

# MULTIPLA SKLEROZA

## MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med.,

*UKC Ljubljana, Nevrološka klinika  
Klinični oddelek za bolezni živčevja  
Zaloška 2, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

sasa.sega@kclj.si

## 1 EPIDEMIOLOGIJA IN PATOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša avtoimunska in demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja. Prvi simptomi MS se najpogosteje pojavijo med 20. in 40. letom (1). Ženske zbolijo za MS pogosteje kot moški, razmerje med spoloma je 2:1 (2). Na svetu je približno 2,5 milijona obolelih za MS (3). V Sloveniji ocenjujemo, da je obolelih za MS približno 2500.

Vzrok MS še vedno ni znan. Vemo pa, da so za nastanek MS pomembni vplivi iz okolja in dedni dejavniki. Pri genetsko predisponiranem osebkju najverjetneje vpliv iz okolja (virus ali drug agens) sproži avtoimunski odziv proti mielinu in posledično okvaro mielinskih ovojnica, oligodendrocitov in aksonov. Pogostnost obolevanja za multiplo sklerozo narašča z oddaljenostjo od ekvatorja in je pogostejša v severnih deželah. Zadnja leta si raziskovalci ta pojav razlagajo z manjšo izpostavljenostjo soncu na severu in posledično nižjimi serumskimi nivoji vitamina D, ki naj bi imel zaščitno vlogo pri nastanku MS (4, 5)

Patološka značilnost MS so demielinizacijski plaki, ki so razsejani po vsem osrednjem živčevju (6). Mielinske ovojnice skrbijo za hitro prevajanje živčnih impulzov po živčnih vlaknih. V demielinizacijskih plakih so poleg okvarjenih mie-

## POVZETEK

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša avtoimunska bolezen osrednjega živčevja. Bolezen ponavadi začne med 20. in 40. letom starosti. Glede na potek bolezni delimo MS v recidivno-remitentno, sekundarno in primarno progresivno MS. Ker so pri MS demielinizacijski plaki razsejani po vsem osrednjem živčevju, so bolezenski znaki in simptomi številni in variabilni. Najpogostejši so senzorični simptomi, pareze, motnje vida, motnje ravnotežja in hoje, motnje mokrenja. Zdravljenje multiple skleroze delimo na simptomatsko, zdravljenje zagonov bolezni in na imunomodulatorno zdravljenje. S simptomatskim zdravljenjem lajšamo spastičnost, utrudljivost, motnje mokrenja, bolečine, depresijo. S kortikosteroidi skrajšamo trajanje zagonov bolezni. Recidivno-remitentno MS upočasnimo z imunomodulatornimi zdravili, ki zmanjšajo število zagonov bolezni in demielinizacijskih lezij v možganih ter s tem upočasnijo napredovanje invalidnosti.

## KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, imunomodulatorna zdravila

## ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most common autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Disease usually begins between the ages of 20 and 40. The clinical course can be relapsing-remitting, secondary progressive or primary progressive. Because areas of focal demyelination are disseminated throughout the CNS, the symptoms and signs of multiple sclerosis vary and are numerous. Most common symptoms are paraesthesiae, weakness, blurred vision, bladder symptoms, gait and balance disorders. Treatment of multiple sclerosis can be divided into symptomatic treatment, treatment of relapses and immunomodulatory treatment. Symptomatic treatment relieves spasticity, fatigue, bladder dysfunction, pain, depression. Corticosteroids are used for treatment of relapses. Immunomodulatory drugs by decreasing the number of relapses and brain lesions, slow down the disability progression in relapsing-remmiting MS.

## KEYWORDS:

multiple sclerosis, immunomodulatory drugs

## ALI STE VEDELI?

- Bolniki z multiplo sklerozo imajo nižje serumske nivoje vitamina D kot zdravi ljudje.
- Ženske obolevajo za multiplo sklerozo pogosteje kot moški.
- Leta 1993 je FDA odobrila prvo zdravilo, ki upočasni potek multiple skleroze, interferon beta-1b.
- Ocrelizumab je prvo zdravilo, ki je v kliničnih študijah upočasnilo napredovanje napredujoče multiple skleroze.

linskih ovojníc vidni tudi vnetni infiltrati in okvara aksonov. V začetku bolezni v možganih prevladuje predvsem vnetni proces, z leti trajanja bolezni pa začne prevladovati degenerativni proces, kjer je v ospredju propad aksonov in napredovanje možganske atrofije.

## 2 KLINIČNA SLIKA MULTIPLE SKLEROZE

Glede na potek bolezni delimo MS na recidivno-remitentno MS, sekundarno napredujočo MS in primarno napredujočo MS.

**Recidivno-remitentna MS** je najpogostejša oblika MS, na začetku bolezni jo ima 80-85 % vseh obolelih (7, 8). Bolezen poteka v zagonih, ki so definirani kot pojav novih ali poslabšanje že prisotnih starih simptomov, ki traja vsaj 24 ur (9). Najpogostejši znaki in simptomi v času prvega zagona so: pareza enega ali več udov, vnetje vidnega živca, parestezije, dvojne slike, motnje ravnotežja in motnje mokrenja (8). Ko se pri nekem bolniku prvič pojavijo simptomi sumljivi za zagon MS, govorimo o **klinično izoliranem sindromu**. Po zagonu lahko pride do popolnega ali delnega izboljšanja stanja. Med posameznimi zagoni je bolnikovo stanje stabilno. Bolniki imajo povprečno 1.5 zagonov letno (9). Z leti trajanja bolezni se pogostnost zagonov zmanjšuje, po zagonih pa pogosteje ostanejo trajne okvare, ki prispevajo k vse večji invalidnosti.

**Sekundarno-napredujočo MS** razvije 50-70 % bolnikov z recidivno-remitentno MS po več letih trajanja bolezni (7). Pri bolnikih se stanje počasi slabša tudi med zagoni bolezni.

**Primarno-napredujočo MS** ima 10-20 % bolnikov (7, 10). Bolezen ne poteka v zagonih, ampak se bolnikom stanje počasi slabša od samega začetka bolezni. Ti bolniki najprej opazijo motnje hoje, hoja se počasi slabša.

Glede na to, da so demielinizacijski plaki pri MS lahko razsejani po vsem osrednjem živčevju, so znaki in simptomi MS številni in zelo različni. Na začetku bolezni so nevrološki simptomi in znaki prisotni lahko le v času zagona, med zagoni so bolniki asimptomatski ali pa navajajo le povečano utrudljivost. Po več letih trajanja bolezni ima večina bolnikov istočasno prisoten cel spekter znakov in simptomov: motorične in senzorične simptome, motnje vida, motnje koordinacije, sfinkterske in kognitivne motnje, motnje razpoloženja, povečano utrudljivost.

Po 10 letih trajanja bolezni približno ena tretjina vseh bolnikov z MS pri hoji potrebuje enostransko podporo, po 30 letih je takih bolnikov 83 % (12).

Z leti trajanja bolezni je pri bolnikih invalidnost vse večja. Za oceno stopnje prizadetosti uporabljamo lestvico EDSS (**Expanded Disability Status Scale**) (13), kjer ocena 0 pomeni odsotnost nevroloških izpadov oz. normalen nevrološki status, ocene do 5,5 samostojno pokretnost brez pripomočkov ali podpore, ocena 6,0 pokretnost s pomočjo enostranske podpore, ocena 6,5 pokretnost s pomočjo obojestranske podpore, pri oceni EDSS  $\geq 7,0$  pa so bolniki vezani na invalidski voziček. Ocena 10 pomeni smrt zaradi bolezni.

## 3 DIAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE

Diagnozo multiple skleroze postavimo na podlagi dokaza razsoja lezij v osrednjem živčevju v času in prostoru. Če je imel bolnik 2 zagona bolezni, v času katerih je imel znake okvare 2 različnih delov osrednjega živčevja, to pomeni razsoj lezij v času in prostoru in lahko diagnozo MS postavimo zgolj na podlagi klinične slike, če so druga verjetnejša bolezenska stanja izključena. Da lahko začnemo bolnike zdraviti že ob pojavu prvih simptomov, si pri postavitvi diagnoze pomagamo z McDonaldovi kriteriji (9), še bolj pa z revidiranimi McDonalsonovi kriteriji (14, 15), ki omogočajo dokaz razsoja lezij v času in prostoru z magnetno resonančnim slikanjem (MR) glave. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo še s pregledom likvorja in vidnimi



evociranimi potenciali. Pri preiskavi vidnih evociranih potencialov lahko najdemo upočasnjeno prevajanja živčnih impulzov po demieliniziranih živčnih vlaknih vidnih poti. Pri pregledu likvorja, ki ga dobimo z lumbalno punkcijo, lahko najdemo vnetne spremembe: zvečano število celic in oligoklonalne trakove, ki so pozitivni pri 75-85 % bolnikov z MS (16).

## 4 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza je še vedno neozdravljiva bolezen, lahko pa lajšamo simptome bolezni, s kortikosteroidi skrajšamo trajanje zagona bolezni in z imunomodulatornimi zdravili upočasnimo njen potek.

### 4.1 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

S simptomatskim zdravljenjem lahko bolnikom z MS in njihovim svojcem pomembno izboljšamo kvaliteto življenja. **Spastičnost** zdravimo s fizioterapijo in zdravili baklofenom in tizanidinom. **Utrudljivost** je eden najpogostejših in za bolnike eden najbolj motečih simptomov. Farmakološko jo zdravimo z amantadinom. **Motnje mokrenja** so posledica motenega praznenja mehurja ali motenega zadrževanja seča. Pri motnjah praznenja mehurja so indicirane čiste intermitentne samokateterizacije. Motnje zadrževanja seča so posledica hiperrefleksije detruzorja in jih zdravimo z antimuskariniki: tolterodinom, propiverinom ali z  $\beta$ -3 adrenergičnim agonistom mirabegronom. **Erektilno disfunkcijo** zdravimo z inhibitorji fosfodiesteraze. **Paroksizmalne simptome** MS zdravimo s karbamazepinom, **nekontrolirane napade joka in smeha** z amitriptilinom. **Depresijo** zdravimo predvsem s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina, **nevropatsko bolečino** zdravimo s pregabalinom, s karbamazepinom in gabapentinom.

### 4.2 ZDRAVLJENJE ZAGONOV BOLEZNI

Zagone zdravimo z infuzijami kortikosteroidov (metilprednizolonom), ki nekoliko pospešijo popraviljanje simptomov v času zagona bolezni in tako skrajšajo trajanje zagona, nimajo pa dolgoročnega vpliva na sam potek bolezni (17). Shema, ki se najpogosteje uporablja za zdravljenje zagonov, je metilprednizolon 1 g dnevno v intravenski infuziji 3 do 5 dni.

### 4.3 IMUNOMODULATORNO ZDRAVLJENJE

Z imunomodulatornimi zdravili zdravimo klinično izoliran sindrom in recidivno-remitentno MS. Imunomodulatorna zdravila zmanjšajo pogostnost zagonov bolezni, zmanjšajo število lezij vidnih na MR slikah možganov in s tem upočasnijo napredovanje invalidnosti. Zagoni bolezni so odraz vnetnega procesa v možganih. Na začetku bolezni prevladuje vnetni proces z demielinizacijo, s trajanjem bolezni pa vse bolj prevladuje degenerativni proces s propadom nevronov in napredovanjem možganske atrofije. Degenerativnega procesa še ne znamo ustaviti.

Imunomodulatorna zdravila za zdravljenje recidivno-remitentne MS prvega izbora so interferon  $\beta$ , glatiramer acetat, teriflunomid in dimetil fumarat. Z izjemo dimetil fumarata z vsemi naštetimi zdravili zdravimo tudi klinično izoliran sindrom.

**Interferon  $\beta$  in glatiramer acetat** si morajo bolniki injicirati v podkožje ali v mišico enkrat ali večkrat tedensko. Glavni neželeni učinki interferona  $\beta$  so gripozni simptomi v prvih tednih zdravljenja in reakcije na mestu injiciranja, porastejo lahko tudi jetrni encimi. Glatiramer acetat je najbolj varno od vseh imunomodulatornih zdravil in razen reakcije na mestu injiciranja in distrofije podkožnega maščevja skoraj nima drugih neželenih učinkov. Obe zdravili zmanjšata število zagonov za približno 30 % (18, 19).

**Teriflunomid** in dimetil fumarat sta novi peroralni zdravili prvega izbora. Teriflunomid blokira encim dihidroorotatno dehidrogenazo, ki je ključen za zorenje limfocitov. V kliničnih študijah je teriflunomid v dnevnem odmerku 14 mg zmanjšal število zagonov za 31 %, napredovanje invalidnosti za 30 % in zmanjšal število aktivnih lezij in vseh lezij na MR slikah možganov (20). Najpogostejši neželeni učinki teriflunomida so diareja, blag porast koncentracije jetrnih encimov in blago izpadanje in stanjšanje las (20).

**Dimetil fumarat** deluje na imunski sistem s tem, da vzpodbuja izločanje protivnetnih mediatorjev in zmanjša oksidativni stres ter s tem zaščiti živčne celice pred trajno okvaro. Klinične študije so pokazale, da fumarat v odmerku 240 mg dvakrat dnevno v primerjavi s placebom zmanjša število zagonov za več kot 40 %, zmanjša število aktivnih lezij, vidnih na MR slikah možganov in upočasnjuje napredovanje invalidnosti (21). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s fumaratom so gastrointestinalni simptomi (driska, slabost, bolečine v trebuhu) in rdečica z občutkom vročine, ki se pojavi pri 40 % bolnikov. Ti simptomi so najizrazitejši v prvem mesecu zdravljenja, nato pa se njihova intenziteta

zmanjšuje. Zmanjša se lahko tudi število limfocitov, porastejo lahko koncentracije jetrnih encimov.

Če imajo bolniki kljub zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora znake aktivnosti bolezenskega procesa (zagone bolezni in/ali aktivne lezije na MR slikah možganov) ali v primeru malignega poteka bolezni, so indicirana imunomodulatorna zdravila drugega izbora. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora so natalizumab, fingolimod in alemtuzumab.

**Natalizumab** je humanizirano monoklonsko protitelo proti adhezivni molekuli  $\alpha$ 4-integrinu, ki se nahaja na endoteliju krvnih žil in omogoča prehod vnetnim celicam preko možgansko-krvne pregrade v osrednje živčevje. V klinični študiji je natalizumab zmanjšal število zagonov bolezni v primerjavi s placebom za 68 % in tveganje za napredovanje invalidnosti za 42 % (22). Zdravilo se daje v intravenskih infuzijah vsake 4 tedne. Glavni neželeni učinek je povečano tveganje za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je oportunistična okužba možganov z JC virusom in ki lahko povzroči hudo trajno prizadetost ali celo smrt.

**Fingolimod** je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P1) na limfocitih. Fingolimod z vezavo na S1P1 receptor inhibira migracijo limfocitov iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in osrednje živčevje. V klinični študiji je fingolimod v odmerku 0,5 mg dnevno per os znižal število zagonov bolezni v primerjavi s placebom za 54 %, upočasnil napredovanje invalidnosti in zmanjšal število novih lezij T2 in s kontrastom obarvanih lezij na MR (23). Glavni neželeni učinki fingolimoda so prehodni padec srčne frekvenca po prvem odmerku, prehodne motnje srčnega prevajanja, pogostejše okužbe, porast jetrnih encimov, porast krvnega tlaka, limfopenija in možen pojav makularnega edema. Zaradi padca srčne frekvenca po prvem odmerku je potrebno bolnika po prvem odmerku 6 ur monitorirati.

**Alemtuzumab** je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD52, ki se nahaja na limfocitih in monocitih. V klinični študiji je alemtuzumab za 71 % zmanjšal napredovanje invalidnosti in za 74% zmanjšal število zagonov bolezni v primerjavi z interferonom  $\beta$  (24). Zdravilo se daje v obliki intravenskih infuzij 5 dni zapored prvo leto in v drugem letu 3 dni zapored. Alemtuzumab je doslej najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje MS, ki pa ima lahko zelo resne neželene učinke. Pri približno 20 % bolnikov se po nekaj mesecih ali celo več letih pojavijo sekundarne avtoimunske bolezni, ki so verjetno posledica postopne imunske rekon-

stitucije oz. okrevanja limfocitov B pred regulatornimi limfociti T. Najpogostejša je bazedovka, ki se pojavi pri 20 % bolnikov, imunska trombocitopenična purpura pri 3 % in glomerulopatija pri 0,4 % (25). Pogoste so tudi z infuzijo povezane reakcije: urtikarija, glavobol, gripozni simptomi. Pojav teh reakcij lahko zmanjšamo z uporabo kortikosteroidov, antihistaminikov in paracetamola pred infuzijo alemtuzumaba. Pogostejši so tudi infekti.

## 5 SKLEP

V zadnjih letih smo dobili veliko novih zdravil, ki upočasnijo recidivno-remitentno MS. Veliko zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju. Vsako zdravilo ni primerno za vsakega bolnika. Za napredujoče oblike MS kot sta primarno napredujoča MS in sekundarno napredujoča MS zaenkrat še nimamo zdravil, ki bi upočasnila napredovanje bolezni, je pa v teku vedno več kliničnih študij, v katerih preskušajo vpliv zdravil tudi na te oblike bolezni.

## 6 LITERATURA

1. Whitaker JN, Mitchell W. *Clinical features of multiple sclerosis*. V: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, ed. *Multiple sclerosis. Clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman & Hall, 1997; str.3-19.
2. Sadovnick AD, Ebers GC. *Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview*. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17-29.
3. *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators*. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet* 2015; 386(9995):743-800.
4. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. *Vitamin D and multiple sclerosis*. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 599-612.
5. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM et al. *Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci* 2013; 324(1-2): 10-16.
6. Lassmann H. *Pathology of multiple sclerosis*. V: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, ur. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999. str. 323-58.
7. Matthews B. *Symptoms and signs of multiple sclerosis*. V: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H ur. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998. str. 145-190.



8. McAlpine D, Lumsden CE, Acheso ED. *Multiple sclerosis: A reappraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–127.
10. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, Soelberg-Sorenson P, Abramsky O, Kesselring J, et al. *Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines*. *European Journal of Neurology* 1999; 6 Suppl 1: 1-35.
11. Vollmer TL. *Multiple sclerosis: The disease and its diagnosis*. V: van der Noort S, Holland NJ, ed. *Multiple sclerosis in clinical practice*. New York: Demos Medical Publishing; 1999. str. 1-22.
12. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W., Baskerville J, Ebers GC. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability*. *Brain* 1989; 112 (1): 133–146.
13. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. *Ann. Neurol* 2005; 58 (6): 840–846.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria*. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
16. Link H, Huang YM. *Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness*. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1–2): 17–28.
17. Barnes D. *Treatment of acute relapses*. In: Hawkins CP, Wolinsky JS eds. *Principles of Treatment in Multiple Sclerosis*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000: 14-22.
18. *The IFN $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group*. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
19. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. *Neurology* 1995; 45(7): 1268-1276.
20. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. *A placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: clinical efficacy and safety outcomes*. *Mult Scler* 2010; 16(Suppl 10): S23.
21. Kappos L, Miller DH, MacManus DG et al. *BG00012, a novel oral fumarate, is effective in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2006; 12(Suppl 1): S85.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
23. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
24. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-1839.
25. Coles AJ, Cox E, Vladic A et al. *Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial*. *Neurology* 2012; 78: 1069-78.