljnjim spremljanjem. Priporoča se ponovno ocenjevanje z istim testom enkrat letno, v izogib priučjenja, ki bi lahko vplivalo na rezultat, pa se priporoča vsaj šest mesecev presledka med posameznimi kognitivnimi preizkusi. Trenutno SDMT velja za najširše uporaben in sprejet test (4, 13). Ob poslabšanju, bodisi zagonu ali napredovanju brez jasnega zagona, je treba ponoviti BICAMS ali SDMT. Zadošča že SDMT, saj je od vseh treh testov v BICAMS najbolj občutljivejši za poslabšanje ob zagonu in tudi lahko loči med stabilnimi bolniki z MS in tistimi, ki imajo subklinično in radiološko aktivnost (13).

Presejalne teste je priporočeno ponoviti tudi, kadar bolniki ali svojci poročajo o na novo nastalih kognitivnih simptomih ali

poslabšanju. Praviloma bo v takšnih primerih potreben celovitejši nevropsihološki pregled. BICAMS in SDMT zanesljiveje od zgolj bolnikovega poročanja napovesta slabšo zmogljivost v dnevnih aktivnostih. Nizek rezultat pri SDMT je povezan tudi z zmanjšano zmožnostjo dela (4).

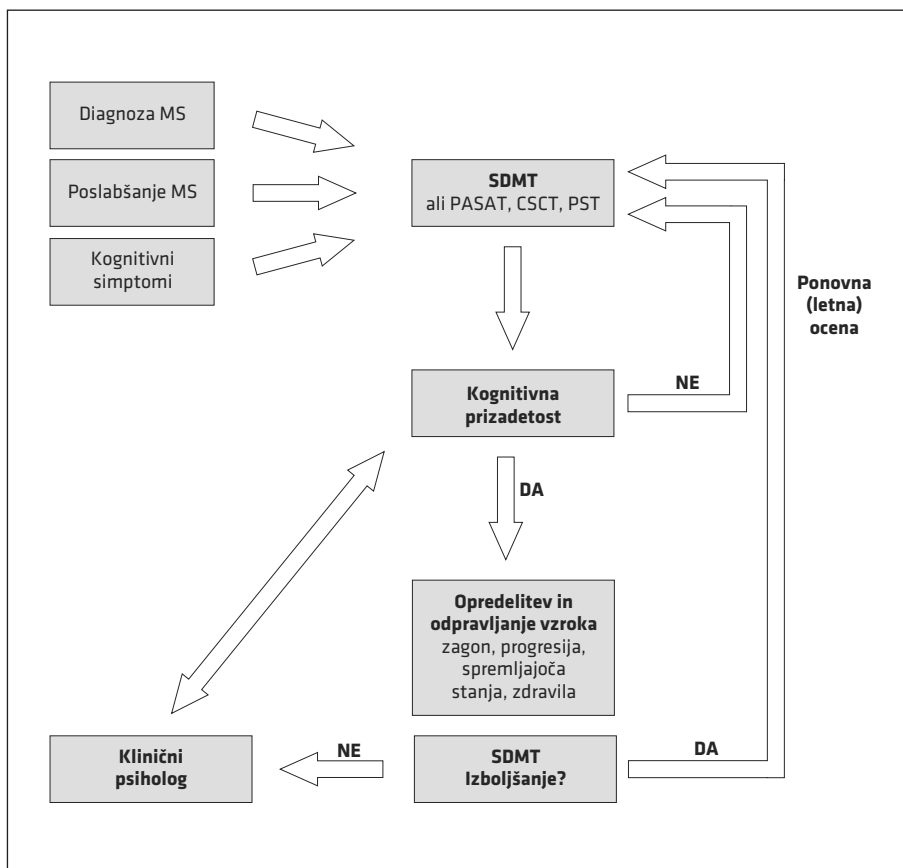
Predlog za rutinsko kognitivno presejanje je prikazan na sliki 1.

## OMEJITVE OCENJEVANJA KOGNITIVNIH FUNKCIJ

Pri diagnosticiranju kognitivnih motenj moramo upoštevati, da lahko na poslabšanje vplivajo druga pridružena stanja in

dejavniki, kot so tesnoba, depresija, nepečnost, bolečina, utrujenost in določena zdravila. Zato je pri oceni in možnostih obvladovanja kognitivnih težav treba prepoznati možne sekundarne vzroke. Priporoča se sočasna uporaba vprašalnikov za odkrivanje depresije, tesnobe, oceno utrujenosti in kronične bolečine (3, 7).

S kratkimi, usmerjenimi testi lahko spregledamo kognitivno prizadetost na drugih področjih, ki jih uporabljeni test ne zajame. Zato jih moramo uporabljati in interpretirati smiselno, sploh kadar pride do večjih odstopanj glede na prejšnje rezultate. Po drugi strani pa je celoviti nevropsihološki pregled



**Slika 1.** Algoritem s priporočeno obravnavo kognitivnih težav. MS – multipla skleroza, SDMT – preizkus modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test), PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, CSCT – Computerized Speed Cognitive Test, PST – Processing Speed Test.

dolgotrajen, tudi za bolnika dodatno utrujajoč in ga je treba razdeliti na več krajših pregledov. Za izvajanje in interpretacijo kratkih testov je potrebno ustrezno usposabljanje. Ocenjevalec mora opozoriti na okoliščine, ki bi lahko vplivale na interpretacijo dosežka. Nekateri testi, kot so SDMT, BICAMS in MACFIMS so lastniško zaščiteni in je za uporabo potrebno dovoljenje in/ali plačilo. Besedni testi potrebujejo tudi validacijo v slovenskem jeziku. Za zanesljivejšo interpretacijo rezultata kratkih testov, kot sta BICAMS in PASAT, bi bile potrebne referenčne vrednosti za slovensko zdravo populacijo in bolnike z MS v različnih starostnih in izobrazbenih skupinah.

## ZAKLJUČEK

Kognitivna prizadetost je pri MS pogosta in pomembno vpliva na bolnikovo življenje. Prepoznavanje kognitivne prizadetosti pri MS se mora izboljšati. Poleg standardne ocene nevrološke prizadetosti z EDSS se priporoča sistematično spremljanje kognitivnih funkcij s kratkimi testi, kot je npr. SDMT, pri vseh bolnikih z MS. Zgodnje prepoznavanje kognitivne prizadetosti je lahko ključno za nadaljnjo obravnavo in obvladovanje. Kratke teste lahko izvaja vsak ustrezno usposobljen član zdravstvenega tima. Za opredelitev vzroka in ukrepanje je potrebna presoja morebitnih drugih vplivov na kognicijo.

**LITERATURA**

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (12): 1139–51. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X
2. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Diagnosis and monitoring. *Neurol Sci.* 2021; 42 (12): 5183–93. doi: 10.1007/s10072-021-05165-7
3. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (10): 860–71. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5
4. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018; 24 (13): 1665–80. doi: 10.1177/1352458518803785
5. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler.* 2017; 23 (9): 1289–96. doi: 10.1177/1352458516677592
6. Kappos L, D'Souza M, Lechner-Scott J, et al. On the origin of Neurostatus. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4 (3): 182–5. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.001
7. NICE: Multiple sclerosis in adults: Management [internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2022 [citirano 2025 Feb 22]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>
8. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, et al. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 581. doi: 10.3389/fneur.2019.00581
9. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017; 23 (5): 721–33. doi: 10.1177/1352458517690821
10. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Montero P, et al. Structural MRI correlates of PASAT performance in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2018; 18 (1): 214. doi: 10.1186/s12883-018-1223-0
11. Artemiadis A, Bakirtzis C, Chatzitofis A, et al. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) cut-off scores for detecting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102751. doi: 10.1016/j.msard.2021.102751
12. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012; 18 (6): 891–8. doi: 10.1177/1352458511431076
13. Giedraitiene N, Kaubrys G, Kizlaitiene R. Cognition during and after multiple sclerosis relapse as assessed with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 8169. doi: 10.1038/s41598-018-26449-7



Alenka Horvat Ledinek<sup>1</sup>

# Cepljenje bolnikov z multiplo sklerozo, zdravljenih z visoko učinkovitimi zdravili

## *Vaccination of Multiple Sclerosis Patients Receiving High-Efficacy Treatment*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, multipla skleroza, preprečevanje okužb, zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, visoko učinkovito zdravljenje

Cepljenje je ključen del strategije preprečevanja okužb pri bolnikih z multiplo sklerozo, zlasti pri tistih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Zdravljenje multiple skleroze vpliva na delovanje imunskega sistema, kar lahko poveča tveganje za okužbe in zmanjša učinkovitost cepiv. Kljub temu raziskave kažejo, da cepljenje ne povečuje tveganja za poslabšanje bolezni ali napredovanje invalidnosti. Priporočila temeljijo na evropskem strokovnem sporazumu in poudarjajo, da so inaktivirana cepiva varna in priporočljiva za vse bolnike z multiplo sklerozo, tudi tiste, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Živa oslABLJENA cepiva so lahko varna za bolnike, ki se ne zdravijo z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni, vendar se jim je treba izogniti pri nekaterih imunosupresivnih terapijah. Posebna priporočila veljajo za nosečnice, starejše bolnike in popotnike. Nosečnice naj se cepijo proti gripi in oslovskemu kašlju. Starejšim bolnikom se priporoča cepljenje proti gripi, pnevmokoku in herpes zosteru. Bolniki, ki potujejo, morajo cepljenje opraviti vsaj 2–3 mesece pred odhodom in se izogibati živim cepivom, če prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Cepljenje je pri bolnikih z multiplo sklerozo varno in učinkovito ter predstavlja pomemben zaščitni ukrep pred resnimi okužbami.

### ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, multiple sclerosis, infection prevention, disease-modifying therapy, high-efficacy treatment

Vaccination is a key component of infection prevention strategies for patients with multiple sclerosis, especially those receiving immunosuppressive therapy. Multiple sclerosis treatments affect immune function, potentially increasing infection risk and reducing vaccine efficacy. However, studies show that vaccination does not increase the risk of disease exacerbation or disability progression. The recommendations based on European expert consensus emphasize that inactivated vaccines are safe and recommended for all patients with multiple sclerosis, including those on immunosuppressive therapy. Live attenuated vaccines may be safe for patients that are not receiving disease-modifying

<sup>1</sup> Doc. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ahledinek@hotmail.com

therapy but should be avoided with certain immunosuppressive treatments. Specific guidelines apply to pregnant women, elderly patients, and travelers. Pregnant women should receive influenza and pertussis vaccines. Elderly patients are advised to get vaccinated against influenza, pneumococcus, and herpes zoster. Travelers should complete vaccinations at least 2–3 months before departure and avoid live vaccines if on immunosuppressive therapy. Vaccination is safe and effective for patients with multiple sclerosis and plays a crucial role in protecting them from severe infections.

## UVOD

V zadnjih letih se je dolgoročna prognoza oseb z multiplo sklerozo (MS) bistveno izboljšala, predvsem zaradi dostopa do novih, učinkovitejših zdravil. Zdravila imajo različne mehanizme delovanja na periferni imunski sistem, saj uravnavajo število, funkcionalno stanje in migracijo limfocitov. Zaradi oslabiljenega imunskega sistema se poveča tveganje za reaktivacijo latentnih okužb, poslabšanje kroničnih asimptomatskih okužb, okužbe z novimi patogeni in težji potek običajnih okužb. Zato je pri izbiri zdravljenja treba upoštevati tako učinkovitost kot tudi morebitne neželene učinke in ukrepe za zmanjšanje tveganja za pojav neželenih učinkov.

Precepljenost bolnikov z MS je manjša, kot bi pričakovali in si želeli, kljub temu da je cepljenje ključen del strategije obvladovanja tveganj za okužbe, še posebej pri bolnikih z MS, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Pri omenjenem zdravljenju sta pomembna izbira in optimalen čas cepljenja.

Pod okriljem Evropskega odbora za zdravljenje in raziskave multiple skleroze in Evropske akademije za nevrologijo so bila leta 2023 zasnovana priporočila za cepljenje pri bolnikih z MS, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili. Temeljijo na sistematičnem pregledu literature in poenoteni metodologiji z upoštevanjem ravni dokazov in razmerja med koristmi in tveganji (1). Namen objavljenega dokumenta je svetovati zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem pri sprejemanju odločitev

o cepljenju kot delu celostne strategije preprečevanja okužb pri bolnikih z MS. Priporočila predstavljajo evropski strokovni sporazum, ki obravnava ključna vprašanja o:

- varnosti cepiv pri osebah z MS,
- učinkovitosti cepiv pri osebah z MS,
- splošni strategiji cepljenja in
- cepljenju pri posebnih podskupinah (otroci, nosečnice, starejši, popotniki).

## VARNOST CEPIV

V preučevanje varnosti cepiv je bilo vključenih 15 raziskav, od tega ena, ki je ocenjevala tveganje za poslabšanje osnovne bolezni po cepljenju na splošno, ter 14, ki so preučevale učinke posameznih cepiv, vključno s cepivi proti gripi, hepatitisu B, davici in tetanusu, tuberkulozi, noricam, klopnemu meningoencefalitisu (KME), steklini in rumeni mrzlici (1).

Rezultati so pokazali, da cepljenje ne povečuje tveganja za poslabšanje MS ali napredovanje invalidnosti. To velja tako za splošno cepljenje kot tudi za posamezna cepiva, vključno s cepljenjem proti gripi, hepatitisu B in kombiniranim cepivom proti davici in tetanusu (2). Raziskave o cepivu proti tuberkulozi so pokazale celo pozitiven učinek na potek osnovne bolezni, saj je po cepljenju prišlo do zmanjšanja števila aktivnih lezij in zagonov. Varnost cepiva proti virusu varicella zoster je bila ocenjena v raziskavi, v kateri pri 50 bolnikih z napredujočo MS ni bilo zaznanih večjih težav, vendar so bili podatki omejeni (3). Na podlagi omenjenih ugotovitev so

avtorji pripravili več ključnih izjav in priporočil:

- Cepljenje pri bolnikih z MS ni povezano s povečanim tveganjem za poslabšanje bolezni ali invalidnost.
- Koristi cepljenja bistveno presegajo morebitna tveganja.
- Inaktivirana cepiva so varna za bolnike z MS, tudi če prejemajo zdravila, ki vplivajo na potek bolezni (angl. *disease-modifying therapy*, DMT).
- Živa oslABLJENA cepiva so varna za bolnike, ki ne prejemajo DMT ali prejemajo imunomodulatorna zdravila, vendar se jim je treba izogibati pri določenem zdravljenju (z dimetilfumaratom, teriflunomidom in monoklonskimi protitelesi proti označevalcu celične pripadnosti 20 (angl. *cluster of differentiation 20*, CD20)).

## UČINKOVITOST CEPLJENJA PRI BOLNIKIHZ MULTIPLO SKLEROZO

### Učinkovitost cepljenja pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni

Štiri raziskave so preučile imunološki odziv na cepljenje, pri čemer so tri preučevale cepivo proti gripi, ena pa cepivo proti KME (4–6). Bolniki z MS, ki niso zdravljeni z DMT, imajo podobno močan imunski odziv na cepljenje kot zdravi posamezniki. Po cepljenju se pri obeh skupinah (bolniki z MS in zdravi posamezniki) znatno povečajo titri protiteles, kar kaže na dobro imunogenost cepiv. Pri bolnikih z MS so celo zaznali močnejše proliferativne odzive perifernih krvnih limfocitov na antigene gripe kot pri zdravih posameznikih, kar dodatno potrjuje sposobnost njihovega imunskega sistema za učinkovit odziv na cepivo (4). Na podlagi tega lahko zaključimo, da cepljenje pri bolnikih z MS, ki ne prejemajo terapije, zagotavlja učinkovito zaščito in da njihov imunski sistem ustrezno reagira na cepljenje (1).

### Učinkovitost cepljenja pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni

Raziskave kažejo, da bolniki z MS z različnimi režimi zdravljenja razvijejo različno stopnjo zaščite po cepljenju. Pri zdravljenju z interferonom- $\beta$  in glatiramer acetatom je odziv na cepiva podoben kot pri splošni populaciji. Bolniki, ki prejemajo teriflunomid, dimetilfumarat in natalizumab, razvijejo zaščito, vendar so lahko titri protiteles nekoliko nižji. Znatno zmanjšán imunski odziv na cepljenje pa so zaznali pri bolnikih, zdravljenih s fingolimodom in drugimi modulatorji receptorjev za sfinogozin-1-fosfat (angl. *sphingosine-1-phosphate receptors*, S1P). Prav tako imajo bolniki, ki prejemajo zdravljenje s protitelesi, usmerjenimi proti CD20 (kot sta okrelizumab in rituksimab), močno zmanjšán odziv na cepljenje, zlasti v prvih mesecih po terapiji. Svetuje se, da se cepljenje izvede čim prej pred začetkom imunosupresivne terapije, da se zagotovi ustrezna zaščita (1).

### STRATEGIJA CEPLJENJA PRI BOLNIKIHZ MULTIPLO SKLEROZO PRED, MED IN PO ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI, KI VPLIVAJO NA POTEK BOLEZNI

Prve smernice o cepljenju pri bolnikih z MS so bile objavljene leta 2002 in so poudarjale pomen cepljenja za preprečevanje okužb ter izpostavile varnost večine pogosto uporabljenih cepiv. Priporočale so, da bolniki z MS in njihovi družinski člani upoštevajo splošni cepilni program za odraslo populacijo (7). Vendar pa te smernice niso vsebovale posebnih priporočil glede uporabe cepiv pri bolnikih z MS, ki so prejemali takrat razpoložljive DMT. Razvoj novejših DMT, ki imajo močnejši imunosupresivni učinek, je ustvaril dodatne izzive pri cepljenju in pripeljal do novih priporočil cepljenja pri bolnikih z MS.

## Splošna priporočila cepljenja bolnikov z multiplo sklerozo

Cepljenje je ključno za zaščito bolnikov z MS pred okužbami, zlasti pri tistih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Inaktivirana in oslABLJENA cepiva so varna in se lahko uporabljajo ob upoštevanju posebnih kontraindikacij za določena živa oslABLJENA cepiva pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo ali pa imajo delno oslABLJEN imunski odziv (npr. proti gripi).

Priporoča se, da se bolniki z MS cepijo s cepivi, ki so del rednega cepilnega programa za odrasle. Poleg tega morajo prejeti dodatna specifična cepiva, ki so priporočena za imunokompromitirane osebe, kot so cepivo proti gripi, pnevmokoku, hepatitisu B, herpes zostru, okužbam s humanimi papilomavirusi in druga cepiva, katerih uporaba je pogojena s specifičnim zdravljenjem in klinično situacijo bolnika. Pomembno je zagotoviti tudi ustrezno cepljenje družinskih članov in drugih tesnih stikov proti gripi, ošpicam in noricam, da se zmanjša tveganje prenosa okužb. Po cepljenju je priporočljivo preveriti prisotnost protiteles proti antigenom povzročitelja hepatitisa B, tetanusa, ošpic in noric (tabela 1).

Pri načrtovanju cepljenja bolnikov, ki so zdravljeni z DMT, je treba upoštevati klinično stanje bolnika, vrsto cepiva in vrsto DMT, stopnjo nujnosti zaščite pred okužbo, tveganje za slabši imunski odziv na cepivo in možna tveganja za stranske učinke zaradi cepiva. Inaktivirana cepiva so varna za vse bolnike in se lahko uporabijo kadarkoli, vendar vsaj dva tedna pred začetkom imunosupresivne terapije. Živa oslABLJENA cepiva je treba dati vsaj 4–6 tednov prej, pri nekaterih zdravljenjih (npr. pri zdravljenju s protitelesi, usmerjenimi proti CD20) pa se jih je treba popolnoma izogibati. Bolniki, ki se zdravijo s protitelesi, usmerjenimi proti CD20, naj se cepijo vsaj tri mesece po zadnjem odmerku zdravljenja in 4–6 tednov pred naslednjim, da se optimizira zaščita.

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, se lahko uporabijo pospešene cepilne sheme. Cepljenje v času ponovitve bolezni je priporočljivo odložiti do stabilizacije. Sheme cepljenja za specifična cepiva so povzete v tabeli 1.

## Priporočila za cepljenje posebnih podskupin bolnikov

### Nosečnice

Cepljenje je ključno za zaščito nosečnic z MS in njihovih otrok pred okužbami, ki lahko povzročijo resne zaplete. Inaktivirana cepiva so varna in priporočljiva, medtem ko so živa oslABLJENA cepiva v nosečnosti kontraindicirana. Pri ženskah z MS, ki načrtujejo nosečnost, se priporoča ocena cepilnega statusa. Cepljenje z živimi oslABLJENIMI cepivi (npr. cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter cepivo proti noricam) je potrebno vsaj en mesec pred zanositvijo. Cepljenje proti gripi (z inaktiviranim cepivom) je priporočljivo v kateremkoli trimesečju, najbolje pred sezono gripe. Prav tako se priporoča cepljenje proti oslovskemu kašlju med 20. in 36. tednom nosečnosti, da se zagotovi prenos protiteles na plod. Nosečnice z MS naj bodo cepljene enako kot splošna populacija, če je tveganje za okužbo visoko (8).

Po porodu se lahko živa oslABLJENA cepiva dajo 4–6 tednov pred začetkom imunosupresivne terapije, medtem ko se inaktivirana cepiva lahko dajejo kadarkoli. Novorojenčki, izpostavljeni zdravljenju s protitelesi, usmerjenimi proti CD20 (okrelizumab, rituksimab), morajo imeti izmerjene ravni limfocitov B, preden prejmejo živa cepiva (npr. proti okužbi z rotavirusi). V času dojenja so varna vsa cepiva, razen cepiva proti rumeni mrzlici, ki se med dojenjem odsvetuje (1).

### Starejši bolniki

Starejši bolniki z MS so bolj izpostavljeni okužbam in imajo oslABLJEN imunski odziv na cepljenje. Cepljenje starejših bolnikov

Tabela 1. Priporočena cepljenja pri bolnikih z multiplo sklerozo, shema cepljenja in indikacije za cepljenje pri splošni populaciji z multiplo sklerozo in posebnih podskupinah. MS – multipila skleroza, im – intramuskularno, sc – subkutano, IS – imunosupresija, PCV13 – 13-valentno pnevmokoko konjugirano cepivo (angl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*), PPV23 – pnevmokoko polisaharidno cepivo (angl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*), PCV20 – 20-valentno pnevmokoko konjugirano cepivo (angl. *20-valent pneumococcal conjugate vaccine*), DMT – zdravila, ki vplivajo na potek bolezni (angl. *disease-modifying therapy*), CD20 – označevalec celične pripadnosti 20 (angl. *cluster of differentiation 20*). SIP – receptor za sfingozin-1-fosfat (angl. *sphingosine-1-phosphate receptor*, S1P).

Cepivo	Tip cepiva	Shema cepljenja	Indikacije	Posebna MS podskupina
Sezonska gripa	inaktivirano	En odmerek (im/sc) vsako leto.		Nošečnice: v kateremkoli trimestru. Otroci: od šestega meseca starosti v primeru sedanje /prihodnje IS.
Pnevmokok PCV13 PPV23 PCV20	inaktivirano	En odmerek PCV13 in en odmerek PPV23 v razmaku najmanj dveh mesecev ali en odmerek PCV20.		Otroci: glede na starost naj prejmejo PCV13 in PPV23 v primeru sedanje/prihodnje IS.
Tetanus-davica in Tetanus-davica-oslovski kašelj	inaktivirano; tetanus in davica toksoid	Trije odmerki im (mesec 0, 1, 6) pri najvih bolnikih. Poživitveni odmerek (im) pri prvih cepljenih.	Iste indikacije kot pri splošni populaciji.	Nošečnice: Tetanus-davica-oslovski kašelj ob koncu drugega ali tretjega trimestra, ponoviti ob vsaki nosečnosti.
Ošpice, mumps, rdečke	živo oslabljeno	Dva odmerka (im/sc) v razmaku štirih tednov.	Priporočljivo pri seronegativnih bolnikih, shemo zaključiti štiri tedne pred IS.	Nošečnice: ne cepimo, seronegativne cepimo po porodu, pred začetkom DMT.
Norice	živo oslabljeno	Dva odmerka (im/sc) v razmaku štirih tednov.	Priporočljivo pri seronegativnih bolnikih. Zaključiti štiri tedne pred IS.	Nošečnice: ne cepimo, seronegativne cepimo po porodu, pred začetkom DMT.
Humani papiloma virus (rekombinantno)	inaktivirano	Trije odmerki (im, mesec 0, 2, 6).	Priporočljivo pri bolnikih, ki bodo zdravljeni z alemtuzumabom, modulatorji SIP, kladirbinom ali zdravili, usmerjenimi proti CD20, ne glede na starost.	Otroci: popolna imunizacija vseh.
Herpes zoster	inaktivirano (rekombinantno)	Dva odmerka (im) v razmaku dveh do šestih mesecev.	Priporočljivo pri bolnikih, starejših od 18 let pri zdravljenju z alemtuzumabom, modulatorjem SIP, natalizumabom ali zdravili, usmerjenimi proti CD20 zdravili.	Otroci: ne cepimo pred 18. letom.
Virus hepatitisa B	inaktivirano (rekombinantno)	Navadno cepivo: trije odmerki (im, mesec 0, 1 in 6). Cepivo za izboljšano imuniteto: štirje odmerki (im, 0, 1, 2, 6-12 mesec) (40 mcg) ali adjuvantno cepivo dva odmerka (im, mesec 0 in 1 za adjuvantni (CpG 1018)).	Razmi šljati pri zelo tveganih seronegativnih bolnikih, posebno pri tistih, ki so zdravljeni z zdravili, usmerjenimi proti CD20.	Otroci: zagotoviti popolno imunizacijo vseh.
Cepivo proti COVID-19	mRNA adenovirusni vektor inaktivirano (rekombinantno adjuvantno)	Primarno cepljenje po shemi enega ali dveh odmerkov z dodatnimi požitvenimi odmerki.	Priporočljivo za vse bolnike z MS.	Nošečnice: v kateremkoli trimestru. Otroci: mRNA cepiva od šestega meseca starosti v primeru sedanje/prihodnje IS.

z MS naj sledi splošnim smernicam za odrasle bolnike z MS, pri čemer je treba upoštevati zdravljenje z DMT. Ker ni posebnih podatkov o varnosti cepiv pri tej skupini, je potrebna individualna ocena tveganja. Starejše bolnike je treba obvestiti o večjem tveganju za okužbe in pomenu imunizacije (9). Še posebej priporočljivo je cepljenje proti herpes zosteru (pasovcu) in pnevmokoku. Priporočajo se tudi uporaba okrepljenega ali visokodoznega cepiva proti gripi ter poživitveni odmerki cepiv proti tetanusu in davici.

### **Bolniki, ki potujejo**

Bolniki z MS, ki potujejo v tujino, so lahko izpostavljeni nalezljivim boleznim, ki v njihovi matični državi niso endemične. Tveganje za okužbo je odvisno od destinacije, zdravstvenega stanja in vedenja potnika. Priporočljivo je, da bolniki vsaj 2–3 mesece pred potovanjem opravijo oceno tveganja in se posvetujejo s strokovnjakom za cepljenje.

Raziskave so pokazale, da cepljenje proti steklini in KME ne povečuje tveganja za poslabšanje MS. Pri cepljenju proti rumeni mrzlici so podatki neenotni – ena raziskava je pokazala večjo aktivnost bolezni, medtem ko drugi dve tega nista potrdili.

Varna inaktivirana cepiva, ki jih lahko prejmejo vsi bolniki z MS, vključujejo cepiva proti hepatitisu A in B, steklini, japon-

skemu encefalitisu, meningokoku, kolери, KME, tifusu (inaktivirano cepivo), otroški paralizi. Kontraindicirana so živa oslajljena cepiva (pri bolnikih na imunosupresivih), in sicer cepivo proti rumeni mrzlici, oralno tifusno cepivo, cepivo proti dengi, noricam, ošpicam, mumpsu in rdečkam. Priporočljiva je individualna ocena tveganja za vsakega bolnika, zlasti pri cepljenju proti rumeni mrzlici, pri katerem je odločitev odvisna od destinacije in stanja bolezni (10).

### **ZAKLJUČEK**

Cepljenje je ključen del strategije preprečevanja okužb pri bolnikih z MS, zlasti pri tistih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Priporočila temeljijo na najboljših razpoložljivih znanstvenih dokazih in omogočajo zdravnikom, da sprejemajo informirane odločitve za zaščito svojih pacientov. Podatki o varnosti in učinkovitosti cepiv pri MS so še vedno omejeni, saj so študije večinoma majhne in osredotočene na le nekaj cepiv (proti gripi, tetanusu, pnevmokoku). Cepiva proti COVID-19 so zagotovila obsežen nabor podatkov o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih z MS, kar bi lahko pomagalo pri prihodnjem načrtovanju cepljenj.

Prihodnje raziskave bodo še naprej ocenjevale dolgoročne učinke novih MS terapij na tveganje za okužbe in prilagoditev priporočil glede cepljenja.

## LITERATURA

1. Romero SO, Lebrun-Frénay C, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler.* 2023; 29 (8): 904–25. doi: 10.1177/13524585231168043
2. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (5): 319–26. doi: 10.1056/NEJM200102013440501
3. Ross RT, Dawood MR, Cheang M, et al. Antibody response in seropositive multiple sclerosis patients vaccinated with attenuated live varicella zoster virus. *Can J Infect Dis.* 1996; 7 (5): 303–6. doi: 10.1155/1996/417061
4. Mokhtarian F, D, L, Miller A, Grob D, E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1997; 3 (4): 243–7. doi: 10.1177/135245859700300405
5. Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, et al. Influenza vaccination in MS: Absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology.* 2001; 56 (7): 938–43. doi: 10.1212/wnl.56.7.938
6. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol.* 2018; 25 (3): 527–34. doi: 10.1111/ene.13537
7. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002; 59 (12): 1837–43. doi: 10.1212/wnl.59.12.1837
8. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (1): 212–26. doi: 10.1097/AOG.0000000000000581
9. Burke M, Rowe T. Vaccinations in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2018; 34 (1): 131–43. doi: 10.1016/j.cger.2017.08.006
10. Freedman DO, Chen LH. Vaccines for international travel. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94 (11): 2314–39. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.025



Nik Krajnc<sup>1</sup>

# Klinični in paraklinični biooznačevalci napredovanja bolezni pri multipli sklerozi

## *Clinical and Paraclinical Biomarkers of Disease Progression in Multiple Sclerosis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, napredovanje, biooznačevalci, MRI, optična koherentna tomografija

Napredovanje bolezni, neodvisno od zagonov, je osrednji dejavnik, ki vpliva na dolgoročno prognozo bolnikov z multiplo sklerozo in predstavlja klinični korelat nepovratne nevroaksonske okvare. Medtem ko je na začetku bolezni v ospredju vnetni proces z demielinizacijo, postanejo v kasnejših fazah vedno bolj izraziti nevrodegenerativni mehanizmi. Posledično so zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, mnogo bolj učinkovita pri zdravljenju recidivno-remitentne multiple skleroze v primerjavi z napredujočimi oblikami bolezni. Za spremljanje nevrodegenerativnih procesov, povezanih z multiplo sklerozo, je bilo raziskanih več kliničnih in parakliničnih biooznačevalcev. Poleg pogosto uporabljene razširjene lestvice stopnje prizadetosti sta pomembna klinična biooznačevalca tudi test hoje na 25 čevljev (angl. *timed 25-foot walk*, T25FW) in preizkus modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test, SDMT), ki omogočata vpogled v motorične in kognitivne funkcije bolnikov z multiplo sklerozo. Paraklinični biooznačevalci, kot so atrofija možganov in hrbtenjače, tanjšanje notranjih plasti mrežnice, zaznana z optično koherentno tomografijo, ter biooznačevalci v krvi in likvorju, vključno z lahkimi verigami nevrofilamentov in glialno fibrilarno kislino beljakovino, ponujajo dodatne možnosti za spremljanje nevrodegenerativnih procesov tudi v odsotnosti očitnega kliničnega napredovanja. Glede na zapletenost in heterogenost napredovanja bolezni se zdi multimodalni pristop, ki vključuje magnetnoresonančno slikanje, optično koherentno tomografijo, biooznačevalce v krvi in likvorju ter klinični pregled, najzanesljivejši, pri čemer bosta standardizacija ter nadaljnji razvoj kliničnih in parakliničnih biooznačevalcev ključna za izboljšanje njenega zgodnjega odkrivanja ter oblikovanje učinkovitih terapevtskih strategij za njeno upočasnitev.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, progression, biomarker, MR, optical coherence tomography

Progression independent of relapse activity is a key determinant of long-term prognosis in multiple sclerosis, representing the clinical manifestation of underlying neuroaxonal degeneration. While inflammation with demyelination predominates in early disease

<sup>1</sup> Nik Krajnc, MD, PhD, Department of Neurology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18–20, 1090 Vienna, Austria; Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18–20, 1090 Vienna, Austria; nik.krajnc@meduniwien.ac.at

stages, its nature evolves over time as neurodegenerative processes become more prominent. Consequently, disease-modifying therapies effective in relapsing-remitting multiple sclerosis show limited efficacy in progressive multiple sclerosis, shifting research focus toward targeted treatments for neurodegeneration. A range of clinical and paraclinical biomarkers has been explored to assess and predict neurodegeneration, associated with multiple sclerosis. Besides the widely used Expanded Disability Status Scale, clinical measures such as the Timed 25-Foot Walk and Symbol Digit Modalities Test provide valuable insights into motor and cognitive function. Paraclinical parameters, including brain and spinal cord atrophy, inner retinal layer thinning observed via optical coherence tomography, and fluid biomarkers such as serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels, offer additional tools for tracking disease progression. These biomarkers capture subclinical neurodegeneration even in the absence of overt clinical worsening. Given the complexity and heterogeneity of progression of multiple sclerosis, a multimodal approach integrating magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, fluid biomarkers, and clinical assessments is likely to provide the most accurate framework for defining and predicting disease progression. Standardizing and refining these biomarkers will be essential for advancing early diagnostic precision and optimizing therapeutic strategies to mitigate disability progression in multiple sclerosis.

---

## INTRODUCTION

The current concept of multiple sclerosis (MS) pathophysiology encompasses a complex and largely overlapping continuum of both inflammatory and neurodegenerative processes, with neuroaxonal damage occurring early in the disease course and, albeit often clinically silent, mainly determining long-term prognosis (1). While the majority of patients initially follow a relapsing course, the natural history of the disease frequently involves a transition to a progressive course, characterized by irreversible disability progression independent of relapse activity (PIRA) (2–6). Historically, nearly 25% of relapsing multiple sclerosis (RMS) patients transitioned to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) within a decade of diagnosis; however, advancements in early diagnosis and the introduction of disease-modifying therapies (DMTs) have significantly reduced this risk, with current estimates suggesting a 10-year conversion risk of approximately 2% (7–9).

In contemporary neurology, the conventional classification of MS into distinct phenotypes, such as relapsing-remitting and secondary progressive MS, has become increasingly less relevant. Advances in therapeutic strategies, along with the refinement of paraclinical biomarkers for monitoring treatment response and early signs of disease progression, have shifted the focus toward proactive intervention – even at the subclinical level – to prevent irreversible disability. This evolving understanding of MS pathophysiology has also led to a redefined nomenclature, emphasizing a more fluid and continuous disease spectrum rather than rigid phenotype distinctions.

However, while existing biomarkers aid in tracking inflammatory disease activity and treatment response, they remain insufficient for reliably capturing the neurodegenerative processes driving PIRA.

Given that DMTs primarily target inflammation and demonstrate limited efficacy in halting gradual disability accumulation,

there is a critical need to develop more sensitive and specific biomarkers of disease progression. These would not only enhance our ability to predict and monitor long-term outcomes but also pave the way for therapeutic strategies designed to directly counteract neurodegeneration and its contribution to disability accrual.

## **CLINICAL BIOMARKERS**

### **Expanded Disability Status Scale**

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) is a widely used tool for assessing neurological impairment in MS. It provides a comprehensive evaluation of disability, ranging from 0 (no disability) to 10 (death due to MS), based on clinical signs and symptoms across eight functional systems: pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder, visual, cerebral (cognitive), and ambulatory function (10). While it is generalizable to all MS patients independent of age and disease course, there is some inter-rater variability strongly depending on the level of training of raters (11–13). Moreover, it is strongly driven by walking ability (especially in the EDSS score of 4.0–6.5), mostly disregards upper-extremity function and cognitive disability, and displays a non-linear change pattern over time (14, 15). Whilst irreversible disability accumulation may occur at any stage of the disease through two distinct mechanisms – relapse-associated worsening (RAW) and PIRA – EDSS lacks the precision to reliably distinguish these pathways (16).

There are multiple definitions of disability progression based on the EDSS, each differing in key methodological aspects. These variations include the minimum required change, the use of a fixed vs. a roving baseline, and whether a change in EDSS must be confirmed over a specific period or sustained throughout the entire observation period (17–19). A recent study on patients with primary progressive MS demonstrated that progression rates varied

significantly depending on the definition applied, ranging from 28% to 82%, with corresponding times to progression spanning from 2.653 to 550 days. The most influential factors driving these discrepancies were the required minimal EDSS increase (accounting for up to a 24% difference in event rate), the confirmation period (up to 20%), and the choice of a roving vs. a fixed baseline (up to 12%) (20).

### **The Multiple Sclerosis Functional Composite**

The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) is a composite score assessing short-distance ambulation via the Timed 25-Foot Walk Test (T25FW), upper-extremity function using the 9-Hole Peg Test (9HPT), and cognitive performance assessed by the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). T25FW and 9HPT seem to be more sensitive in identifying disability progression than EDSS, with the clinically relevant threshold for change being  $\geq 20\%$  (21–25). On the other hand, the PASAT has demonstrated limited sensitivity in detecting subtle cognitive decline and is often poorly tolerated by patients due to its complexity and high cognitive demand (26, 27). Notably, both 9HPT and PASAT have well-demonstrated practice effects, reducing their reliability over repeated administrations. Additionally, the EDSS-Plus composite score, which integrates the EDSS, T25FW, and 9HPT, has been shown to be approximately twice as sensitive as the EDSS alone in detecting disability progression (59.5% vs. 24.7%, respectively); however, incorporating the 9HPT results in only a marginal increase in detected worsening events (23). Therefore, the T25FW seems to be the most robust and reliable clinical measure for detecting disease progression (28, 29). It also demonstrates good to excellent test-retest reliability and minimal inter-rater variability, is easily applicable in a real-world setting owing to its short

administration time, and can be obtained by trained staff.

### **Symbol Digit Modalities Test**

The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is a valuable tool for assessing sustained attention, concentration, and visuomotor speed, which are impaired in up to 65% of patients with MS but are often underestimated when relying solely on the EDSS (30-32). Compared to the PASAT, the SDMT demonstrated superior performance, offering higher sensitivity and moderate specificity (91% and 60%, respectively), with a 4-point or 10% change being considered clinically relevant (33-36). Notably, it correlates less strongly with EDSS and other performance metrics (T25FW, 9HPT), providing additional information by assessing functions not captured by these measures (37). However, the test is subject to significant practice effects, particularly when administered at brief inter-assessment intervals, which diminish with advancing disease progression (38, 39). Still, a change in key has been proposed to make the interpretation of the results less biased.

### **ASSESSMENT OF VISUAL FUNCTION**

The anterior visual pathway is affected in over 90% of patients with MS throughout the disease course (40). Among the various available measures of visual function, visual contrast threshold has emerged as the most promising in MS and is defined as the minimum contrast required for an individual to distinguish an object from its background. Visual contrast is commonly assessed using Sloan low-contrast letter acuity (LCLA) charts, which are adapted from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study high-contrast visual acuity (HCLA) charts. Unlike the traditional HCLA charts that utilize black letters at 100% contrast, LCLA charts employ grey letters at reduced contrast levels of 2.5% and 1.25%

(41). This approach provides a continuous and sensitive measure of visual dysfunction in MS, with a loss of seven or more letters on the LCLA chart considered clinically meaningful and exceeding the threshold of test-retest variability (42). LCLA has been shown to be impaired in patients with MS, even when HCLA remains within normal limits (43). Given its sensitivity in detecting visual dysfunction in MS, there have been increasing calls for its integration into the MSFC to provide a more comprehensive assessment of visual impairment in the disease (34, 44).

### **MAGNETIC RESONANCE IMAGING Brain Atrophy**

Brain atrophy, quantified through MRI volumetry, is a well-established imaging biomarker of neurodegeneration in MS (45). It is typically measured using fully automated methods applied to standard 3D T1-weighted MRI sequences, with the Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy (SIENA) and Brain Boundary Shift Integral (BBSI) being among the most commonly employed approaches (46-49). SIENA segments brain from non-brain tissue, estimates the outer skull surface as a normalization factor, and aligns serial scans to correct for geometric distortions, demonstrating high test-retest reliability with an error margin of 0.17% in MS data sets (49, 50). While segmentation-based algorithms with manual correction are considered the reference standard, they are time-intensive and less reproducible (51).

Recent studies have established cut-offs to differentiate pathological MS-related brain atrophy from physiological changes, with an annualized atrophy rate of 0.40% best predicting disability progression (65% sensitivity, 80% specificity) (52). Furthermore, cortical atrophy accelerates in progressive MS (-0.87% vs. -0.48% per year in RMS) and exhibits a stronger association with clinical progression than global atro-

phy (53, 54). In addition to cortical measures, thalamic volume has emerged as a critical MRI-derived marker of neuroaxonal damage, with baseline thalamic atrophy predicting disability progression over the subsequent five years (55, 56).

However, several external factors must be accounted for when interpreting brain atrophy metrics, including hydration status, diurnal fluctuations, lifestyle factors (e.g., smoking, alcohol consumption), menstrual cycle, and comorbidities (57–61). Moreover, inflammatory activity can transiently increase brain volume, while DMT may lead to early, non-tissue-related brain volume loss – termed pseudoatrophy – due to the resolution of edema (62). To mitigate these effects, a rebaseline MRI is recommended 3–6 months after DMT initiation. However, the routine integration of brain atrophy measurement also remains challenging due to technical limitations, including variability in MRI acquisition protocols, scanner-induced distortions, and inter-site inconsistencies, all of which compromise measurement reliability (63, 64).

### Spinal Cord Atrophy

Spinal cord atrophy (SCA) has emerged as a compelling biomarker of MS-related neurodegeneration, with mounting evidence supporting its strong correlation with clinical disability and disease progression (65, 66). Notably, spinal cord cross-sectional area (CSA) measurements can effectively differentiate between RMS and progressive MS, underscoring their potential utility in disease stratification (67, 68). Upper cervical spinal cord atrophy is particularly pronounced in the anteroposterior direction in early disease stages, and follows a cranio-caudal pattern as the disease advances (69, 70). Importantly, SCA represents a highly sensitive marker of neurodegeneration, with an estimated annual atrophy rate of –1.8%, significantly exceeding the rate of brain atrophy in MS patients (67, 71).

However, the clinical implementation of SCA assessment remains technically challenging due to both anatomical (e.g., high mobility, smaller dimensions) and imaging-related (e.g., lower tissue contrast) constraints of the spinal cord. Furthermore, focal lesions introduce additional variability in SCA measurements, as acute lesions can transiently cause swelling, while chronic lesions contribute to localized cord shrinkage, thus complicating longitudinal assessments (72).

SCA is typically quantified using T1-weighted gradient recalled sequences, with a mean upper cervical cord area at C2–C3 as the standard metric (73–75). Notably, recent findings suggest that CSA measured 2.5 cm below the pontine margin yields comparable results, offering a methodological advantage for retrospective analyses in studies lacking dedicated spinal cord imaging (76).

### Chronic Active Lesions

The pathophysiology of progressive MS is believed to be driven by smoldering neuroinflammation within the brain parenchyma and sequestered meninges, alongside chronic oxidative injury, iron accumulation, and mitochondrial dysfunction (77). Central to this process are microglia and macrophages, whose activation extends beyond focal demyelination to diffusely affect normal-appearing white and gray matter (78, 79). A hallmark of chronic neuroinflammation is the presence of chronic active lesions (CALs), which are thought to hinder endogenous tissue repair mechanisms, leading to significant intralésional and perilesional damage (80). This persistent tissue injury perpetuates neuroinflammation via activated microglia and macrophages, driven by pro-inflammatory mediators (81).

Currently, three *in vivo* imaging biomarkers have been identified for the detection of CALs: paramagnetic rim lesions (PRLs), slowly expanding lesions (SELs), and 18kDa translocator protein (TSPO) positron

emission tomography (PET) positive lesions. However, given practical limitations in routine clinical application, only PRLs and SELs will be further explored.

### **Paramagnetic Rim Lesions**

PRLs can be identified using susceptibility-based MRI techniques, including T2\*- and R2\*-weighted magnitude and phase imaging, susceptibility-weighted imaging (SWI), and quantitative susceptibility mapping (QSM), and serve as a marker of disease-associated, iron-laden microglia and macrophages accumulating at the lesion edge (81, 82). They originate from a subset of acute lesions that initially exhibit T1 gadolinium enhancement with a characteristic centripetal contrast dynamic, reflecting the movement of contrast across a disrupted blood-brain barrier (BBB) from the lesion periphery toward its center (81, 83, 84). Over approximately three months, these acute lesions evolve into PRLs as they lose gadolinium enhancement, indicating BBB reclosure. PRLs can persist for up to a decade, provided the iron rim remains intact, with its eventual disappearance marking the lesion's transition to an inactive state (85, 86).

PRLs exhibit more extensive tissue damage, as reflected by lower T1 signal intensity, reduced magnetization transfer ratio (MTR), and prolonged T1 relaxation time – quantitative markers indicative of axonal loss, demyelination, and microstructural tissue degeneration (87–89). Their presence has been associated with several clinical outcomes, including a more severe disease course, elevated serum neurofilament light chain (sNfL) levels, and accelerated brain atrophy as well as inner retinal layer thinning (90–93). While initial research on PRLs has predominantly relied on ultrahigh-field 7T MRI, multiple studies have demonstrated that PRLs can also be reliably detected using 3T and even 1.5T MRI, supporting their feasibility for both clinical trials and standard practice (85, 94–98).

### **Slowly Expanding Lesions**

SELs have also been proposed as *in vivo* correlates of CALs, demonstrating greater tissue destruction, as evidenced by low T1 signal intensity and reduced MTR, both indicative of extensive myelin loss (99, 100). This damage is thought to occur behind an intact BBB, as SELs do not exhibit gadolinium contrast enhancement (94). Patients harboring multiple SELs tend to exhibit a more aggressive disease phenotype, characterized by higher lesion burden, and reduced whole brain and basal ganglia volumes, which leads to greater motor and cognitive disability, as well as an earlier transition to progressive disease course (101–103).

Interestingly, recent studies have revealed limited overlap between PRLs and SELs in MS, with SELs outnumbering PRLs by approximately two- to eight-fold (104). The underlying determinants of whether a CAL predominantly expands and/or develops a paramagnetic rim remain unclear (105). Notably, lesions displaying PRL characteristics alone exhibit more profound tissue damage compared to those with SEL features alone. However, evidence suggests that lesions exhibiting both PRL and SEL properties represent the most destructive lesion subtype, carrying the most unfavorable clinical prognosis (87).

### **OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY**

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive and accessible imaging technique that uses near-infrared light to produce detailed images of the retina (106). It allows for precise measurement of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL), both of which serve as reliable biomarkers of neuroaxonal degeneration in MS (107). Since time domain OCT (TD-OCT) has been supplanted by spectral domain OCT (SD-OCT), which provides

a better image resolution and enables the use of segmentation algorithms, validity has improved to the extent that even small micrometer-scale changes can be reliably reproduced (108). Among the fully automated segmentation techniques, the Cirrus and the Spectralis are widely utilized (109). Both have demonstrated excellent reproducibility and repeatability for pRNFL and GCIPL measurements, particularly when advanced features such as eye tracking and the averaging of multiple images are applied (110–112).

### Inner Retinal Layer Thickness

Several studies using a tier stratification of patients according to retinal thickness based on a cross-sectional OCT of eyes without a history of ON have shown that reduced pRNFL and GCIPL thicknesses indicate a higher risk of future disability worsening. The lowest tier, defined by reduced pRNFL ( $<88\ \mu\text{m}$ ) and GCIPL thickness ( $<77\ \mu\text{m}$ ), was robustly and reproducibly associated with a 2- to 3-fold increased risk of disability progression within the next three years (113–115). In another study, reduced GCIPL thickness ( $<70\ \mu\text{m}$ ) was associated with a 4-fold increased risk of disease progression over a median of 10 years later (116). Patients with lower retinal thickness have likely suffered a higher degree of neuroaxonal damage and may therefore have less neuroaxonal reserve remaining, which may in turn give them a lower capacity to compensate further neuroaxonal damage, leading to a higher likelihood of clinical worsening in subsequent years.

### Inner Retinal Layer Thinning

The pathophysiology underlying retinal thinning occurring independent of ON is still not entirely clear and may have several contributors. However, the bulk of retinal thinning is thought to be caused by MS lesions located in the visual pathway, which lead to retrograde axonal degener-

ation and/or the trans-synaptic degeneration of retinal cells, resulting in pRNFL and GCIPL thinning. The effect of inner retinal layer thinning appears to be greatest early in the disease process, probably due to a greater vulnerability of retinal ganglion cells for neurodegeneration, and seems to reach a plateau (flooring) effect with longer disease duration (117–119).

Inner retinal layer thinning in MS progresses gradually, with mean rates of 1–2  $\mu\text{m}/\text{year}$  in pRNFL and 0.6–1.8  $\mu\text{m}/\text{year}$  in GCIPL – exceeding the age-related thinning of 0.2–0.5  $\mu\text{m}/\text{year}$  and 0.1–0.3  $\mu\text{m}/\text{year}$  in healthy individuals, respectively (118, 120–123). Inner retinal layer thinning is even faster in patients with PIRA, pronounced brain atrophy, and elevated sNFL levels (118, 124). Both annualized loss of GCIPL ( $\geq 1.0\ \mu\text{m}$ ) and pRNFL ( $\geq 1.5\ \mu\text{m}$ ) are strong predictors of disability progression, with up to an 18-fold increased risk, demonstrating good specificity and moderate sensitivity (115). Of note, GCIPL thinning (87% sensitivity, 90% specificity) significantly exceeds the strength of association found with pRNFL thinning (76% sensitivity, 90% specificity), being also superior to cross-sectionally measured retinal thicknesses (115). Progressive thinning of GCIPL, and to a lesser extent, pRNFL in absence of inflammatory episodes makes the measure a compelling model for MS associated neurodegeneration and, thus, a promising candidate biomarker for measuring disease progression in MS.

Despite growing evidence supporting OCT in MS management, comprehensive longitudinal studies are needed to validate its role in monitoring neurodegeneration. Moreover, retinal layer thinning lacks specificity, occurring in other neurodegenerative diseases, and is influenced by confounders such as race and coexisting neurological or ophthalmological conditions (125–127). Automatic segmentation also requires quality control, partially addressed by OSCAR-IB

criteria. And last but not least, its availability remains limited in some centers worldwide.

## **FLUID BIOMARKERS**

### **Neurofilament Light Chain**

Released into the cerebrospinal fluid (CSF) and subsequently the bloodstream following neuroaxonal injury, the serum neurofilament light chain (sNfL), a structural protein of the axonal cytoskeleton, serves as a sensitive but unspecific marker of axonal damage (128). Until recently, NfL studies were largely confined to CSF due to the insufficient sensitivity of early detection systems, which were unable to accurately quantify the physiologically lower levels of sNfL, thereby limiting its clinical applicability (129). The introduction of Single Molecule Array (Simoa®) technology revolutionized this field by enabling highly sensitive quantification of the latter (130). Notably, multiple studies have demonstrated a strong correlation between CSF and serum NfL levels, facilitating the use of sNfL as a readily accessible biomarker for serial monitoring (129). Whilst sNfL is now well-established as a marker of treatment response in active MS, its capacity to predict disease progression, especially when acute inflammatory activity is suppressed by high-efficacy DMT, seems limited (131–134). Still, several studies have shown that increased sNfL levels might be associated with disability progression and brain atrophy (135–137).

Moreover, several critical limitations must be addressed. sNfL levels are influenced by age, body mass index, and confounding factors, such as physical activity, trauma, and small vessel disease (138). Previous studies have shown that only about 15–20% of brain atrophy variation can be accounted for by annual sNfL measurements, indicating that a substantial proportion of neuroaxonal loss remains unreflected by sNfL levels alone (139).

Whilst sNfL levels are indeed associated with an increased risk of PIRA, they also rise with clinical and radiological activity, limiting their specificity (140, 141). Crucially, most associations stem from group-level analyses, raising concerns about its reliability for individual clinical decisions.

### **Glial Fibrillary Acidic Protein**

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is an intermediate filament protein expressed in astrocytes, whose upregulation plays a pivotal role in the formation of extended and thickened astrocytic processes characteristic of reactive astrogliosis at the site of the injury (142). Notably, this process does not always result in glial scar formation, as its re- or demyelinating potential is influenced by various factors, including the timing after injury, the lesion microenvironment, and interactions with other cell types and signaling factors that regulate their activation (143–145). However, extensive astrogliosis can ultimately lead to the development of the astroglial scar, which is increasingly recognized as one of the key drivers of disease progression (146–148).

Elevated serum GFAP levels have been observed in patients with progressive MS, and seem to be predictive of long-term disability progression, extending beyond 15 years (149–152). Recent evidence has demonstrated the superior diagnostic accuracy of GFAP compared to sNfL in distinguishing RMS from progressive MS, underscoring the role of compartmentalized inflammation within the CNS as a key driver of smouldering MS, with a combined measurement further enhancing diagnostic precision (77, 150, 153). Notably, unlike sNfL, GFAP does not appear to increase during acute inflammation in the CSF or serum, nor is it influenced by DMTs (154, 155). Thus, the simultaneous assessment of GFAP and sNfL may provide valuable insights for differentiating RAW from PIRA, offering a more refined approach to mon-

itoring MS disease course. However, unlike sNfL, serum GFAP levels exhibit only a low to moderate correlation with their CSF counterparts, potentially limiting their utility in routine clinical practice (156).

## CONCLUSIONS

To date, extensive research has explored potential clinical and paraclinical biomarkers to assess and predict disease progression in MS. Among clinical biomarkers, the T25FW and SDMT have emerged as the most promising, effectively evaluating lower extremity function and cognitive performance, respectively. Notably, these measures correlate well with other biomarkers of MS-related neurodegeneration. In the realm of paraclinical biomarkers, brain and spinal cord atrophy, pRNFL and GCIPL thinning, along with sNfL and GFAP levels, offer accessible and reproducible tools for monitoring disease progression. As disability advances, integrating a broader range of paraclinical measures becomes increasingly important, particularly given

their ability to capture subclinical disease activity even in the absence of overt clinical progression. However, despite their potential, the current body of evidence supporting many of these biomarkers remains limited.

Moving forward, prospective, high-quality studies employing a multimodal approach are essential to achieving a more comprehensive understanding of the pathophysiological mechanisms driving disease progression. Such an approach could enhance diagnostic accuracy, reduce time to diagnosis, and open a critical window for early therapeutic intervention aimed at delaying disability progression. While a multimodal strategy would likely provide the most sensitive framework for tracking disease progression, the practical limitations of implementing a wide array of biomarkers in routine clinical practice must be considered. Thus, the focus should be on refining and integrating the most accessible and predictive paraclinical markers – such as MRI, OCT and fluid biomarkers – alongside clinical assessments.

**REFERENCES**

1. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023; 22 (1): 78–88.
2. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag.* 2019; 9 (6): 301–17.
3. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343 (20): 1430–8.
4. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain.* 1993; 116 ( Pt 1): 117–34.
5. Weinstenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain.* 1989; 112 ( Pt 6): 1419–28.
6. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158978.
7. Bogosian A, Morgan M, Moss-Morris R. Multiple challenges for people after transitioning to secondary progressive multiple sclerosis: a qualitative study. *BMJ Open.* 2019; 9 (3): e026421.
8. Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram. *Mult Scler.* 2019; 25 (8): 1102–12.
9. Ouallet JC. Do disease-modifying drugs (DMD) have a positive impact on the occurrence of secondary progressive multiple sclerosis? *Comment. Rev Neurol (Paris).* 2020; 176 (6): 500–4.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33 (11): 1444–52.
11. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler.* 2009; 15 (8): 984–97.
12. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, et al. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988; 45 (7): 746–8.
13. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology.* 1990; 40 (6): 971–5.
14. Cadavid D, Tang YO, Neill G. [Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2010; 51 (6): 321–9.
15. Hyland MR, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24(3): 255–61.
16. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain.* 2022; 145(8): 2796–805.
17. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain.* 2015; 138 (Pt 11): 3287–98.
18. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol.* 2018; 25 (9): 1107–e101.
19. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2018; 24 (7): 963–73.
20. Bsteh G, Marti S, Krajnc N, et al. Disability progression is a question of definition—A methodological reappraisal by example of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2025; 93: 106215.
21. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018; 55(Suppl 1): S66–S8.
22. Bin Sawad A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, et al. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32 (12): 1969–74.
23. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017; 23 (1): 94–105.
24. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, et al. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12 (5): 594–8.
25. Bosma LV, Kragt JJ, Brieva L, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler.* 2010; 16 (7): 862–7.

26. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler*. 2002; 8 (5): 359–65.
27. Orbach R, Zhao Z, Wang YC, et al. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e45409.
28. Rosti-Otajarvi E, Hamalainen P, Koivisto K, et al. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117 (6): 421–7.
29. Solari A, Radice D, Manneschi L, et al. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *J Neurol Sci*. 2005; 228 (1): 71–4.
30. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, et al. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22 (1): 22–34.
31. Hojsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav*. 2018; 8 (2): e00875.
32. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019; 10: 581.
33. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019; 25 (13): 1781–90.
34. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, et al. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler*. 2012; 18 (8): 1074–80.
35. Lopez-Gongora M, Querol L, Escartin A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*. 2015; 15: 40.
36. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23(5): 721–33.
37. Goldman MD, LaRocca NG, Rudick RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology*. 2019; 93 (21): e1921–e31.
38. Pereira DR, Costa P, Cerqueira JJ. Repeated Assessment and Practice Effects of the Written Symbol Digit Modalities Test Using a Short Inter-Test Interval. *Arch Clin Neuropsychol*. 2015; 30 (5): 424–34.
39. Roar M, Illes Z, Sejbaek T. Practice effect in Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 10: 116–22.
40. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. 1976; 26 (6 PT 2): 26–8.
41. Galetta K, Balcer LJ. Measures of visual pathway structure and function in MS: Clinical usefulness and role for MS trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2 (3): 172–82.
42. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, et al. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology*. 2007; 114 (10): 1804–9.
43. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23 (5): 734–47.
44. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 2003; 61 (10): 1367–73.
45. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017; 27 (2): 289–300.
46. De Stefano N, Bhattaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17 Suppl 1: 10S–5S.
47. Amiri H, de Sitter A, Bendfeldt K, et al. Urgent challenges in quantification and interpretation of brain grey matter atrophy in individual MS patients using MRI. *Neuroimage Clin*. 2018; 19: 466–75.
48. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002; 17 (1): 479–89.
49. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, et al. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25 (3): 466–75.
50. Smeets D, Ribbens A, Sima DM, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2016; 6 (9): e00518.
51. Durand-Dubief F, Belaroussi B, Armspach JP, et al. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33 (10): 1918–24.

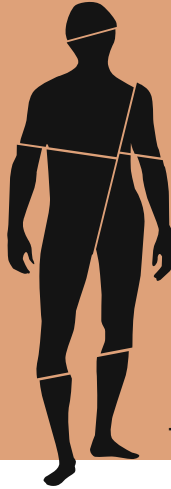
52. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (1): 93–9.
53. Eijlers AJC, Dekker I, Steenwijk MD, et al. Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 93(14): e1348–e59.
54. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*. 2016; 139 (Pt 1): 115–26.
55. Hanninen K, Viitala M, Paavilainen T, et al. Thalamic Atrophy Predicts 5-Year Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020; 11: 606.
56. Hanninen K, Viitala M, Paavilainen T, et al. Thalamic Atrophy Without Whole Brain Atrophy Is Associated With Absence of 2-Year NEDA in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019; 10: 459.
57. Duning T, Kloska S, Steinstrater O, et al. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*. 2005; 64 (3): 548–50.
58. Nakamura K, Brown RA, Narayanan S, et al. Diurnal fluctuations in brain volume: Statistical analyses of MRI from large populations. *Neuroimage*. 2015; 118: 126–32.
59. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology*. 2005; 64 (10): 1704–11.
60. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014; 28 (2): 147–56.
61. Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune Comorbidities Are Associated with Brain Injury in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37 (6): 1010–6.
62. Zivadinov R, Reeder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71 (2): 136–44.
63. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16 (7): 777–93.
64. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16 (3): 171–82.
65. Song X, Li D, Qiu Z, et al. Correlation between EDSS scores and cervical spinal cord atrophy at 3T MRI in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 37: 101426.
66. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (4): 410–8.
67. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, et al. Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimaging*. 2018; 28 (6): 556–86.
68. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, et al. Cervical spinal cord atrophy: An early marker of progressive MS onset. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018; 5 (2): e435.
69. Lundell H, Svolgaard O, Dogonowski AM, et al. Spinal cord atrophy in anterior-posterior direction reflects impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136 (4): 330–7.
70. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, et al. Clinically relevant cranio-caudal patterns of cervical cord atrophy evolution in MS. *Neurology*. 2019; 93 (20): e1852–e66.
71. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, et al. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1756286419840593.
72. Biberacher V, Boucard CC, Schmidt P, et al. Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015; 21 (7): 875–84.
73. Losseff NA, Webb SL, O’Riordan JI, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain*. 1996; 119 (Pt 3): 701–8.
74. Daams M, Weiler F, Steenwijk MD, et al. Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple sclerosis: relation to brain findings and clinical disability. *Mult Scler*. 2014; 20 (14): 1860–5.
75. Kim G, Khalid F, Oommen VV, et al. T1- vs. T2-based MRI measures of spinal cord volume in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2015; 15: 124.
76. Liu Z, Yaldizli O, Pardini M, et al. Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4 (1): 52–7.
77. Giovannoni G, Popescu V, Wuferl J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the ‘real MS’. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022; 15: 17562864211066751.
78. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, et al. Loss of ‘homeostatic’ microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*. 2017; 140 (7): 1900–13.

79. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018; 9: 3116.
80. Krajnc N, Schmidbauer V, Leinkauf J, et al. Paramagnetic rim lesions lead to pronounced diffuse periplaque white matter damage in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023; 29 (11–12): 1406–17.
81. Absinta M, Sati P, Schindler M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest.* 2016; 126 (7): 2597–609.
82. Martire MS, Moiola L, Rocca MA, et al. What is the potential of paramagnetic rim lesions as diagnostic indicators in multiple sclerosis? *Expert Rev Neurother.* 2022: 1–9.
83. Absinta M, Sati P, Gaitan MI, et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process. *Ann Neurol.* 2013; 74 (5): 669–78.
84. Bagnato F, Sati P, Hemond CC, et al. Imaging chronic active lesions in multiple sclerosis: a consensus statement. *Brain.* 2024; 147 (9): 2913–33.
85. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol.* 2017; 133 (1): 25–42.
86. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain.* 2021.
87. Elliott C, Rudko DA, Arnold DL, et al. Lesion-level correspondence and longitudinal properties of paramagnetic rim and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023: 13524585231162262.
88. Choi S, Lake SHarrison DM. Evaluation of the Blood-Brain Barrier, Demyelination, and Neurodegeneration in Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis on 7 Tesla MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2024; 59 (3): 941–51.
89. Rahmanzadeh R, Lu PJ, Barakovic M, et al. Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging. *Brain.* 2021; 144 (6): 1684–96.
90. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol.* 2019.
91. Dal-Bianco A, Schranzer R, Grabner G, et al. Iron rims in MS patients as neurodegenerative marker? - a 7 Tesla Magnetic Resonance Study. *Front Neurol.* 2021.
92. Krajnc N, Hofer L, Föttinger F, et al. Paramagnetic rim lesions are associated with inner retinal layer thinning and progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2024.
93. Maggi P, Kuhle J, Schadelin S, et al. Chronic White Matter Inflammation and Serum Neurofilament Levels in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021; 97 (6): e543–e53.
94. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler.* 2019; 25 (14): 1915–25.
95. Absinta M, Sati P, Fechner A, et al. Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39 (7): 1233–8.
96. Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 29 (3): 537–44.
97. Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et al. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol.* 2003; 60 (8): 1073–81.
98. Calvi A, Haider L, Prados F, et al. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020: 1352458520958589.
99. Elliott C, Arnold DL, Chen H, et al. Patterning Chronic Active Demyelination in Slowly Expanding/Evolving White Matter MS Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41 (9): 1584–91.
100. Calvi A, Tur C, Chard D, et al. Slowly expanding lesions relate to persisting black-holes and clinical outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2022; 35: 103048.
101. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol.* 2019; 76 (12): 1474–83.
102. Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol.* 2018; 135 (4): 511–28.
103. Elliott C, Belachew S, Wolinsky JS, et al. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2019; 142 (9): 2787–99.
104. Calvi A, Clarke MA, Prados F, et al. Relationship between paramagnetic rim lesions and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022: 13524585221141964.
105. Simmons SBOntaneda D. Slowly Expanding Lesions: A New Target for Progressive Multiple Sclerosis Trials? *Neurology.* 2022; 98 (17): 699–700.

106. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018; 32 (5): 884–8.
107. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013; 70 (1): 34–43.
108. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (10): 797–812.
109. Seigo MA, Sotirchos ES, Newsome S, et al. In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *J Neurol*. 2012; 259 (10): 2119–30.
110. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20 (8): 470–6.
111. Pemp B, Kardon RH, Kircher K, et al. Effectiveness of averaging strategies to reduce variance in retinal nerve fibre layer thickness measurements using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(7): 1841–8.
112. Wadhvani M, Bali SJ, Satyapal R, et al. Test-retest variability of retinal nerve fiber layer thickness and macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements using spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2015; 24 (5): e109–15.
113. Martinez-Lapiscina EH, Arnov S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (6): 574–84.
114. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning rate as a biomarker discriminating stable and progressing relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019; 26 (6): 865–71.
115. Bsteh G, Berek K, Hegen H, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021; 27 (5): 684–94.
116. Lambe J, Fitzgerald KC, Murphy OC, et al. Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021; 96 (16): e2058–e69.
117. Knier B, Leppenietier G, Wetzlmair C, et al. Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (7): 847–56.
118. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013; 80 (1): 47–54.
119. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, et al. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol*. 2016; 263 (7): 1323–31.
120. Graham EC, You Y, Yiannikas C, et al. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57 (4): 2311–7.
121. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019; 25 (2): 196–203.
122. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: interpreting the RNFL maps in healthy myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (11): 7194–200.
123. Mansoori T, Balakrishna N. Effect of Aging on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal Asian Indian Eyes: A Longitudinal Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017; 24 (1): 24–8.
124. Bsteh G, Berek K, Hegen H, et al. Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020; 26 (13): 1682–90.
125. Jenkins T, Mooney AT. Optical coherence tomography should be part of the routine monitoring of patients with multiple sclerosis: no. *Mult Scler*. 2014; 20 (10): 1299–301.
126. Gao L, Liu Y, Li X, et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015; 60 (1): 162–7.
127. Ringelstein M, Albrecht P, Sudmeyer M, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1 (4): 290–7.
128. Bittner S, Oh J, Havrdova EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021; 144 (10): 2954–63.
129. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14 (10): 577–89.
130. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017; 81 (6): 857–70.

131. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022; 21(3): 246–57.
132. Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 2017; 89 (22): 2230–7.
133. Gafson AR, Jiang X, Shen C, et al. Serum Neurofilament Light and Multiple Sclerosis Progression Independent of Acute Inflammation. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (2): e2147588.
134. Canto E, Barro C, Zhao C, et al. Association Between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course Among Patients With Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years. *JAMA Neurol.* 2019; 76 (11): 1359–66.
135. Haring DA, Kropshofer H, Kappos L, et al. Long-term prognostic value of longitudinal measurements of blood neurofilament levels. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (5).
136. Leppert D, Kropshofer H, Haring DA, et al. Blood Neurofilament Light in Progressive Multiple Sclerosis: Post Hoc Analysis of 2 Randomized Controlled Trials. *Neurology.* 2022; 98 (21): e2120–e31.
137. Benkert P, Maleska Maceski A, Schaedelin S, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein and Neurofilament Light Chain Levels Reflect Different Mechanisms of Disease Progression under B-Cell Depleting Treatment in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2024; 97 (1): 104–15.
138. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 812.
139. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (12): 1478–91.
140. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, et al. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24 (10): 1301–7.
141. Ferrazzano G, Crisafulli SG, Baione V, et al. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *J Neurol.* 2020.
142. Yang ZWang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015; 38 (6): 364–74.
143. Williams A, Piaton GLubetzki C. Astrocytes—friends or foes in multiple sclerosis? *Glia.* 2007; 55 (13): 1300–12.
144. Correale JFarez MF. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis Progression. *Front Neurol.* 2015; 6: 180.
145. Sofroniew MVVinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1): 7–35.
146. Kalatha T, Hatzifilippou E, Arnaoutoglou M, et al. Glial and neuroaxonal biomarkers in a multiple sclerosis (MS) cohort. *Hell J Nucl Med.* 2019; 22 Suppl 2: 113–21.
147. Meier S, Willemsen EA, Schaedelin S, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023; 80 (3): 287–97.
148. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18 (3): 158–72.
149. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, et al. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 14798.
150. Hogel H, Rissanen E, Barro C, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler.* 2020; 26 (2): 210–9.
151. Thebault S, Fereshtehnejad SM, Bergman HP, et al. The combination of CSF neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein improves the prediction of long-term confirmed disability worsening in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 29135.
152. Madill E, Healy BC, Molazadeh N, et al. Serum glial fibrillary acidic protein predicts disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024; 11 (10): 2719–30.
153. Ransohoff RM. Multiple sclerosis: role of meningeal lymphoid aggregates in progression independent of relapse activity. *Trends Immunol.* 2023; 44 (4): 266–75.
154. Norgren N, Sundstrom P, Svenningsson A, et al. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 63 (9): 1586–90.
155. Gunnarsson M, Malmestrom C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol.* 2011; 69 (1): 83–9.
156. Cross AH, Gelfand JM, Thebault S, et al. Emerging Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Disease Activity and Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024; 81 (4): 373–83.





## 7. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

7<sup>th</sup> face multiple sclerosis

### 7<sup>th</sup> FACE MULTIPLE SCLEROSIS

- 3 Introduction – *Anton Mesec*
- 5 New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis – *Tomaž Omerzu*
- 11 Treatment of Multiple Sclerosis in the Elderly – *Lina Savšek*
- 17 All Patients with Multiple Sclerosis Should Immediately Start with Highly Effective Therapy – contra – *Uroš Rot*
- 23 All Patients with Multiple Sclerosis Should Immediately Start with Highly Effective Therapy – pro – *Gregor Brecl Jakob*
- 31 The Role of Optic Coherence Tomography in the Management of Patients with Multiple Sclerosis – From Research to Practice – *Sanja Karakatič*
- 39 Comprehensive Monitoring and Support for Patients with Multiple Sclerosis – *Sonja Ferčec*
- 47 Recommendations for Vitamin D Supplementation in Patients With Multiple Sclerosis – *Saša Gselman*
- 55 Why, How and When to Assess Cognitive Functions in Multiple Sclerosis? – *Jožef Magdič*
- 63 Vaccination of Multiple Sclerosis Patients Receiving High-Efficacy Treatment – *Alenka Horvat Ledinek*
- 71 Clinical and Paraclinical Biomarkers of Disease Progression in Multiple Sclerosis – *Nik Krajnc*