

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

dr Jelena R. Kostić

**ANALIZA KLINIČKOG TOKA I
PROGRESIJE MULTIPLE SKLEROZE:
REZULTATI STUDIJE PETOGODIŠNJEG
PRAĆENJA BOLESNIKA U SRBIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

dr Jelena R. Kostić

**ANALYSIS OF THE NATURAL COURSE
AND DISABILITY PROGRESSION IN
RELAPSING-REMITTING MULTIPLE
SCLEROSIS PATIENTS: RESULTS OF FIVE
YEARS FOLLOW - UP STUDY IN SERBIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

Mentor: Prof. dr Jelena Drulović, redovni profesor Katedre za neurologiju,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

Komentor: Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor Katedre za epidemiologiju,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

**1. Akademik Prof. dr Vadimir Kostić, redovni profesor na Katedri za neurologiju,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,**

**2. Prof. dr Tatjana Stošić Opincal, redovni profesor na Katedri za radiologiju,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,**

**3. Prof. dr Gordana Tončev, redovni profesor na Katedri za neurologiju,
Medicinskog fakulteta u Kragujevcu.**

DATUM ODBRANE: _____

Želim da se zahvalim svima koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi ovog rada.

Prof. dr. Jeleni Drulović, mom mentoru i izuzetnom čoveku, dugujem neizmernu zahvalnost za nesebično pruženu pomoć i podršku u toku svih faza izrade ove studije. Svojim savetima, dobronamernom kritikom i konstruktivnom diskusijom doprinela je uobličavanju ovog rada.

Iskreno se zahvaljujem Prof. dr. Tatjani Pekmezović jer mi je pomogla da zakoračim u svet nauke i savetima usmerila da u njemu istrajem.

Mojim najbližima, koji su svojom nesebičnom ljubavlju i strpljenjem stimulisali moj rad i dali mu smisao.

**ANALIZA KLINIČKOG TOKA I PROGRESIJE MULTIPLE SKLEROZE:
REZULTATI STUDIJE PETOGODIŠNJEG PRAĆENJA BOLESNIKA U
SRBIJI**

R e z i m e

Cilj: U cilju procene efekta terapije interferonom-beta na progresiju ireverzibilne onesposobljenosti obolelih od relapsno-remitentne forme multiple skleroze, sprovedena je prospektivna kohortna studija koja je poredila grupe lečenih i nelečenih bolesnika od multiple skleroze IFN-beta.

Metode: Kohorta od 419 bolesnika sa relapsno-remitentnom formom MS (od toga je 236 bolesnika lečeno IFN-beta i 183 nelečenih) je praćena tokom 7 godina. Cox proporcionalni hazardni regresioni modeli prilagođeni broju relapsa u toku jedne godine pre prve posete su korišćeni za procenu razlika između dve grupe ispitanika za tri krajnje karakteristike ishoda bolesti: dostizanja sekundarne progresije (SP), i ireverzibilne onesposobljenosti procenjene EDSS skorovima 4 i 6. Vreme od početka bolesti je korišćeno kao varijabla vremena preživljavanja.

Rezultati: Grupa bolesnika lečena IFN-beta je pokazala značajno visoko smanjenje rizika od razvoja sekundarne progresije (SP) (hazard ratio [HR], 0.34, 95% interval poverenja [CI] 0.19-0.61, $p < 0.001$) u poredenju sa grupom nelečenih bolesnika. Postignuta je statistički značajna razlika u korist IFN-beta-lečene grupe bolesnika u

vremenu proteklom od prve posete do dostizanja EDSS skora 4 (HR=0.45, 95% CI 0.28-0.73, p=0.001) i EDSS skora 6 (HR=0.34, 95% CI 0.16-0.75, p=0.007).

Zaključak: Ova opservaciona studija podržava ranije uverenje da IFN-beta može imati potencijalno koristan efekat na progresiju bolesti u RR formi multiple skleroze.

Ključne reči: progresija bolesti, interferon-beta, multipla skleroza, opservaciona studija, prognoza, relaps.

Naučna oblast: neurologija

Uža naučna oblast: imunski-posredovane bolesti centralnog nervnog sistema

INTERFERON-BETA AND DISABILITY PROGRESSION IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: RESULTS OF FIVE YEARS FOLLOW - UP STUDY IN SERBIA

A b s t r a c t

Objective: To assess the impact of interferon (IFN)-beta treatment on the progression of unremitting disability in IFN-beta treated and untreated relapsing-remitting (RR) patients with multiple sclerosis (MS) using prospective cohort study.

Methods: A cohort of 419 RRMS (236 IFN-beta-treated and 183 untreated) patients was followed for up to 7 years. Cox proportional hazards regression models adjusted for the number of relapses in the last year before first visit was used to assess the differences between the two groups for the three end points: secondary progression (SP), and sustained Expanded Disability Status Scale (EDSS) score 4 and 6. Time from disease onset was used as survival time variable.

Results: The IFN-beta-treated group showed a highly significant reduction (hazard ratio [HR], 0.34, 95% confidence interval [CI] 0.19-0.61, $p < 0.001$) in the risk of SP when compared with untreated patients. There were significant differences in favor of the IFN-beta-treated group for the end point EDSS score of 4 (HR=0.45, 95%CI 0.28-0.73, $p = 0.001$) and EDSS score of 6 (HR=0.34, 95%CI 0.16-0.75, $p = 0.007$).

Conclusion: This observational study further supports the notion that IFN-beta could have potential beneficial effect on disease progression in RRMS.

Key words: disease progression, interferon-beta, multiple sclerosis, observational study, prognosis, relapsing

Scientific field: neurology

Scientific subfield: immune-mediated diseases of the central nerve system

S A D R Ź A J

1. UVOD	1
1.1 Klinički tok i forme multiple skleroze	1
1.2 Studije prirodnog toka-značaj i prognostički faktori	3
1.2a Prirodni tok relapsno-remitentne forme MS	4
1.2b Prirodni tok primarno-progresivne forme MS	5
1.3 Prognostički faktori MS	7
1.4 Imunomodulatorne i imunosupresivne terapije koje modifikuju tok MS	12
1.5 Populacione studije prirodnog toka bolesti	16
1.6 Terapijska adherencija i MS	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	19
3. BLESNICI I METODE	21
3.1 Vrsta studije	21
3.2 Selekcija ispitanika i metode	22
4. STATISTIČKA ANALIZA	26
5. REZULTATI	29
6. DISKUSIJA	40
7. ZAKLJUČAK	57

8. LITERATURA	59
9. PRILOZI	82
10. BIOGRAFIJA AUTORA	94

1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je deo spektra idiopatskih inflamatornih demijelinizacionih bolesti (IIDD) centralnog nervnog sistema (CNS) koje se razlikuju prema veličini lezije i njihovom broju, patološkom supstratu i kliničkom ishodu (1). Njen početak u ranom životnom dobu, dugotrajan tok i nerazjašnjena etiopatogeneza, uslovljavaju posebno mesto u neurološkim istraživanjima. MS se karakteriše multifokalnom, imunski posredovanom demijelinizacijom i aksonalnim oštećenjem u CNS.

1.1 Klinički tok i forme multiple skleroze

Bolest se karakteriše heterogenim spektrom kliničkih ispoljavanja, sa težinom bolesti koja varira od asimptomatskih formi, dokazanim samo autopsijom, do teško onesposobljavajućih, pa čak i onih koje se mogu smrtno završiti u prvih nekoliko nedelja od početka bolesti (8). Kliničke karakteristike su krajnje varijabilne i prognoza bolesti je nepredvidiva.

Po definiciji, za postavljanje dijagnoze MS potrebno je da budu zadovoljeni sledeći kriterijumi: 1) diseminacija u vremenu, tj. postojanje dva ili više jasnih neuroloških pogoršanja sa periodom stabilnosti od najmanje 30 dana, i 2) diseminacija u prostoru, što znači da postoji jasna zahvaćenost dva ili više odvojenih regiona CNS (7,8). Klinički tok MS bolesnika se može podeliti u 3 kategorije: relapsno-remitentna,

relapsno-progresivna što podrazumeva relapsno-remitentnu formu koja prelazi u progresiju; i progresivna MS koja označava progresivni tok od početka sa ili bez pojave relapsa (15,16).

Nacionalno društvo MS Sjedinjenih Američkih Država (SAD) koncenzusno je klasifikovao tok bolesti u 4 različite kategorije:

relapsno-remitentna forma (RR)-jasno definisani relapsi sa potpunim oporavkom ili sa sekvelama i rezidualnim deficitom nakon oporavka; periodi između pogoršanja bolesti se karakterišu odsustvom progresije bolesti (17).

sekundarno progresivna MS (SPMS)-inicijalni relapsno-remitentni tok bolesti praćen progresijom sa ili bez povremenih relapsa, manjih remisija i platoa.

primarno progresivna MS (PPMS)- progresija bolesti od početka sa povremenim platoima i privremenim manjim poboljšanjima.

progresivno relapsna MS (PRMS)- progresivna bolest od početka, sa jasnim akutnim relapsima sa ili bez potpunog oporavka; periodi između relapsa se karakterišu kontinuiranom progresijom. Neki autori dodaju ovoj listi i pojam tranzicionalna progresivna MS da bi identifikovali one bolesnike sa tokom bolesti koji je progresivan osim što se u nekom trenutku može javiti jedno jasno pogoršanje (18).

Studije ukazuju da u 85% bolesnika inicijalni tok MS je relapsno-remitentan, a progresivan u svega 15% praćenih pacijenata (14). Progresivna faza MS se karakteriše postepenim povećanjem deficita i to od početka bolesti ili posle perioda od više relapsa, mada ova definicija ne podrazumeva dalju pojavu novih relapsa (10). Oboleli od MS ne moraju da pređu iz relapsno remitentne u progresivnu fazu, ali kada se to desi, nema više konverzije u RR fazu. Nekada je teško prepoznati konverziju, naročito ako je rana sekundarno progresivna faza okarakterisana kontinuiranim relapsima. Važne kliničke karakteristike dobijene posmatranjem toka MS su relapsi sa potpunim oporavkom, sa delimičnim oporavkom i hroničnom progresijom. Zapravo, navedene faze imaju određeni redosled, ali veza između relapsa i progresije nije pravolinijska i razumevanje te veze je neophodno zbog evolucije i dinamike razvoja onesposobljenosti (2).

Skorije je uveden nov termin, klinički izolovani sindrom, koji upućuje na prvu neurološku epizodu sugestivnu za MS, a koja je najčešće predstavljena disfunkcijom optičkih nerava, moždanog stabla ili kičmene moždine sa akutnim ili subakutnim

početkom praćenim oporavkom. Pri tome su isključeni svi drugi mogući uzroci takvih neuroloških deficita (11,12).

Američko nacionalno društvo za MS benignu formu bolesti, koja se karakteriše češćom pojavom kod mladih žena sa predominantnom senzornom simptomatologijom i relapsno-remitentnim tokom, definiše kao bolest tokom čijeg 15-godišnjeg trajanja pacijent ostaje potpuno funkcionalan u svim neurološkim sistemima (25). Ovaj oblik bolesti prvi je definisao Charcot 1872. godine, a posle studije McAlpine i sar. 1964. godine definitivno je priznata kao koncept. Pokazano je da 26% obolelih od MS nakon 18 godina imaju simptome bolesti, ali bez ograničenja u obavljanju dnevnih i poslovnih aktivnosti, a kod 13% bolesnika je pokazana tendencija benigne forme MS nakon 30 godina od početka bolesti (26,27).

Najčešći simptomi na početku bolesti su posledica oštećenja optičkih nerava i moždanog stabla; motornih, senzornih i cerebelarnih puteva; i sfinktera. Postoje, takođe, i simptomi i znaci koji su retki i neuobičajeni, kao što su epileptički napadi, distonija i drugi. Epidemiološke i deskriptivne kliničke studije su pokazale da demijelinizaciona bolest često ima specifičan fenotip u populaciji ne kavkaskog naroda (30,31). Najznačajnija razlika je u većoj frekvenciji oštećenja optikospinalnog puta kod pripadnika afričkih i orijentalnih zemalja.

1.2 Studije prirodnog toka- značaj i prognostički faktori

Studije prirodnog toka su dale bitne podatke o prirodi bolesti. One su značajne ne samo zbog potencijalnog identifikovanja faktora dugoročne prognoze u MS, karakterisanju pojedinih podgrupa bolesnika sa različitim tokom bolesti (kao što su bolesnici sa benignim tokom bolesti), već pružaju i potrebne informacije neophodne u dizajniranju i sprovođenju kliničkih studija. Rezultati studija prirodnog toka MS mogu da pomognu u proceni potencijalne efikasnosti nekih mogućih terapija u lečenju MS na osnovu poređenja rezultata novijih i prethodnih studija prirodnog toka MS koje su sprovedene u vremenu pre uvođenja imunomodulatorne terapije MS.

Nedavno je objavljena prva studija o prirodnom toku MS kod bolesnika tretiranih interferonom-beta tokom 7 godina u poređenju sa manjim brojem nelečenih bolesnika. Do sada su objavljeni rezultati nekoliko studija koje su utvrđivale prognostičke faktore u bolničkoj populaciji obolelih od MS (21-23). Međutim, ovakva

selekcija bolesnika nosi rizik od greške, zbog uključivanja bolesnika sa težom formom bolesti koji se češće hospitalizuju. Zbog toga se smatra da bi za dobijanje validnijih rezultata u ovakvim studijama bilo potrebno da one obuhvate, ne samo bolničku populaciju, već i one bolesnike koji se leče u neurološkim ambulancama (24). Takođe, potrebno je da o svakom bolesniku koji je uključen u ovakvu vrstu studija, postoje što detaljniji podaci (24).

1.2.a Prirodni tok relapsno-remitentne forme MS

Tipičan relapsno-remitentan tok bolesti u početku postoji kod oko 80% bolesnika i karakteriše se relapsima koji se smenjuju sa periodima kliničke inaktivnosti i mogu ili ne biti praćeni sekvelama zavisno od neurološkog deficita između pogoršanja; periodi između relapsa su klinički stabilni (26). Bolest obično počinje kao izolovana epizoda neurološkog deficita poput motornog, senzornog, vizuelnog, cerebelarnog, ili kao poremećaj kontrole sfinktera, pojavom kognitivno/afektivnih simptoma. U većini slučajeva, bolesnici se oporave od prvog ataka više meseci ili godina pre nego što nastupi drugi atak bolesti. Pojava druge neurološke epizode koja je posledica nove lezije u CNS-u je dovoljna za postavljanje definitivne dijagnoze oblika multiple skleroze (23). Zapravo, učestalost pojave druge neurološke epizode raste u prvim mesecima i godinama nakon inicijalne, a ako je drugi događaj udaljeniji od inicijalne epizode učestalost relapsa je u opadanju (24). Studije ukazuju da 65%, 45% i 25% bolesnika sa RR inicijalnim tokom MS ima drugu neurološku epizodu nakon 1, 2 i 5 godina trajanja bolesti.

Relapsi mogu da se javljaju sa različitim učestalošću (u proseku, 0.4/godišnje), i da budu vrlo različitog trajanja (27). Kako vreme odmiče, tako relapsi postaju učestaliji, stepen neurološkog oštećenja se akumulira, dok u kasnijim fazama bolesti relapsi bivaju proređeni (29,30). Kod većine bolesnika (40-80%) koji su u početku imali remitentan tok MS, posle 6-19 godina trajanja bolesti ona poprima sporo, ali nezaustavljivo progresivan tok, koji se karakteriše progresivnom akumulacijom neurološkog deficita (31) što je karakteristika SP forme MS. Oko 2-3% bolesnika sa RRMS godišnje uđe u fazu sekundarne progresije (32,33). Tokom SP faze bolesti takođe je moguća pojava relapsa, do kojih dolazi kod oko 40% bolesnika (34). Kada bolest uđe u sekundarno-

progresivnu fazu, relapsi postaju manje česti, ali je tada kumulativna neurološka onesposobljenost već značajna i rezultat je sveukupnog stepena aksonalnog oštećenja u CNS-u (35). Međutim, hronološki gledano, iako je brzina progresije kod onih bolesnika kod kojih bolest počinje ranije mnogo sporija, oni ipak dostižu teži stepen neurološke onesposobljenosti u nešto mlađem životnom dobu u odnosu na one bolesnike kod kojih bolest počinje kasnije (iako je kod njih progresija onesposobljenosti mnogo brža) (36). RR i SP faza predstavljaju dva klinička stadijuma iste bolesti u obolelih kod kojih je dijagnostikovana MS što govori u prilog hipotezi da je SPMS zapravo RRMS koja je progredirala (28). Danas se smatra da se određeni stadijumi neurološke onesposobljenosti dostižu u kasnijem životnom dobu kod bolesnika sa inicijalno RR tokom bolesti u odnosu na PPMS.

1.2.b Prirodni tok primarno-progresivne forme MS

Za razliku od RR forme MS, informacija o prirodnom toku, kliničkim karakteristikama i prognostičkim faktorima PP forme MS su dosta dugo nedostajale. Ukoliko se bolest od početka karakteriše progresivnim nagomilavanjem neurološkog deficita, uz moguće postojanje povremenih faza stabilnog stanja ili čak privremenih minimalnih poboljšanja stanja, tok bolesti se može okarakterisati kao PPMS. Učestalost progresivnog početka bolesti raste sa porastom godina u kojima se javljaju prvi znaci bolesti. Prema nekim rezultatima, kada bolest uđe u progresivnu fazu sekundarne progresije (SP) forme MS, ona nadalje ima svoj nezavisni tok, koji je vrlo sličan toku progresije u PPMS (37). PPMS se javlja kod oko 10% -15 % bolesnika (37). Relapsi se mogu dešavati i na terenu PPMS kod oko 40% bolesnika, ali je pokazano da se kliničke karakteristike i tok bolesti kod bolesnika sa SP i PPMS sa i bez relapsa bitno ne razlikuju. Ovakva forma bolesti se, prema nekim istraživačima, naziva progresivno-remitentnom MS (PRMS) (38). Međutim, u većini studija se progresija bolesti kod ovih bolesnika bitno ne razlikuje od PP forme bolesti, pa se ovakvi bolesnici svrstavaju u grupu PPMS (38). PP forma MS je češća kod muškaraca mlađih od 35 godine. Jednom kada bolest pređe u progresiju, brzina kojom se neurološki deficit nakuplja je veća u SP nego u formi MS koja od početka ima progresivan tok (29,30). PP i progresivno relapsna MS su dve različite forme koje imaju progresivni tok od početka, ali postoje

relapsi u toku PRMS, za razliku od PPMS. Eventualna konfuzija između progresivno relapsne i sekundarno progresivne MS može nastati zbog nešto ranijeg početka progresije u relapsno progresivnoj formi, nego u sklopu PPMS.

Iako se veruje da akumulacija onesposobljenosti u MS reflektuje uticaj ponavljanih relapsa, to nije čvrsto dokazano. Zapravo, ovo zapažanje je tačno kod oko 5% obolelih, a uticaj ovih egzacerbacija na dugoročni tok bolesti može biti zamaskiran postojećom hroničnom progresijom bolesti. Iako postoji jasna razlika u krajnjem ishodu SP i PP forme MS u odnosu na početak bolesti, razlike u kliničkom toku progresivnih faza ovih formi u smislu dostizanja određenog stepena onesposobljenosti od početka progresije je praktično ista. U poslednje vreme se većina istraživača slaže da je brzina progresije neurološke onesposobljenosti u progresivnoj fazi jednaka za bolesnike sa PPMS i u progresivnoj fazi SPMS (37).

Analizom zahvaćenosti određenog telesnog sistema na početku bolesti i krajnjeg ishoda bolesti kod bolesnika sa PP formom bolesti nije nađena značajna povezanost. Ali, broj zahvaćenih sistema ima uticaja na krajnji ishod bolesti: bolesnici sa 3 ili više zahvaćenih telesnih sistema dostižu brže veći stepen fizičke onesposobljenosti nego bolesnici sa manje zahvaćenim sistemima. Postoji razlika od 5 godina između prosečnog vremena koje je potrebno da se dosegne nivo neurološke onesposobljenosti izražen preko proširene skale procene neurološke onesposobljenosti (EDSS) 6.0 kod bolesnika koji su imali zahvaćen samo jedan sistem u odnosu na obolele koji su imali 3 ili više zahvaćenih sistema, a čak 10 godina razlike do dostizanja EDSS 8.0. Varijacije u vremenu potrebnom da se dostignu određeni stepeni onesposobljenosti procenjeni putem EDSS se značajno preklapaju. Ovaj podatak dolazi do značaja kada se 60% obolelih od MS sa 1 atakom bolesti u prve 2 godine bolesti (13 godina protekne do dostizanja EDSS 3.0, a 20 godina protekne do EDSS 6.0) uporedi sa 6% obolelih koji su imali najmanje 5 relapsa u istom periodu (2,9 godina protekne do dostizanja EDSS 3.0, dok 7 godina protekne do EDSS 6.0). Na dugoročni ishod bolesti utiče i vreme remisije između prvog i drugog ataka bolesti, u smislu indirektnog uticaja na progresivni tok bolesti.

Prognoza onesposobljenosti i mortaliteta PPMS grupe bolesnika je lošija nego obolelih od RR i SP forme bolesti. Takođe je pokazano da je brzina progresije neurološke onesposobljenosti slična u SP i PP formi MS (29). Patohistološke post

mortem studije ukazuju da je zapaljenje manje intenzivno u plakovima bolesnika sa PP formom MS. Dosadašnje studije su pokazale da progresivne forme MS imaju promene u broju lezija i u stepenu moždane atrofije. Obe forme pokazale su pojavu novih lezija na T2 i T1 sekvencama, mada je broj novih lezija na T1 veći u PP grupi u odnosu na SP, kao što su i znaci moždane atrofije izraženiji u PPMS.

1.3 Prognostički faktori MS

Od prvih opisa kliničkih manifestacija multiple skleroze (MS) pre više od jednog veka (12) do danas, istraživači i lekari su pokušavali da proniknu u potencijalne prognostičke parametre ove izrazito heterogene bolesti i na različite načine pokušavali su da modifikuju njen prirodni tok. Kliničke manifestacije, vremenski tok i patološka osnova MS su heterogene, što je delimično rezultat složenih interakcija multiplih genetskih i faktora sredine.

U svim do sada sprovedenim epidemiološkim studijama ove bolesti ispitivan je prognostički značaj širokog spektra parametara, poput demografskih karakteristika, lične i porodične anamneze bolesnika, genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine, kliničkih karakteristika bolesti i rezultata prekliničkih ispitivanja (39). Međutim, bez obzira na sva do sada sprovedena ispitivanja, definitivni i konzistentan stav o prognostičkom značaju do sada ispitivanih parametara još uvek ne postoji. Ovakvi nalazi uticaja mogućih prognostičkih faktora na tok MS uzrokovani su razlikama u odabiru bolesnika za studiju (studije u populaciji/studije na hospitalizovanim bolesnicima), različitosti u vrsti studija (prospektivne, delimično ili u potpunosti retrospektivne), ili različitosti u analizi podataka.

Studije koje istražuju uticaj genetskih faktora na razvoj bolesti su pokazale jasnu genetsku osnovu bolesti, ali su i studije migracije ukazale na značaj faktora iz okoline na tok i nastanak bolesti. Uticaj gena GHK na dalji tok i prognozu MS kao imunski-posredovane bolesti je često izučavan, što je zasnovano na teoriji da geni glavnog histokompatibilnog kompleksa (GHK) imaju važnu ulogu u razvoju prepoznavanja antigena u imunskom odgovoru (40). Najčešće je u tom smislu izučavan uticaj DR2, DR3 i DR4 haplotipova, ali u nekim studijama uticaj ovih alela, na tok i prognozu MS nije mogao biti potvrđen. Postojanje DR2 alela moglo bi biti povezano kako sa lošijim

ishodom MS tako i sa benignijim tokom MS (40). Takođe, pokazano je da je prisustvo HLA DR15 alela povezano sa pojavom MS u mlađem životnom dobu (41). Nosioci DR3 haplotipa su u većini studija imali bolju prognozu bolesti. DR1-DQ5 haplotip nije često prisutan kod bolesnika sa MS, ali se može dovesti u vezu sa lošijom prognozom MS. Prognostički značaj alela gena prve grupe GHK je do sada retko istraživan u MS, ali je nešto veća učestalost B18 haplotipa nađena kod bolesnika sa blagom ili umerenom neurološkom onesposobljenošću (42). Pojava familijarne MS u nekim studijama nije mogla biti dovedena u vezu sa prognozom MS kod obolelih članova porodice (42). Međutim, u nekim studijama je nađena veća verovatnoća pojave PPMS kod članova porodica u kojima već ima obolelih od MS. Studije koje su ispitivale uticaj HLA tipizacije na određenu formu bolesti ukazuju da nema karakterističnog alela za PP formu MS.

Podaci o rezistenciji nekih rasa i etničkih grupa na oboljevanje od MS, porast rizika među članovima porodica bolesnika sa MS, kao i veća stopa oboljevanja kod monozigotnih blizanaca u odnosu na ostalu populaciju, govore u prilog uloge genetskih faktora u nastanku MS. Brojni su dokazi za to da je MS oboljenje posredovano imunskim mehanizmima usmerenim prema autoantigenima mijelina, oligodendrocita i nemijelinskih struktura (1,2,3). Bazni protein mijelina se najčešće navodi kao potencijalni auto-antigen, mada se kao kandidati spominju i proteolipid protein, mijelin oligodendrocitni glikoprotein, mijelin-asocirani glikoprotein i S-100 protein (4,5).

Do sada je pokušavano da se detalji iz lične anamneze bolesnika (poput preležanih dečijih i drugih bolesti, ranijih povredjivanja, operacija) dovedu u vezu sa prognozom MS i većina ovih parametara se u tom smislu ne smatra značajnim. Međutim, neke studije su ukazale da se benigniji tok bolesti javlja češće kod bolesnika koji su preležali varicellu (43). Većina istraživača smatra da trudnoća nema nikakav uticaj na dalji tok i prognozu bolesti, mada ima i onih koji su pokazali da je rizik od dalje progresije bolesti značajno smanjen kod žena koje su bile trudne nakon početka MS (43).

Pregled faktora koji utiču na aktivnost bolesti otkriva različite povezanosti sa pogoršanjima i progresijom onesposobljenosti. Snažni dokazi o postojećem efektu na tok bolesti su nađeni za infekcije, trudnoću i porođaj, stres i pušenje. Povezanost stresa sa aktivnošću bolesti ostaje kontraverzno. Pošto su infekcije povezane sa dva do tri puta

češćim rizikom za pojavu relapsa, smanjenjem rizika od infekcija putem godišnje vakcinacije obolelih od MS protiv gripa, nastavlja se osnovna briga o zdravlju. Vakcinacija ne povećava rizik od relapsa, ali nema dovoljno informacija o ovome, osim podataka za vakcine protiv gripa, tetanusa i hepatitisa B koji govore u prilog ovoj teoriji. Neke žene imaju relapse povezane sa premenstrualnim periodom. Nije istraženo da li dugoročna upotreba oralnih kontraceptiva u cilju regulacije menstruacija može uticati na tok bolesti. U toku lečenja fertiliteta, bolesnicama treba skrenuti pažnju na povećan rizik od relapsa. Pokazano je da se smanjuje učestalost relapsa tokom trudnoće, naročito u trećem trimestru, ali je zato povećan rizik od relapsa u postporođajnom periodu. U većini istraživanja, dojenje ne utiče na frekvencu postporođajnih relapsa.

Uloga seksualnih hormona je važnija nego što je ranije smatrano, ali su potrebna dalja istraživanja. Pokazano je da prisustvo faktora stimulacije loze granulocita (G-CSF), monoklonska antitela usmerena na (TNF) alfa i davanje atorvastatina u kombinaciji sa interferonom beta mogu potencirati aktivnost bolesti. Trauma, hirurška intervencija i anestezija ne utiču na porast broja relapsa. Pušenje utiče na progresiju bolesti, sa malo argumenata za delimično reverzibilan efekat (44).

Poser i saradnici su pokazali da preživljavanje obolelih od MS, posmatrano prema polu, nije bitno različito od preživljavanja u opštoj populaciji (45). U nekim studijama ženski pol je bio faktor bolje prognoze, dok je u nekim drugim studijama pokazano suprotno (45). Tako su kod 278 bolesnika sa MS iz Liona u Francuskoj, Wolfson i Confavreux pokazali da su žene u većem riziku da bolest poprimi teži tok, a slično tome su Minderhoud i saradnici pokazali da je progresija onesposobljenosti mnogo brža kod žena (46). U studiji italijanskih autora na 54 bolesnika sa početkom MS pre 15.-te godine, pol bolesnika nije značajno uticao na neurološku onesposobljenost posle 10 godina praćenja (47).

Pitanje prognoze bolesti se postavlja još na samom početku ili nakon kraćeg vremena trajanja bolesti, pa lekar nema drugih kliničkih elemenata na koje bi se mogao osloniti osim karakteristika bolesti na početku ili tokom evolucije. Zato se veliki broj istraživača bavio ispitivanjem prognostičkog značaja oštećenja neuroloških funkcionalnih sistema (FS), kao i nekih drugih kliničkih parametara na početku bolesti i/ili u vreme postavljanja dijagnoze. Zahvaćenost piramidnih i/ili cerebelarnih puteva na početku bolesti je mogući faktor lošije prognoze u MS (47). U studiji na 574

bolesnika, iz 5 evropskih zemalja, Riise i saradnici su pokazali da je zahvaćenost ova dva neurološka sistema na početku bolesti bila značajno povezana sa većom neurološkom onesposobljenošću i bržim nastankom sekundarne progresije bolesti kod bolesnika sa remitentnom MS (48). Nasuprot tome, neki drugi istraživači nisu mogli potvrditi prognostički značaj postojanja zahvaćenosti piramidnih i cerebelarnih puteva na početku MS (48). Takođe je pokazano da bi postojanje smetnji od strane sfinktera i psihičkih tegoba na početku bolesti, moglo ukazivati na lošiju prognozu MS (48). Prisustvo samo senzitivnih ispada na početku bolesti je, u većini studija, bilo povezano sa boljim ishodom MS, dok prognostički značaj postojanja retrobulbarnog neuritisa (RBN) na početku bolesti nije sasvim jasan. Kod bolesnika sa progresivnom MS Trojano i saradnici su pokazali da je postizanje teške neurološke onesposobljenosti (mereno EDSS skorom ≥ 6.0) mnogo brže kod bolesnika sa inicijalnom zahvaćenošću moždanog stabla (49). Phadke je pokazao da je preživljavanje bolesnika sa MS mnogo duže ukoliko je na početku bolesti postojala zahvaćenost moždanog stabla (49). Teža neurološka onesposobljenost tokom prvog ataka bolesti je, u nekim studijama, bila indikator bržeg dostizanja teže neurološke onesposobljenosti (50). Monosimptomatski početak, u poređenju sa znacima oštećenja više od jednog neurološkog funkcionalnog sistema (FS) na početku bolesti, je pokazao povezanost sa povoljnijim ishodom bolesti (51). Neki autori su pokazali da je progresivan početak bolesti, u poređenju sa akutnim ili subakutnim razvojem prvih simptoma, povezan sa kasnijim razvojem težeg stepena neurološke onesposobljenosti (52). Na osnovu dosadašnjih studija prirodnog toka MS, srednje vreme dostizanja EDSS skora 4.0 (EDSS 4.0= nemogućnost samostalnog hoda bez zamaranja duže od 500m) je oko 8 godina, dok se EDSS skor 6.0 (EDSS 6.0= hod samo uz jednostrano pridržavanje do 100m bez zamora) u proseku dostiže posle 20, a EDSS skor 7.0 nakon 30 godina trajanja bolesti (EDSS 7.0=mogućnost hoda uz obostrano pridržavanje do 10m) (53). Bolest ima bolju prognozu ukoliko su na samom početku zahvaćena aferentna nervna vlakna (47). Linearna i značajna povezanost je nađena između kraćeg trajanja prvih simptoma i kasnije duže remisije MS (51).

Broj relapsa tokom prve dve godine i vreme do početka progresije bolesti se danas smatraju najpouzdanijim kliničkim prognostičkim faktorima (10,11). Lošija prognoza je pokazana kod bolesnika koji su imali česte egzacerbacije bolesti tokom prve dve godine trajanja bolesti. Međutim, rezultati retrospektivno/prospektivne studije

izvedene u Francuskoj na 1844 bolesnika koji su praćeni 21 godinu, su pokazali da vreme kada će se javiti određeni stepen definitivne neurološke onesposobljenosti ne zavisi značajno od inicijalnog toka MS (remitentan ili progresivan) (52). Velika učestalost egzacerbacija u prvih 5 godina trajanja bolesti je u nekim studijama bila pokazatelj lošije prognoze bolesti, kao što je i pojava više od 5 egzacerbacija tokom prvih 10 godina trajanja bolesti bila povezana sa kraćim preživljavanjem (52). Pretpostavlja se da je stepen neurološke onesposobljenosti nakon 5 godina trajanja bolesti značajan prognostički parametar. U tom smislu, manja neurološka onesposobljenost, uz simptome manjeg broja oštećenih FS nakon 5 godina trajanja bolesti, je prediktor bolje prognoze u daljem toku bolesti, dok se velika učestalost egzacerbacija u prvih 5 godina trajanja bolesti može smatrati pokazateljem lošije prognoze MS (9).

Magnetna rezonanca (MRI) je važna objektivna mera aktivnosti i težine bolesti i može predvideti dalji tok MS i onesposobljenost bolesnika. Lezije detektovane na MRI mozga obolelih od MS reflektuju proces bolesti i predstavljaju široki spektar patoloških promena. Studije su pokazale skromne, ali konzistentne korelacije između aktivnosti lezija i kliničkih relapsa bolesti, a skorija istraživanja su pokazala da broj T2 lezija i njihov ukupan T2 volumen u najranijoj fazi klinički evidentne bolesti značajno koreliše sa daljim tokom MS i razvojem onesposobljenosti.

Jasna korelacija između ukupnog broja lezija, broja i volumena asimptomatskih lezija na MRI mozga pri prvom ataku bolesti, sa jedne strane, i neurološke onesposobljenosti nakon 14 godina praćenja, sa druge strane, je takođe pokazana u studiji Breksa i saradnika (37), a potom i potvrđena na većem broju ispitanika, čiji su rezultati nedavno objavljeni nakon praćenja tokom oko 20 godina. Prema rezultatima ove studije, ukupan broj lezija na T2W sekvenci MRI mozga na početku bolesti je jasno korelisao, kako sa verovatnoćom konverzije u MS nakon njenog prvog ataka, tako i sa stepenom neurološke onesposobljenosti nakon 20 godina trajanja bolesti (37). Pored toga, uvećanje broja promena na MRI mozga je bilo trostruko brže kod bolesnika sa SPMS u poređenju sa onim bolesnicima kod kojih je bolest, tokom perioda praćenja, ostala i dalje remitentnog toka.

1.4 Imunomodulatorne i imunosupresivne terapije koje modifikuju tok MS

Tretman MS predstavlja veliki izazov, posebno zbog izuzetne heterogenosti kliničke slike i nepredvidljivog kliničkog toka MS. Smatra se da parametri koji karakterišu ranu fazu bolesti, kao što je nalaz na magnetnoj rezonanciji mozga i određene kliničko-demografske karakteristike, mogu da predstavljaju prediktivne faktore dugoročnog ishoda obolelih od MS (7-11). Ovi nalazi ukazuju na neophodnost rane intervencije primenom terapije koja modifikuje tok bolesti (eng. Disease modifying therapy- DMT), a čiji je cilj da redukuje broj relapsa i iza njih zaostalu onesposobljenost, da spreči ili odloži razvoj ireverzibilne onesposobljenosti. Imunomodulatorna terapija prvog reda obolelih od MS je pokazala izuzetnu sigurnost, ali varijabilnu efikasnost. Imuno- modifikujući terapijski protokoli suprimiraju zapaljenski odgovor na magnetnoj rezonanci i smanjuju broj egzacerbacija. Ipak, širok spektar potencijalno modifikujućih faktora može takođe da utiče na tok MS. Dobro razumevanje ovih faktora je važno za pravilno vođenje i savetovanje obolelih od MS.

Ranih devedesetih godina XX veka, tretman MS bolesnika je bio ograničen na akutnu i simptomatsku terapiju, bez mogućnosti delovanja na tok bolesti između relapsa. Prvi imunomodulatorni lek koji je odobren od strane FDA (Food and Drug Administration-) u terapiji MS 1993. godine je lek Betaseron što je bilo zasnovano na njegovoj sposobnosti da smanji broj kliničkih relapsa. Narednih godina u terapiji ove bolesti odobrena je primena još dve formulacije IFN beta (avonex i rebif) zasnovano na njihovoj sposobnosti u sprečavanju akumulacije onesposobljenosti. Iskustva dobijena tokom dužeg praćenja obolelih od MS koji su lečeni interferonom beta 1b (period praćenja trajao 16 godina), interferonom beta 1a (period praćenja trajao 8 godina) i glatiramer acetatom (period praćenja trajao 10 godina), ukazuju na potencijalno povoljan dugogodišnji klinički efekat ovih lekova (26) i smatraju se prvom linijom terapije relapsne forme MS. Navedeni lekovi, IFN beta 1a, 1b i GA, smanjuju aktivnost bolesti i blago usporavaju progresiju onesposobljenosti. Spektar odobrenih indikacija za ovu standardnu terapiju koja modifikuje tok bolesti obuhvata tretman relapsno-remitentne MS, sekundarno-progresivne MS i klinički izolovanog sindroma, prvog demijelinizacionog kliničkog događaja koji ukazuje na MS (KIS). Sve bazične studije

su ukazale na značajnu redukciju učestalosti relapsa (za oko 30%) i poboljšanje nalaza na MRI, koji se odnose na parametre aktivnosti bolesti kod bolesnika sa RR formom MS (18-22,24,25). Kliničke i farmakološke studije podržavaju dozno-zavisni odgovor na interferon beta bolesnika koji imaju relapsno/remitentnu (RR) formu MS. Intramuskularnom primenom IFN beta- 1a kod obolelih sa RR formom bolesti zabeleženo je smanjenje pogoršanja fizičke onesposobljenosti izraženo EDSS skalom za 37% i broja relapsa za 32% u odnosu na placebo grupu. Pa ipak, ovo saznanje zasnovano na kohortnoj studiji se ne može koristiti za predviđanje ishoda terapije za pojedinačnog bolesnika. Rasprostranjeno je verovanje da odgovor na terapiju IFN beta varira među obolelim od MS, a postoje i dokazi da je odgovor na primenu IFN beta procenjen putem imidžing metoda heterogen. Heterogeni odgovori predstavljaju teoretsku mogućnost za racionalnu, personalnu upotrebu imunomodulatorne terapije, ali pouzdani markeri odgovora na terapiju još nisu definisani. U suštini, nisu poznati optimalna strategija za monitoring i način primene terapije. Takođe, neophodni su metodi za ranu identifikaciju bolesnika pod rizikom da ispolje nepovoljne dugoročne ishode, koji bi pomogli u racionalnom izboru obolelih od MS pogodnih za terapiju i kod kojih bi terapija ispoljila veću efikasnost na tok bolesti. Do sada postojeći klinički i MRI markeri aktivnosti bolesti omogućuju nam identifikaciju bolesnika koji bi razvili teški stepen onesposobljenosti u budućnosti. Rezultati dugoročnih studija magnetne rezonance pokazuju značajan efekat IFN beta na usporenje atrofije mozga i formiranje hroničnih, hipointenznih crnih rupa, koji su značajan marker oštećenja moždanog tkiva, i koreliše sa stepenom onesposobljenosti kod obolelih od RR forme MS. Pretpostavljeni mehanizmi, koji dovode do usporenja atrofije i kliničke onesposobljenosti, su porast faktora rasta nerava, ograničavanje imunski posredovane destruktivne inflamacije ili limitiranje toksičnih mehanizama kao što je patološko deponovanje gvožđa.

Primena tri rekombinantna preparata IFN-beta, betaferon/betaseron, avonex i rebif, u tretmanu relapsno-remitentne MS je odobrena posle dokazane efikasnosti potvrđene u studijama, jasno određenog načina doziranja i posle jasno definisanog načina aplikacije leka (18-22). Tako se avonex aplikuje intramuskularno jednom nedeljno (30 mcg), betaferon ili betaseron supkutano svaki drugi dan (250 mcg) i rebif supkutano tri puta nedeljno (-22 ili -44 mcg). Kliničke studije su pokazale, u pogledu kliničkih i MRI posmatranih parametara aktivnosti bolesti, da su Betaferon i Rebif dati

u većim dozama (8 miliona IU i -44mcg tri puta nedeljno), efikasniji u smislu značajnih doza-odgovor efekata. Slične studije sa Avonexom to nisu pokazale. Farmakodinamski parametri aktivnosti interferona beta su veći nakon jedne visoke doze nego nakon manje doze leka, kao i nakon davanja iste doze leka tri puta nedeljno u odnosu na jednu nedeljnu dozu leka. Odluku o ranom započinjanju terapije IFN beta, kada kod bolesnika postoji KIS ili pre postavljanja dijagnoze konačne MS, je ustanovljena na osnovu rezultata studija CHAMPS, BENEFIT I ETOMS koje su pokazale da primena IFN beta u prve 2 godine sprečava drugi relaps kod obolelih sa dijagnozom KIS-a. Pokazano je da bolesnici sa polisimptomatskom formom bolesti i većim brojem T2 lezija na MRI utvrđenim nakon prvog kliničkog događaja imaju veću šansu da konvertuju u definitivnu MS.

Iako, dosadašnje studije pokazuju da imunomodulatorna terapija značajno redukuje aktivnost bolesti i poboljšava kvalitet života, ne postoje dovoljno pouzdani klinički i statistički podaci o njihovom dugoročnom kliničkom efektu, a takođe se navode i izvesna neželjena dejstva istih. Ova činjenica je pokrenula potragu za novom modulatornom terapijom (DMT) u MS, što postepeno proširuje terapijske mogućnosti. Imuno-modulatorna terapija obuhvata primenu imunosupresivnog leka-mitoksantrona, kao i od nedavno, korišćenje monoklonskog antitela- natalizumaba i modulatora receptora za sfingozin-1-fosfat, fingolimod, koji bi u skoroj budućnosti trebalo da postane dostupan za tretman relapsno-remitentne MS. Za težu formu bolesti, koristi se druga terapijska linija koju čine monoklonsko antitelo natalizumab i citotoksični agens mitoksantron.

Još uvek nema sigurnih podataka da li dugoročni tretman interferonom beta obolelih od MS može izmeniti razvoj fizičke onesposobljenosti, ali se ishod ove terapije može predvideti na osnovu kratkotrajnih randomizovanih kontrolisanih studija i njihovom kontinuiranom ekstenzijom na 4 i 5 godina. Razvoj definitivne fizičke onesposobljenosti je stanje na kom imunomodulatorna terapija ima najviše efekta, ali se dugoročni rezultati na onesposobljenost moraju dobiti od ishoda istraživanja generisanih tokom ranih i kraćih perioda prirodnog toka bolesti.

Pretpostavlja se da je neefikasnost IFN-beta terapije kod nekih bolesnika posledica razvoja neutrališućih antitela (NAbs) na IFN-beta, koja se obično javljaju posle prve godine terapije. Iako dugoročne posledice postojanja ovih antitela tek treba

da se u potpunosti rasvetle, dosadašnja saznanja govore da ona mogu da redukuju efikasnost leka (59). Pokazana je povećana produkcija antitela kao odgovor na primenu IFN-beta i to više prilikom primene IFN-beta 1b nego IFN-beta 1a, kao i da je intramuskularna primena IFN beta-1a manje imunogena nego druge interferon terapije. Ukoliko bolesnik nastavi da ima relapse uprkos primeni interferona, treba sumnjati na pojavu značajnog titra neutrališućih antitela na sam IFN-beta i treba razmotriti drugi vid terapije, najčešće u smislu uvođenja GA. Noviji imunomodulatorni i imunosupresivni lekovi praćeni su češćim razvojem neželjenih efekata poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), leukemije, kardiomiopatije, i sličnih sistemskih bolesti. Na osnovu svega izloženog, primena svih, a posebno novijih imunomodulatornih i imunosupresivnih lekova se mora razmatrati za svakog bolesnika pojedinačno, posmatrajući na prvom mestu odnos rizik-korist.

Prema smernicama evropske Konsenzus grupe za terapiju MS indikovano je da se terapija primenom IFN-beta započne rano, kod pokretnih bolesnika (maksimalni EDSS 6.5) kod kojih je postavljena dijagnoza prema McDonaldovim kriterijumima (12,13). Bitno je da bolesnici imaju relapsni početak i aktivni tok bolesti uz najmanje dva funkcionalno relevantna ataka tokom poslednje dve godine ili se prezentuju pojavom jednog teškog relapsa sa nepotpunim oporavkom (14,64). Takođe, preporučeno je da GA može da bude alternativa IFN-beta kod bolesnika koji mogu da hodaju bez pomoći najmanje 100 metara (maksimalni EDSS 5.5). Dva preparata IFN-beta su januara 2007.godine odobrena od strane EMEA i FDA za tretman KIS: betaferon i avonex za KIS.

U Republici Srbiji se od 2005.godine započinje terapija bolesnika sa RRMS primenom IFN-beta (IFN-beta 1a, rebif i IFN-beta 1b, betaferon) o trošku državnih institucija, a do 2010.godine je ovako lečeno 458 bolesnika. Primena oba preparata IFN-beta je indikovana, prema stavovima ekspertske komisije, kod obolelih od MS (dijagnoza postavljena prema McDonaldovim kriterijumima) koji su potpuno samostalno pokretni (maksimalni EDSS 3.5), oni koji imaju RR formu i aktivni tok bolesti, i najmanje dva funkcionalno relevantna relapsa tokom poslednje dve godine bolesti (13). Bolesnici treba da imaju preko 18 godina, iako je tretman moguć i kod mlađih pod posebnim medicinskim okolnostima.

1.5 Populacione studije prirodnog toka bolesti

Longitudinalne opservacione kliničke studije mogu dati važne informacije o dugoročnom efektu IFN beta, jer je kontinuirani monitoring relativno lak i može ukazati na ponašanje velike kohorte bolesnika tokom dužeg vremenskog perioda. Populaciono zasnovane studije prirodnog toka MS pokazale su značajnu povezanost između broja ranih kliničkih relapsa i postepenog razvoja onesposobljenosti.

Prevenција dugotrajne onesposobljenosti je jedan od važnih ciljeva primene IFN beta u terapiji MS. Oblici IFN beta trenutno prisutni na tržištu su pokazali klinički benefit kod obolelih od MS analizom kratkoročnih studija praćenja (opservacionih studija) (53,54). Nekoliko otvorenih ekstenzija pomenutih kliničkih studija su realizovane sa ciljem da se utvrdi dugoročni uticaj leka na tok bolesti, ali se broj bolesnika značajno smanjio tokom praćenja. Pored toga, podaci su prikupljeni retrospektivno nakon značajno dugog perioda tokom kojeg bolesnici nisu bili praćeni i tokom kojeg su neki prestali sa daljim uzimanjem terapije, promenili oblik IFN beta ili im je tretman dopunjen još nekim imunomodulatornim lekom. Dugotrajne kliničke studije koje ostaju celim svojim tokom randomizovane i slepe koristeći mešovane, netretirane kontrolne grupe, dale bi jasne podatke da li dugotrajno korišćenje IFN beta zaista menja prirodni tok bolesti. Ali, za sada nije moguće organizovati randomizovano, placebo-kontrolisano istraživanje da bi se utvrdio uticaj imunomodulatorne terapije na parametre onesposobljenosti bolesnika u dugom periodu praćenja. Dugoročno praćenje bolesnika na IFN beta je za sada malobrojno i ima određena ograničenja.

Takođe, postoje i opservacione kohortne studije pomoću kojih možemo odrediti uticaj interferona i drugih lekova na dugoročnu onesposobljenost. Na osnovu ovih istraživanja zasnivaju se odluke obolelog od MS i lekara po pitanju izbora najboljeg terapijskog pristupa. Potvrđena je opravdanost započinjanja tretmana obolelih od MS sa tek postavljenom dijagnozom bolesti preparatima IFN beta, u poređenju sa kohortom bolesnika koji su počeli uzimanje ovog preparata nakon nekoliko godina neprimanja imunomodulatorne terapije. Bolesnici sa blažom formom bolesti, manjim stepenom onesposobljenosti će se češće odlučiti za terapiju, za razliku od aktivnih simptomatskih bolesnika koji je retko prihvataju (56). Pored očigledne činjenice da relapsi vode ka

akumulaciji onesposobljenosti, oni vode ka težem funkcionisanju obolelog od MS što zahteva dodatna testiranja i primenu kortikosteroidne terapije.

Do sada nije poznato da li su i kako važne doza, učestalost i način primanja preparata IFN beta. Naime, pokazano je da su doza i učestalost primanja IFN beta bitni, ali se njihovi efekti ne mogu jasno izdiferencirati. Tretman treba prilagoditi obolelom u smislu doze i učestalosti primene leka, kao i na osnovu neželjenih efekata leka čime bi se uticalo na maksimalnu komplikansu (58). Evolucija bolesti je dosta nepredvidiva, ali i pored toga je ustanovljeno da je razvoj onesposobljenosti tokom progresivne faze bolesti homogena karakteristika među obolelima od MS i nezavisan od faktora koji utiču na njegov nastanak (59). Stoga je kasni ishod u korelaciji sa mehanizmima koji vode početku sekundarne progresije, ključna determinanta dugoročne prognoze bolesti.

Iako ne postoji korelacija između relapsa i težine onesposobljenosti, učestalost relapsa se koristi za praćenje aktivnosti bolesti i smatra se da predstavlja validan marker progresije onesposobljenosti (60). Aktivnost bolesti se prati beleženjem učestalosti i težinom relapsa, kao i merenjem stepena progresije onesposobljenosti. Prediktivna vrednost učestalosti relapsa je evidentna tokom prvih 5 godina trajanja bolesti, ali se smatra da ovaj efekat potiče iz prve 2 godine od početka MS. U ovom kontekstu, cilj nam je da razjasnimo dalje uzročnu vezu između ranih relapsa, početka progresije bolesti i teške onesposobljenosti (61,62).

1.6 Terapijska adherencija i MS

Iako ne postoji još uvek efikasan tretman multiple skleroze, nekoliko lekova iz grupe imuno-modulatornih (DMT) je razvijeno sa ciljem smanjenja broja relapsa, usporenjem progresije bolesti i modifikacije prirodnog toka bolesti. Zbog hronične prirode same bolesti i razvojem novih terapijskih mogućnosti, sveobuhvatno razumevanje i analiza dugoročne terapijske adherencije kao i njen uticaj na kliničke i ekonomske karakteristike bolesti je od posebnog značaja (63). Takođe, njeni efekti su vidljivi u smislu smanjenja rizika od relapsa, optimizacije funkcionalnog i kognitivnog kapaciteta i očuvanja kvaliteta života. Slaba adherencija za DMT je pokazana da proističe iz velikog broja relapsa i progresije bolesti, kao i zbog porasta korišćenja medicinskih resursa (64).

Terapijska adherencija je po definiciji Svetske Zdrastvene organizacije (SZO) ponašanje vezano za zdravlje koje označava prihvatanje preporuka zdravstvenog radnika ili istraživača u okviru nekog naučnog projekta. Adherencija, komplijansa tj. konkordansa je zasnovana na pasivnoj ulozi bolesnika u procesu donošenja odluka, na mogućnosti izbora i slaganju sa preporukama za lečenje (65). Glavna primena terapijske adherencije je zasnovana na činjenici da porast efektivnosti terapijske adherencije može imati veći uticaj na zdravlje populacije nego poboljšanje bilo kakvog specifičnog medicinskog tretmana. Opšte je poznato da lekovi ne deluju ako se ne uzimaju redovno, loša adherencija dovodi do neuspeha lečenja i kasnih komplikacija (66). Faktori koji utiču na terapijsku adherenciju zavise od karakteristika bolesnika, terapijskog režima/faktora vezanih za bolest, odnosa bolesnik-zdravstveni radnik/zdravstveni sistem i od socijalno-ekonomskih faktora. Nivo motivacije, mogućnost socijalne podrške, nivo znanja i uverenja, prethodni nivo adherencije, zadovoljstvo lečenjem i dužina bolesti su osnovne karakteristike bolesnika koje utiču na terapijsku adherenciju (67, 68). Pri analizi faktora koji su vezani za bolest tj. terapijski režim posebnu pažnju treba obratiti na količinu lekova, učestalost doza, lakoću administracije, na broj i težinu neželjenih efekata, postojanje komorbiditeta i mogućnost lake dostupnosti tretmana (68). Postojanje poverenja, konzistentnosti, podrške i sigurnosti bolesnika, jasna objašnjenja i potpuno obelodanjivanje potencijalnih neželjenih efekata leka kao i osećaj za nadležnost je nešto što utiče na bolju terapijsku adherenciju i oslikava odnos bolesnik-zdravstveni radnik /zdravstveni sistem. Mana dugotrajne i održive adherencije se ogleda u velikoj nekonzistentnosti u studijama (69). Poslednjih godina je veliki izazov identifikacija potencijalnih uzroka ne-adherencije.

U literaturi je dato nekoliko preporuka kako poboljšati terapijsku adherenciju u MS, ali se sve mogu svesti na sledeće: bolesnici moraju imati inicijalni period emocionalnog prilagođavanja pre započinjanja lečenja, moraju biti informisani o nepredvidivom toku bolesti i potrebi lečenja i onda kada nemaju simptome, o svim opcijama lečenja, o neophodnosti lečenja depresije, zamora, bola i spasticiteta i raditi na edukaciji bolesnika (70).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje je sprovedeno sa namerom da se nakon 5 godina trajanja terapije sa imunomodulatornim lekovima proceni efekat ovih lekova na prirodni tok bolesti i pojedine njene parametre. Poređenjem grupe bolesnika koji nisu primali terapiju koja modifikuje prirodni tok bolesti, sa grupom lečenih bolesnika, pokušano je da se uspostavi uzročna veza između: 1. uzrasta i vremena od prve posete do dostizanja stepena fizičke onesposobljenosti, procenjene EDSS skalom 4.0 i 6.0 i 2. uzrasta i vremena od prve posete neurologu do početka sekundarne progresije bolesti. Posebno smo analizirali dugotrajnu evoluciju bolesti kod obolelih sa visokom stopom relapsa tokom jedne godine pre početka terapije, što je pokazano da utiče na povezanost između učestalosti ranih relapsa i kasnih posledica. Takođe smo određivali i nezavisnu prediktivnu vrednost dostizanja sekundarne progresije.

Na osnovu izloženih karakteristika prirodnog toka bolesti i identifikacijom prognostičkih faktora, našim istraživanjem je obuhvaćeno i nekoliko sledećih ciljeva važnih za bolje razumevanje same prirode MS: 1) praćenje toka MS sa inicijalnim relapsnim početkom i sedmogodišnji ishod bolesti, 2) praćenje i poređenje broja relapsa tokom svake od 7 godina trajanja studije između grupa bolesnika koji nisu primali imunomodulatornu terapiju i onih koji su lečeni interferonom beta i 3) poređenje prirodnog toka bolesti sa onim koji se odvija pod terapijom imunomodulatornim lekovima (interferonom beta 1b i 1a). Takođe, sprovedena je studija sa ciljem da se

istraži učestalost i razlozi za prekid IFN- beta terapije, kao i da se analiziraju faktori povezani sa dugoročnom terapijskom adherencijom u kohorti bolesnika sa RRMS koji primaju IFN-beta.

3. BOLESNICI I METODE

3.1 Vrsta studije

Naše istraživanje predstavlja prospektivnu studiju koja daje analizu 7-godišnjeg preživljavanja kohorte bolesnika sa RR formom bolesti lečenih i nelečenih IFN beta u cilju procene uticaja imunomodulatorne terapije na progresiju ireverzibilne onesposobljenosti u okviru realnog- prirodnog okruženja.

Sa realizacijom istraživanja krenulo se od radne hipoteze koja je uključivala sledeće pretpostavke: 1) očekuje se da lošiju prognozu MS imaju bolesnici koji su na početku bolesti bili starije životne dobi, sa prvim simptomima zahvaćenosti piramidnih puteva, sa više zahvaćenih funkcionalnih sistema i nepotpunom prvom remisijom; 2) veći broj egzacerbacija tokom prve dve godine nakon početka bolesti treba da implicuje nepovoljniji klinički tok MS; 3) očekuje se da prediktori lošijeg ishoda budu brži razvoj sekundarne progresije i brže dostizanje teške neurološke onesposobljenosti (EDSS skor veći od 6.0); 4) očekuje se smanjenje učestalosti egzacerbacija bolesti i usporenje progresije MS u grupi bolesnika lečenih interferonom beta u odnosu na kontrolnu grupu nelečenih

Svi klinički podaci i sve procene su ispitani i protumačeni od strane autora ove opservacione studije.

3.2 Selekcija ispitanika i metode

Studija je obuhvatila bolesnike sa relapsno-remitentnom formom MS koji su dolazili u MS centar Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu od januara 2004.godine do decembra 2010. Klinički podaci o toku bolesti dobijeni su iz bolničke baze podataka Klinike za neurologiju.

Baza podataka sadrži individualne podatke o ličnim i demografskim karakteristikama, detaljne podatke koji se odnose na početak bolesti, detaljne podatke o relapsima u prvih 10 godina trajanja bolesti, o vremenu nastanka sekundarne progresije kod SPMS, o progresiji neurološke onesposobljenosti merene EDSS skorom tokom evolucije bolesti, o ishodu bolesti, uzroku smrti u slučaju smrtnog ishoda. Ove osobe su praćene od trenutka njihove prve posete Klinici za neurologiju tokom narednih 7 godina. Obuhvaćeni su bolesnici čija je dijagnoza postavljena prema McDonaldovim kriterijumima. Datum prve posete centru korespondira sa datumom prve primene IFN beta za grupu lečenih bolesnika, a za grupu nelečenih datum prve posete MS centru. Prosečno vreme praćenja u obe grupe bolesnika bilo je 6 godina u našoj prospektivnoj kohortnoj studiji. Kohorta lečenih bolesnika IFN beta praćena je tokom 7 godina primene leka. Periodi lečenja sa IFN beta u našem MS centru su beležena za svakog bolesnika, uključujući datume početka i završetka tretmana. Većina IFN beta lečenih bolesnika imali su kratak prekid (ne duži od 3 meseca) za koji smo smatrali da ne utiče na tok terapije. Ukupno vreme izloženosti tretmanu podeljeno sa vremenom praćenja kohorti je korišćeno za kalkulaciju dana provedenih na terapiji IFN-beta. Smatrali smo da prevremena kombinacija imunomodulatorne terapije (IFN beta i MTX ili azatioprin) ima isti efekat kao i sama IFN beta terapija. U ovoj studiji smo pretpostavili da oba preparata IFN beta ili privremena kombinacija imunomodulatorne terapije ima ekvivalentan uticaj na progresiju onesposobljenosti. Nije vršeno prilagođavanje specifičnim terapijskim intervencijama.

Pretpostavljeno je takođe, i da terapija daje isti efekat bez obzira na vreme započinjanja i bez obzira na postojanje prekida u njenoj primeni (ne duže od 3 meseca). Kohorta nelečenih bolesnika imala je ekvivalentan vremenski period praćenja RR MS bolesnika. Većina obolelih iz obe kohorte nije lečena IFN beta zbog teške ekonomske situacije u Srbiji i restriktivnih kriterijuma za početak primene terapije. Dok, preostali

bolesnici nisu lečeni jer su: dobrovoljno odbili ovaj vid terapije, planirali trudnoću, imali prateće bolesti (tipa maligne bolesti, psihijatrijske bolesti, oblik teške depresije) zbog kojih nisu mogli da primaju imunomodulatornu terapiju, kojima je isključena imunomodulatorna ili imunosupresivna terapija u prvih 3 do 6 nedelja zbog kliničkih i hematoloških neželjenih efekata leka ili su imali nisku aktivnost bolesti (nijedan relaps u poslednjih godinu dana i EDSS skor ispod 3.0) na prvoj poseti. Nijedan bolesnik koji je uključen u studiju tokom perioda praćenja u grupu nelečenih nije primao imunomodulatornu terapiju (interferon beta-1b, -1a, Copolymer-1, citostatsku terapiju) za koje je u dosadašnjim studijama pokazano da mogu da menjaju prirodni tok MS.

Stepen fizičke onesposobljenosti prilikom svake posete bolesnika izražavan je primenom proširene Kurtzkeove skale neurološke onesposobljenosti- EDSS skorom, koja se koristi od 1983 godine. Vrednosti ovog skora variraju od 1 do 10, pri čemu najmanji skor se dodeljuje bolesnicima koji nemaju ograničenja u kretanju i sa minimalnim neurološkim nalazom, a najveći skor 10.0 se dodeljuje umrlim od komplikacija MS. EDSS skor procenjen prilikom prve posete Klinici za neurologiju u Beogradu, smatra se bazičnim i analiziran je do trenutka dostizanja određenog stepena onesposobljenosti tokom sedmogodišnjeg perioda praćenja.

Relaps u sklopu bolesti se definiše kao pojava ili pogoršanje simptoma neurološke disfunkcije koje traje duže od 24 sata i završava delimičnom ili potpunom remisijom. Simptomi koji se javljaju unutar mesec dana su deo istog relapsa. Zamor i prolazno pogoršanje simptoma praćeno febrilnošću nisu relapsi. Sekundarno progresivna faza je definisana kao inicijalno RR tok bolesti praćen progresijom bolesti sa ili bez relapsa i dodatno se karakteriše deterioracijom koja vodi ka porastu EDSS skora za najmanje 1 poen tokom godinu dana trajanja bolesti.

Glavna ishodna karakteristika bolesti je vreme od početka bolesti do razvoja sekundarne progresije. Sekundarne karakteristike bolesti su vreme od početka bolesti do potvrđene, neremitentne progresije izražene u vrednostima EDSS skora 4.0 i 6.0. Vreme početka bolesti podrazumeva pojavu prvih simptoma. Skor EDSS 4.0 podrazumeva ograničenje u hodu do 500 metara bez pomoći ili odmora. EDSS skor 6.0 označava povremenu ili stalnu jednostranu pomoć pri hodu i mogućnost prelaska do 100 metara sa ili bez odmora. Onesposobljenost je ireverzibilna ukoliko traje najmanje 6 meseci, a svi naredni EDSS skorovi procenjeni tokom perioda praćenja bolesnika su isti ili viši

nego na početku bolesti. EDSS skor je beležen na početku studije i na svakih 6 meseci kako bi se utvrdio stepen onesposobljenosti zasnovan na neurološkim pregledima iskusnih neurologa koji su znali status obolelih od MS, tj. Da li su pripadali grupi lečenih ili nelečenih. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Zbog teške ekonomske situacije u Srbiji je u januaru 2004.godine odobreno plaćanje lečenja IFN beta bolesnika sa RR MS i tokom čitavog perioda studijskog praćenja (od januara 2004 do decembra 2010) samo su dva preparata IFN beta bila na raspolaganju u lečenju MS. Zbog toga je i ograničen broj obolelih lečen prema zahtevima Fonda srpskog zdravstvenog osiguranja. Zbog visoke cene IFN beta, Vlada je odlučila da se ova terapija primenjuje isključivo u četiri Univerzitetska centra u Srbiji, pri čemu je centar u Beogradu imao najveću kohortu MS bolesnika tretiranih IFN beta u našoj zemlji. Bolesnici su morali da ispune kriterijume kako bi dobijali imunomodulatornu terapiju, a oni su uključivali sledeće:

1. da je dijagnoza MS postavljena prema McDonaldovim kriterijumima;
2. da maksimalan stepen fizičke onesposobljenosti procenjen Proširenom skalom fizičke onesposobljenosti (EDSS) ne prelazi 3.5;
3. kao i da je aktivan tok RR forme bolesti što podrazumeva najmanje dva funkcionalno značajna relapsa unutar poslednje 2 godine trajanja bolesti i
4. osobe ne mlađe od 18 godina.

Pošto je jako teško proceniti koristan odgovor na tretman kod svakog bolesnika pojedinačno, ukoliko je bolesnik imao neki od narednih kriterijuma, prekidali smo dalje davanje leka: razvoj najmanje dva agresivna klinička relapsa, povećana učestalost pogoršanja bolesti u odnosu na period pre uvođenja leka ili razvoj konstantne EDSS progresije za više od jednog poena tokom 12 meseci trajanja lečenja IFN beta.

Lokalni Etički komitet je odobrio obavljanje ove studije, a svi subjekti uključeni u studiju su potpisali informisani pristanak pre bilo kakve procedure. Svi bolesnici su dali pristanak za unošenje njihovih podataka u populacioni registar.

Naša prospektivna studija je obuhvatila bolesnike sa MS koji su započeli primanje IFN beta u MS centru Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od januara 2004 do decembra 2010. Svaki bolesnik je evaluiran od strane neurologa centra za MS. Pre i tokom primene leka svaki bolesnik je bio instruisan

od strane obučениh medicinskih sestara o načinu primene leka i objašnjeno im je o mogućim kliničkim i laboratorijskim neželjenim efektima samog leka i njihovom tretmanu. Nakon obuke bolesnici su samostalno davali injekcije IFN beta kod kuće.

Posebno su objašnjeni korisni efekti primene leka kako bolesnici ne bi imali nerealna očekivanja. Nakon započinjanja terapije, bolesnici su na svakih 6 meseci praćeni od strane neurologa MS centra Klinike za neurologiju u smislu neurološkog pregleda, evidencije o mogućim relapsima bolesti i ispitivani o kliničkim i laboratorijskim neželjenim efektima leka. Treba naglasiti da su u razloge prekida terapije bili i klinički ili laboratorijski neželjeni efekti IFN beta, trudnoća, samoinicijativni prekid terapije i drugi.

4. STATISTIČKA ANALIZA

Bazične demografske karakteristike grupe bolesnika lečenih IFN beta i kontrolne grupe obolelih koji nisu dobijali IFN beta opisane su kao učestalost (procentualno izražena) i srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD) i poređene Pirsonovim, hi kvadrat i Mann Whitney U testovima za kategorične i kontinuirane varijable, respektivno. Analizirane su tri krajnje karakteristike bolesti: SP i ireverzibilno dostizanje EDSS skora 4.0 i 6.0. Vreme (izraženo u godinama) od prve posete neurologu i trenutni uzrast (računato kao vreme od datuma tačnog rođenja do dostizanja svake analizirane karakteristike bolesti) su korišćeni kao varijable preživljavanja. Analize EDSS skorova 4.0 i SP su izvođene na različitim veličinama uzoraka, zato što je svaka analiza uključivala bolesnike koji su bili bez relapsa tokom godinu dana praćenja u obe kohortne grupe, da bi se obezbedilo jasno poređenje između nelečene kontrolne grupe i grupe IFN beta lečenih bolesnika tokom bar godinu dana.

Koristili smo Kaplan-Majerov metod za crtanje krivih za svaku od tri kliničke karakteristike (vreme do dostizanja sekundarne progresije, kao i skorova EDSS 4.0 i 6.0), kao i log-rank test za poređenje razlika između dve istraživane grupe.

Propensiti skor (PS) analiza je česta metoda kojom se smanjuje bias u poređenju tretmana u opservacionim studijama. Cox modeli proporcionalne hazard regresije prilagođeni broju relapsa u poslednjih godinu dana pre prve posete korišćeni su za procenu razlika ove dve grupe ispitanika za 3 krajnje tačke. Zbog različite veličine

uzoraka za sve tri ishodne karakteristike bolesti, odvojeni logistički regresioni modeli su prvo napravljeni da bi se predvidela verovatnoća (PS) opravdanosti IFN beta terapije. Ovi modeli su uključivali kao kovarijante na dodelu tretmana: godine na početku bolesti, pol, trajanje bolesti, broj relapsa u proteklih godinu dana, EDSS skor i set dvostranih i trostranih interakcija između istih kovarijanata. Logistički modeli su izabrani postepeno, a formiranje modela je zaustavljeno kada je postignuta adekvatna ravnoteža kovarijanata. Preklapanje PS između lečene i nelečene kontrolne grupe bolesnika su takođe provereni, a nepreklapajući subjekti isključeni su iz analize. Konačno, PS vrednosti dobijene iz definitivnih logističkih modela su uvedeni u Cox modele kako bi se omogućilo prilagođeno poređenje između IFN beta tretirane i netretirane grupe bolesnika za tri krajnje ishodne varijable. PS prilagođene krive preživljavanja su konzistentno dobijane iz Cox modela (PS prilagođavanje dozvoljava razmenjivanje vremenske skale kao za randomizovani model) za vreme od prve posete do trenutnog životnog doba procenjene verovatnoće zajedno sa procenjenim vremenom i uzrastom odlaganja za svaku od ispitivanih karakteristika bolesti su date za IFN beta lečenu i kontrolnu grupu. Cox proporcionalna hazard regresija prilagođena za propenziti skor (PS) inverzno vaganje je korišćena da bi se procenile razlike između ove dve grupe za tri ključne ishodne karakteristike. Takođe, pošto se PS terminologija odnosi samo na neravnotežu izazvanu merenim Konfaunderima, uradili smo i analizu senzitivnosti za vreme od prve posete do dostizanja tri krajnja ishoda kako bi se uvideo potencijalni rezidualni konfaunding izazvan neizmerenim konfaunderom. Rezultati su izraženi kao hazard odnosi i 95% korigovani intervali poverenja. P vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim. SPSS 17.0 statistički softverski paket je korišćen za statističku analizu.

U cilju analize terapijske adherencije na IFN beta korišćeni su sledeći statistički modeli. Hi kvadrat test je korišćen za kategorične varijable (pol, EDSS, tip IFN beta, razlozi za prekid terapije). Nezavisni t test i ANOVA su korišćene za analizu parametrijskih varijabli (godine života, godine života na početku terapije, trajanje bolesti, trajanje bolesti pre početka tretmana, broj relapsa godinu dana pre prve posete, dužina tretmana). Mann-Whitney U tsets kao ne-parametrijski test za procenu da li dva nezavisna uzorka posmatranja potiču iz iste distribucije, je primenjen za poređenje između sledećih varijabli: razlozi za prekid terapije i tip interferona beta. Linearna

regresiona analiza je primenjena da bi se uočilo koliko različite demografske i kliničke varijable doprinose prekidu tretmana.

5. REZULTATI

U studiji je učestvovalo 419 bolesnika sa RR formom bolesti među kojima je bilo 236 obolelih od MS lečenih IFN beta i 183 netretiranih ovim lekom. Od 236 interferonom beta lečenih bolesnika 56% su dobijali Rebif u dozi od 44mcg, a 44% je dobijalo Betaferon. Samo su tri bolesnika od ukupno 236 obolelih lečenih IFN beta takođe tretirani i mitoksantronom u nekom trenutku toka svoje bolesti. Naša studija je poredila kliničke parametre 183 bolesnika koji nisu tretirani imunomodulatornom terapijom sa 236 obolelih od MS koji se leče primenom interferona beta od 2005.godine. Kohorte bolesnika su mečovane prema polu, prosečnoj životnoj dobi na prvoj viziti i na početku bolesti, kao i prema EDSS skor u prvoj poseti Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. Studija je sprovedena u periodu od januara 2004 do decembra 2010.

Demografske karakteristike bolesnika sa RR formom MS koji su podeljeni u kohortu lečenih i nelečenih preparatima IFN beta (1a i 1b) date su u tabeli 1, a bazične kliničke karakteristike na početku bolesti u tabeli 2. Prosečan uzrast bolesnika u trenutku izvođenja studije je bio 31.6 ± 8.1 godina, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 21, a najstariji 66 godina. Od ukupno 419 bolesnika sa MS, 123 (29,4%) su bili muškarci, a 296 (70,6%) su žene. Srednja dužina trajanja bolesti je bila oko 10 godina, pri čemu je minimalna dužina trajanja bolesti bila 6 meseci, a maksimalna 32 godine (tabela 1). Nije pronađena statistički značajna razlika između grupe lečenih i nelečenih bolesnika za sve bazične karakteristike osim za broj relapsa godinu dana pre prve

posete. Grupa IFN beta lečenih bolesnika imala je veći broj relapsa u godini pre prve vizite u poređenju sa nelečenom kontrolnom grupom.

Tabela 1. Demografske karakteristike obolelih od relapsno-remitentne forme MS prema kohortama bolesnika.

Varijable	IFN-beta tretirana grupa bolesnika	Netretirana kontrolna grupa	Svi bolesnici	p
Broj bolesnika	236	183	419	
Godine života na prvoj viziti (godine)				
Srednja vrednost ±SD	31,1±7,7	32,2±8,5	31,6±8,1	0,185
Srednja vrednost	31,0 (22,0-56,0)	32,0 (22,0-66,0)	31,0 (21,0-66,0)	
Godine života na početku bolesti (godine)				
Srednja vrednost ±SD	27,4±7,3	28,0±8,1	27,7±7,6	0,432
Srednja vrednost	27,0(13,0-57,0)	27,0 (12,0-57,0)	27,0(12,0-57,0)	
Pol				
Ženski	167 (70,8)	129 (70,5)	296 (70,6)	0,952
muški	69 (29,2)	54 (29,2)	123 (29,4)	

Tabela 2. Bazične karakteristike tretiranih i netretiranih bolesnika na početku bolesti.

Varijable	IFN-beta tretirana grupa bolesnika	Netretirana kontrolna grupa	Svi bolesnici	p
Broj bolesnika	236	183	419	
Dužina trajanja bolesti (godine)				
Srednja vrednost \pm SD	11,1 \pm 5,0	10,7 \pm 5,7	10,9 \pm 5,4	0,428
Srednja vrednost	9,0 (0,2-31,0)	10,0 (0,3-24,0)	10,0 (0,2-32,0)	
EDSS na prvoj poseti				
Srednja vrednost \pm SD	1,9 \pm 0,8	1,8 \pm 0,7	1,9 \pm 0,8	0,337
Srednja vrednost	2,0 (0,0-3,5)	2,0 (1,0-4,5)	2,0 (0,0-4,5)	
Broj relapsa u poslednjoj godini pre prve posete				
Srednja vrednost \pm SD	1,6 \pm 0,9	0,5 \pm 0,7	1,1 \pm 1,0	\leq 0,001
Srednja vrednost	1,0 (0,0-5,0)	0,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-5,0)	

EDSS- proširena skala procene onesposobljenosti; SD- standardna devijacija; broj (izražen u procentima).

S obzirom na vrednost EDSS skora 4.0 veličina uzorka je obuhvatila 399 bolesnika, pošto su isključeni bolesnici sa EDSS većim ili jednakim 4.0 na prvoj poseti iz grupe nelečenih bolesnika.

Grupa lečenih IFN beta imala je značajno odloženo vreme do dostizanja sve tri kliničke karakteristike. Tako je vreme od početka bolesti do dostizanja SP pomerenom za 4 godine u kohorti lečenih bolesnika (12,9 godina je potrebno do dostizanja EDSS skora u IFN beta tretiranoj grupi naspram 8,9 godina u grupi nelečenih bolesnika).

Procenat bolesnika koji su dostigli SP nakon 6 godina praćenja je bio 30,1% u grupi nelečenih naspram 9,3% u grupi IFN beta lečenih. Procenat nelečenih bolesnika koji su dostigli EDSS skor 4.0 onesposobljenosti je bio 33,9% u poređenju sa 15,7% u grupi lečenih. Odlaganje razvoja onesposobljenosti procenjeno EDSS skorom 4.0 od početka bolesti je 4,4 godine. Procenat bolesnika koji su dostigli EDSS 4.0 nakon 6 godina praćenja je bio 33,9% u grupi nelečenih naspram 13,7% u grupi lečenih bolesnika.

EDSS skora 6.0 dostiglo je 18% obolelih netretiranih IFN beta naspram 5,1% bolesnika lečenih ovim lekom. Vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 6.0 je odloženo za 2,2 godine (12,4 godina u grupi lečenih naspram 10,2 godine u grupi nelečenih).

Rezultati Cox proporcionalnih hazardnih modela razlika za svaku od tri krajnje karakteristike bolesti su izložene u tabeli 3. Grupa lečenih bolesnika pokazala je značajno smanjenje rizika razvoja sekundarne progresije u poređenju sa grupom nelečenih nakon prilagođavanja modela prema broju relapsa u poslednjoj godini pre prve posete. Po pitanju dostizanja EDSS skora 4.0, postojala je jasna razlika od čak 50% u korist grupe IFN beta lečenih bolesnika, a za EDSS 6.0 od 66% redukcije u korist grupe bolesnika lečenih IFN beta.

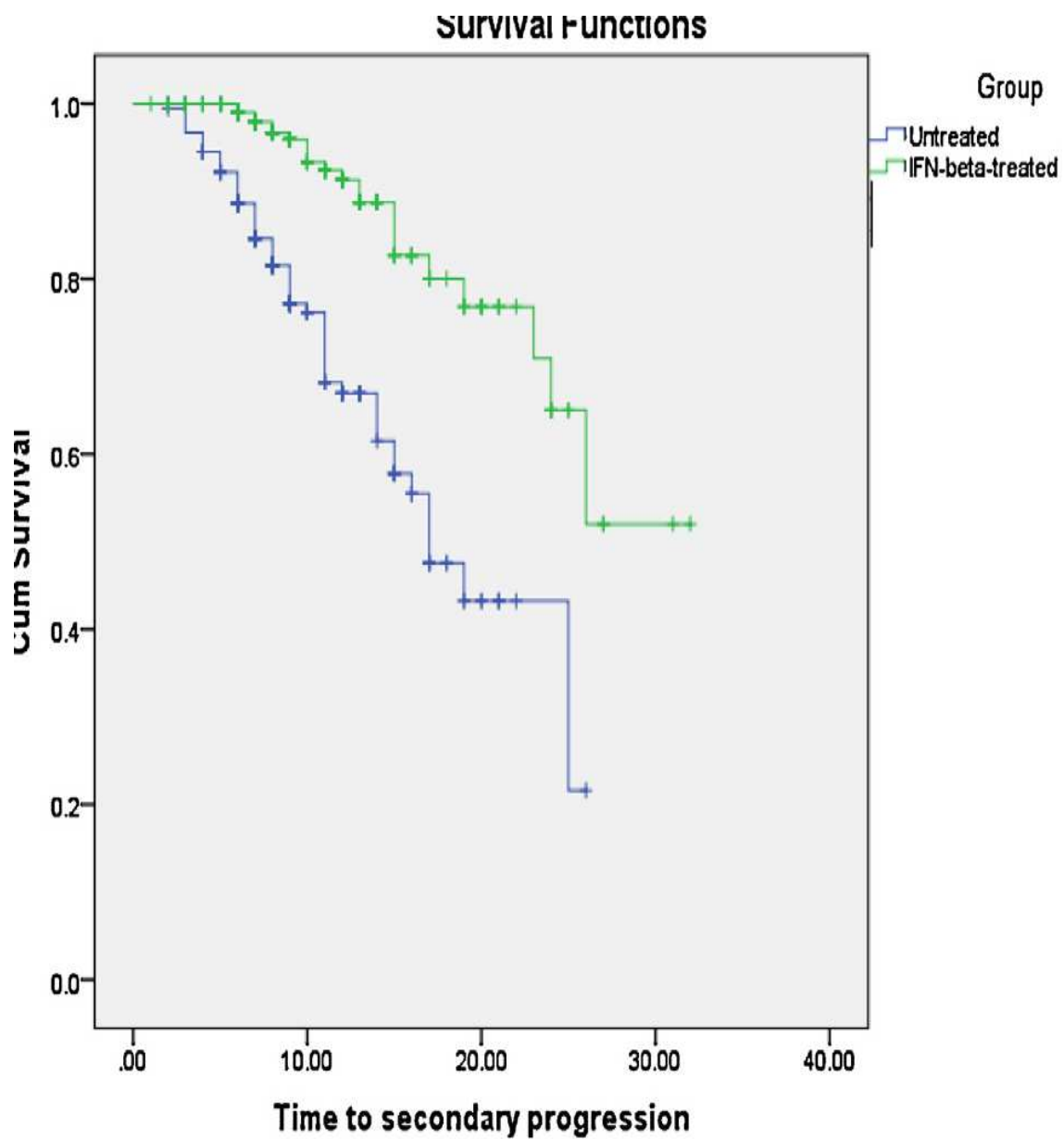
Tabela 3. Rezultati analize efekata tretmana IFN-beta na dostizanje tri klinička parametra obolelih od RR forme MS koristeći Cox proporcionalne hazardne modele

	Kliničke karakteristike bolesti					
	SP		EDSS score 4		EDSS score 6	
	HR (95% CI)*	p	HR (95% CI)*	p	HR (95% CI)*	p
IFN-beta treatment	0.34 (0.19-0.61)	<0.001	0.45 (0.28-0.73)	0.001	0.34 (0.16-0.75)	0.007

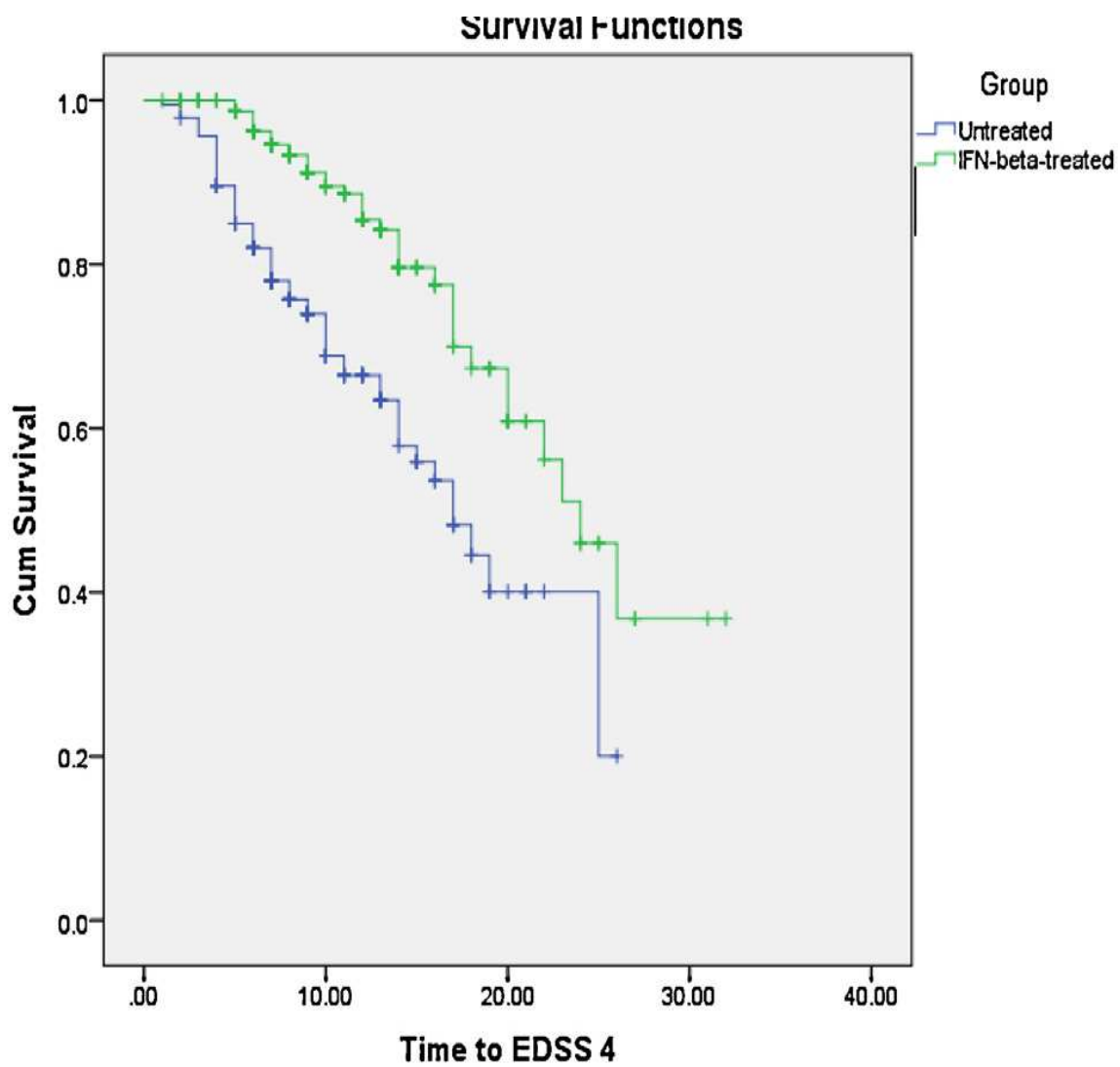
SP-sekundarna progresija, EDSS-Expanded Disability Status Scale

HR-hazardni odnos, 95% CI-interval poverenja

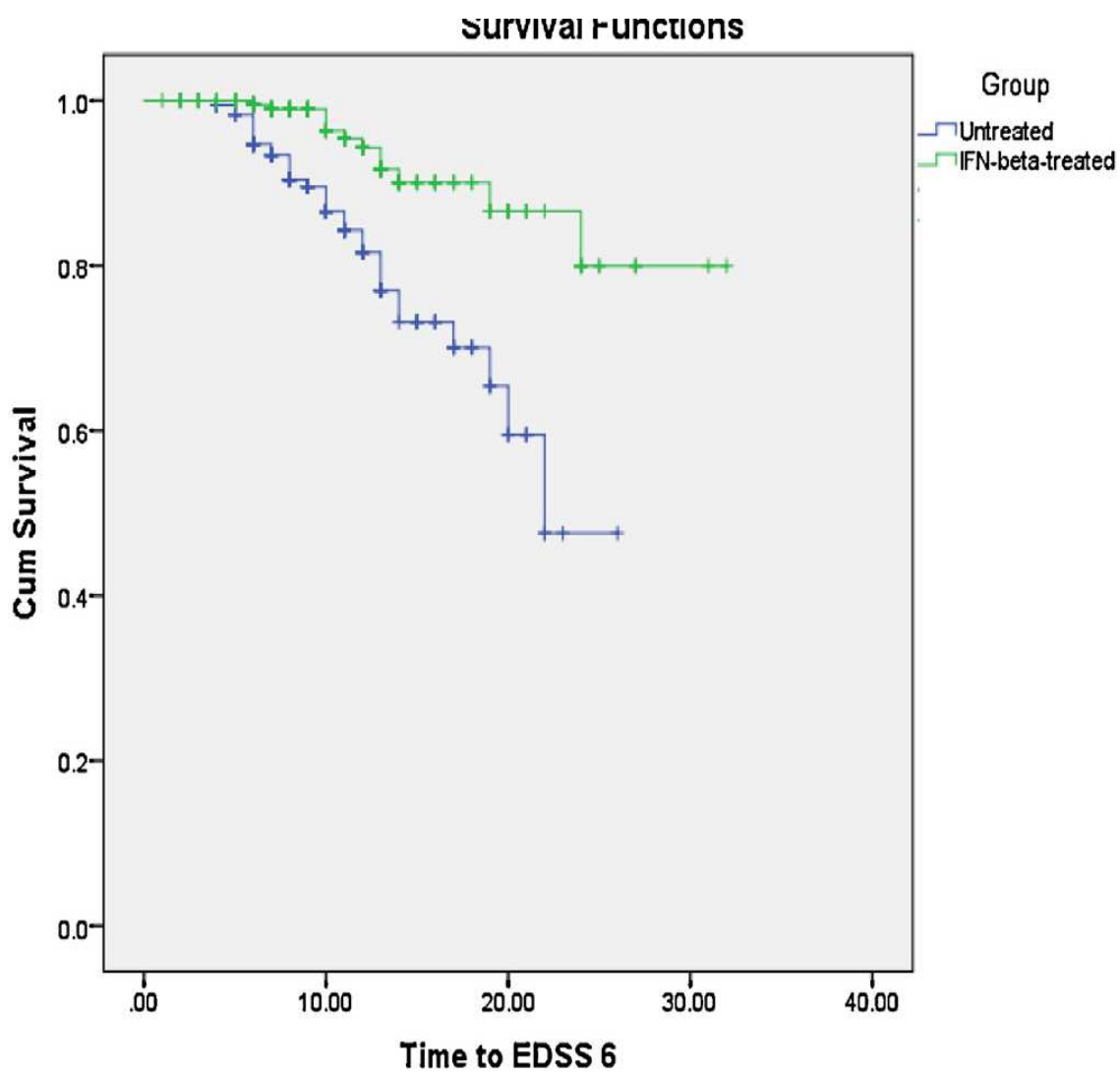
*Prilagođeno broju relapsa u godinu dana pre prve posete



Slika 1. Kriva preživljanja za vreme od početka bolesti do dostizanja sekundarne progresije bolesti.



Slika 2. Krive preživljanja za vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS skora 4.



Slika 3. Krive preživljanja za vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS skora 6.

Studijom je obuhvaćeno 236 bolesnika koji su terapiju IFN beta započeli u periodu od januara 2004 do decembra 2010. Nijedan bolesnik nije izgubljen iz praćenja. Naše istraživanje je imalo 41% bolesnika (njih 96) na terapiji IFN-beta 1a (Rebif) i 59% (ukupno 140 bolesnika) na IFN beta 1b (Betaferon). Nije bilo razlika u bazičnim kliničkim i demografskim karakteristikama između ove dve grupe bolesnika. Dužina trajanja tretmana je bila u grupi na IFN beta 1a $7,1 \pm 1,7$ godina nasuprot IFN beta 1 b grupi bolesnika $4,8 \pm 2,1$ godine, $p=0,001$, što je prikazano u tabeli 4.

Tabela 4. Dužina lečenja u odnosu na tip interferona-beta.

Tip interferona-beta	Broj bolesnika	Dužina leka (godine)	P =0,001
Interferon-beta 1a	96	7,1±1,7	
Interferon-beta 1b	140	4,8±2,1	
ukupno	236	5,8±2,3	

Tokom šestogodišnjeg perioda praćenja, 43 (18,2%) bolesnika je prekinulo dalju primenu IFN beta dok je 193 (81,8%) ostalo da i dalje prima lek. Od ukupno 96 bolesnika na terapiji IFN beta 1a, 20 (20,8%) bolesnika je prekinulo dalju primenu leka. Slično je pokazano i u drugoj grupi ispitanika u kojoj je 16,4% bolesnika prekinulo dalji tretman IFN beta 1b. U tabeli 5 date su vrednosti prevalencije terapijske adherencije.

Tabela 5. Prevalencija terapijske adherencije

Tip interferona	Broj bolesnika koji su prekinuli lečenje	Prevalencija terapijske adherencije
Interferon-beta 1a	20 (20,8%)	79,2%
Interferon-beta 1b	23 (16,4%)	83,6%
ukupno	43 (18,2%)	81,1%

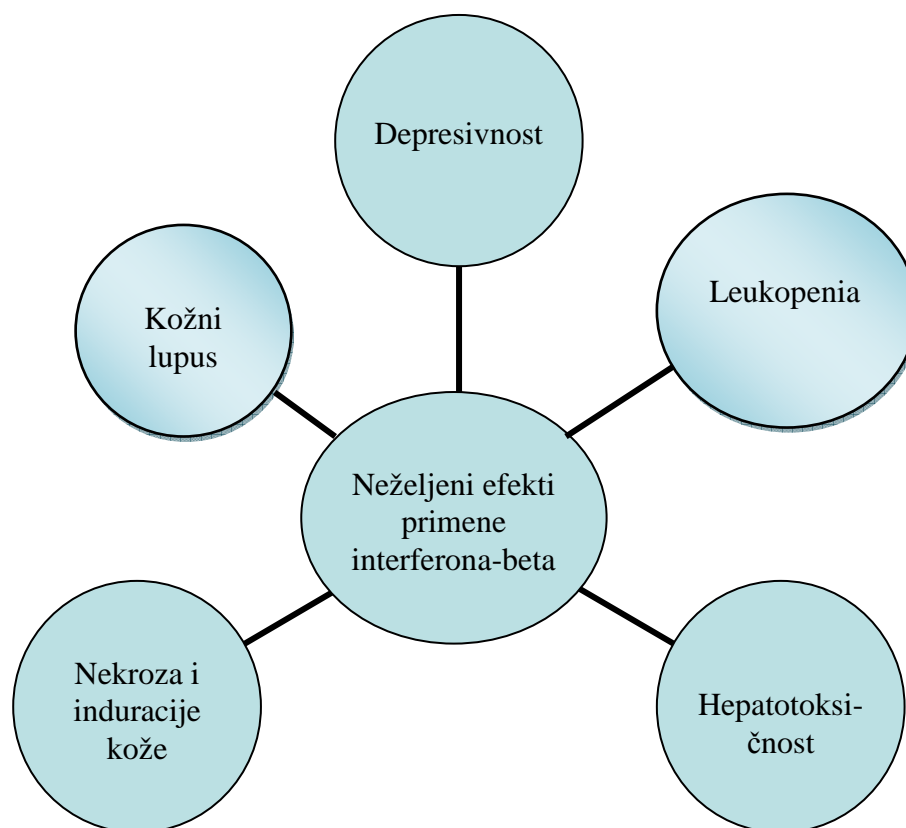
Nije bilo statistički značajne razlike u terapijskoj adherenciji u odnosu na vrstu interferona-beta ($p=0,389$).

Tabela 6. Razlozi za prekid terapije interferonom-beta

Razlozi	Broj bolesnika	Procenat
Neuspeh lečenja	26	60,4
Neželjeni efekat	6	14,0
Trudnoća i planiranje porodice	6	14,0
Maligne bolesti	1	2,3
Smrt zbog akutnog infarkta srca	1	2,3
Samoinicijativni prekid	3	7,0
Ukupno	43	100

U više od polovine bolesnika (60,4%) razlog za prekid terapije je bio neuspeh lečenja (tabela 6). U ovoj grupi 4 bolesnika su ušli u sekundarnu progresiju. Drugi najčešći razlog za prekid terapije IFN beta je bila trudnoća i planiranje porodice. Nakon porođaja neki bolesnici su nastavili sa primenom istog leka. Neželjeni efekti leka (AE) su treći po redu razlog za prekid dalje terapije, i oni su registrovani kod 6 naših (14,0%) bolesnika. Najčešći neželjeni efekti leka su depresija (2), hepatotoksičnost (2), nekroza kože i kožna induracija sa hematomom, leukopenija (1), kožni lupus eritematosus kod jednog bolesnika na terapiji IFN beta 1a (grafikon 1). Simptomi slični gripu u našoj kohorti bolesnika nisu bili razlog za prekid terapije ovim lekom. Kod 2 bolesnika došlo je do razvoja teške depresije zbog čega je lek isključen iz dalje primene. U našoj studiji samo je 1 bolesnik prešao na GA. Samoinicijativni prekid terapije IFN beta je zabeležen kod 3 bolesnika (7%). Razvoj maligniteta je bio razlog prekida dalje terapije kod jednog bolesnika (2,3%), a jedan je umro usled razvoja akutnog infarkta miokarda (2,3%). Poređenjem učestalosti razvoja 5 najčešćih razloga za prekid terapije IFN beta u našoj kohorti bolesnika između dve terapijske grupe nije nađena statistički značajna razlika između IFN beta 1a i IFN beta 1b. Sa druge strane, razlog za prekid terapije je češće bio

neuspeh lečenja u grupi na IFN beta 1b u poređenju sa grupom bolesnika na IFN beta 1a, ali nije dostignuta statistički značajna razlika.



Grafik 1. Najčešćih neželjenih efekata primene interferona-beta.

U tabeli 7 je prikazano vreme tokom perioda praćenja kada je došlo do prekida terapije IFN beta. Učestalost prekida leka je bila najveća u prve 3 godine, dok je učestalost prekida bila manje više slična u poslednje dve godine primene leka. Nijedna od različitih demografskih i kliničkih varijabli koja je analizirana u našoj kohorti bolesnika sa RRMS ne predstavlja faktor za prognozu prekida terapije IFN beta.

Tabela 7. Vreme diskontinuiteta u odnosu na početak lečenja.

Vremenski period	Prve 3 godine	Posle 3 godine
Broj bolesnika (procenat)	23 (54%)	20 (46%)

6. DISKUSIJA

Prevenција dugotrajne onesposobljenosti je najvažniji cilj lečenja obolelih odMS. Trenutno dostupni interferonski preparati su pokazali efikasnost na broj relapsa, progresiju bolesti i MRI karakteristike bolesti u kratkoročnim randomizovanim kontrolisanim kliničkim studijama (RCT) objavljenim u poslednjih 10 godina (63).

Ekperimentalni modeli su ukazali da je MS bolest uzrokovana autoimunskim procesom. Trenutno aktivna teorija je da je aktivacija autoreaktivnih tip 1 T pomoćnih ćelija perifernog imunskog sistema odgovorna za razvoj ove bolesti (64, 65). Smatra se da T1 pomoćne ćelije izložene ili sopstvenim antigenima ili molekulima koji su slični njima, postaju aktivne u prisustvu kostimulatornih molekula što vodi oslobađanju proinflamatornih citokina- IL12, 17, IFN gama i TNF. Ovi citokini podstiču ekspresiju adhezivnih molekula koji omogućuju vezivanje T ćelija iz periferije i njihovu migraciju kroz endotelijalnu površinu venula mozga (66, 67). Aktivirane T ćelije napadaju membransku komponentu krvno-moždane barijere sekretujući matriks metaloproteinaze i proteolitičke enzime koji povećavaju propustljivost barijere i dozvoljavaju prolaz novih T ćelija iz krvi u CNS. Proces održavanja inflamacije u CNS-u je omogućen ulaskom T ćelija u mozak usled prezentovanja mijelinskih autoantigena i dalje produkcije zapaljenskih medijatora-citokina što sve zajedno dovodi do destrukcije mijelina i aksona (68-70).

Istraživači su posebnu pažnju usmerili na molekularne mehanizme putem kojih IFN beta terapija može delovati. Pošto interferoni deluju na promovisanje genske aktivacije preko intracelularnih transkripcionih faktora, promene u ekspresiji iRNK se mogu identifikovati kod bolesnika izloženih interferonskoj terapiji (71, 72). Trenutno postoje dve forme IFN beta odobrene za tretman MS, oba proizvoda su dobijeni rekombinantnom RNK tehnologijom. IFN beta 1a je proizvedena od linije ovarijalnih ćelija, a IFN beta 1b od ćelijske linije E. Coli i glikoziliziran, pošto bakterija ne može glikozilirati proteine (73). Razlika između ova dva preparata interferona ukazuje da postoji niska specifična aktivnost IFN beta 1b kao i povećana tendencija formiranja neutrališućih antitela (Nab) kod bolesnika tretiranih IFN beta 1b.

Od 1990tih godina postoji niz randomizovanih kontrolisanih studija o efikasnosti terapije IFN beta kod obolelih od MS (74). Nekoliko terapijski otvorenih ekstenzija RCT su pokušale da procene dugoročni uticaj IFN beta na tok bolesti, ali se broj bolesnika dramatično smanjio i time se metodološka tačnost samih studija smanjila tokom produžene faze istraživanja (75, 76). Iako se opšti zaključci o efikasnosti mogu doneti samo na osnovu randomizovanih kliničkih studija, podaci o efektivnosti terapije dobijeni iz opservacionih studija se mogu koristiti da opišu situacije u kliničkoj praksi ili za generisanje radnih hipoteza budućih istraživanja (77). Dobro dizajnirane opservacione studije su dale značajan doprinos razumevanju rizika i koristi lečenja imunomodulatornom terapijom, s obzirom na to da razmatraju evoluciju efekata terapije u realnom okruženju van strogo kontrolisanih uslova randomizovanih kliničkih studija (78, 79). U našoj studiji, koja je pratila tokom 7 godina kohortu bolesnika koji primaju IFN beta i kontrolnu grupu bolesnika koji nisu na terapiji imunomodulatornim lekovima, analizirani su vreme i verovatnoća konverzije bolesti iz RR faze u SP kao mera progresije onesposobljenosti. Pored toga, u cilju procene uticaja tretmana na razvoj ireverzibilne onesposobljenosti, procenjivali smo vreme i verovatnoću dostizanja postepeno rastuće i ireverzibilne progresije onesposobljenosti izražene EDSS skorom 4.0 i 6.0. Opservacione studije su ograničene brojnim biasima, a nekoliko metodoloških poboljšanja je napravljeno u skorije vreme kako bi se prevazišao nedostatak randomizacije kao veliki problem (80). Analiza propenziti skora je najčešća statistička tehnika koja se trenutno koristi u opservacionim studijama u cilju smanjenja biasa pri poređenju karakteristika između grupe lečenih i nelečenih bolesnika (81).

U prvoj velikoj opservacionoj studiji koja je koristila analizu zasnovanu na propenziti skor da bi se procenio uticaj IFN beta na progresiju onesposobljenosti u multiploj sklerozi, uključeno je 1504 obolelih od RR forme MS u dva Italijanska centra (Bari i Firenca) i praćeno tokom perioda od 7 godina (82, 83). Slično našim nalazima, autori ove studije su pokazali da su sekundarna progresija i EDSS skorovi 4.0 i 6.0 dostignuti sa značajnim odlaganjem mereno u odnosu na vreme prve posete (3,8; 1,7 i 2,2 godine redom) u korist bolesnika lečenih IFN beta u poređenju sa grupom netretiranih. Takođe, grupa lečenih bolesnika je pokazala statistički značajno smanjenje incidence razvoja SP nakon prve posete (HR=0,38, $p \leq 0,0001$), dostizanja EDSS skora 4.0 (HR=0,70, $p \leq 0,02$) i EDSS 6.0 (HR=0,60, $p \leq 0,03$) u odnosu na kohortu nelečenih bolesnika (83). Autori su uradili analizu senzitivnosti koja je potvrdila ove nalaze. Našim istraživanjem poredili smo grupu od 236 IFN beta lečenih sa grupom od 183 nelečenih bolesnika i pokazali koristan efekat terapije po pitanju sve tri kliničke karakteristike. Grupa bolesnika lečenih IFN beta je pokazala visoko značajno smanjenje rizika od dostizanja SP ((hazard ratio [HR], 0.34, 95% interval poverenja [CI] 0.19-0.61, $p < 0.001$)), EDSS skora 4.0 (HR=0.45, 95%CI 0.28-0.73, $p = 0.001$) i EDSS skora 6.0 (HR=0.34, 95%CI 0.16-0.75, $p = 0.007$) u poređenju sa grupom nelečenih bolesnika. Sekundarna progresija i EDSS 4.0 i 6.0 su dostignuti sa značajnim odlaganjem u odnosu na vreme početka bolesti u korist kohorte bolesnika lečenih IFN beta.

Skorije je sprovedena i objavljena još jedna velika opservaciona studija koja je koristila propenziti skor prilagođeni metod za ispitivanje povezanosti između terapije IFN beta i stepena onesposobljenosti u Britanskoj Kolumbiji, u Kanadi (84, 85). Interferonom beta lećeni bolesnici sa RR formom MS (njih 868) su poređeni retrospektivno sa bolesnicima iz dve kontrolne grupe (privremeno netretiranih i netretiranih, obuhvatajući 829 i 959 bolesnika redom). Glavna merna karakteristika ove studije je bilo vreme od uvođenja terapije IFN beta do dostizanja potvrđenog i ireverzibilnog EDSS skora 6.0. Nakon statističkog prilagođavanja, pokazano je da terapija IFN beta nije povezana sa statistički značajnom razlikom u hazard skor u dostizanju EDSS 6.0 u poređenju sa obe kontrolne kohorte privremeno netretiranih (HR=1,30, $p = 0,140$) i netretiranih bolesnika (HR=0.77, $p = 0,070$). Ovi rezultati se nisu značajno promenili nakon senzitivne analize, različitih dodatnih prilagođavanja i analize propenziti skora. Zasnovano na ovim analizama Shirani i saradnici su zaključili da

terapija IFN beta ne sprečava razvoj postepene onesposobljenosti kod obolelih od MS (85).

Iako su randomizovane kliničke studije dokazale kratkoročnu efikasnost terapije IFN beta u lečenju bolesnika sa relapsnom formom MS, njegov dugoročni učinak na onesposobljenost je još uvek nejasan (86-90). Kod bolesnika sa RR formom bolesti, akumulacija onesposobljenosti se može odvijati kroz nepotpune remisije, a kod progresivne forme i putem postepene deterioracije funkcionalne sposobnosti van relapsa (91). Patoanatomske studije su pokazale da je inflamacija u sklopu MS u tesnoj vezi sa aksonalnim oštećenjem koje započinje rano sa prvom manifestacijom bolesti i zbog toga antiinflamatorni efekat IFN beta u ranoj fazi MS treba da redukuje obim tkivnog oštećenja i potencijalno smanji stepen fizičke onesposobljenosti tokom dugoročnog perioda praćenja (92- 94).

Precizni mehanizmi dejstva IFN beta još nisu u potpunosti shvaćeni. Brojni dokazi govore u prilog efekata koji uključuju regulaciju proinflamatornih i antiinflamatornih citokina, inhibiciju T-ćelijske proliferacije i redukciju cirkulišućih leukocita u CNS (95). Pored toga, pojedine studije skorijeg datuma ukazuju da IFN beta može imati indirektne neuroprotektivne efekte, poput povećane produkcije faktora rasta nerava i smanjenje oksidativnog stresa u MS (96). Jedan od mogućih mehanizama delovanja IFN beta je smanjenje ekspresije gena klase II glavnog histokompatibilnog kompleksa (GHK tip 2) (97, 98). Antigen vezan za II klasu GHK na površini antigen prezentujuće ćelije se prepoznaje u Th1 ćelije što ih aktivira. Smanjenje ispoljavanja MHC II vodi ka smanjenoj prezentaciji sopstvenih antigena i smanjenoj aktivaciji Th1 ćelija. IFN gama kao proinflamatorni citokin obično povećava ekspresiju gena MHC II komplekse. Za razliku od njega smatra se da IFN beta utiče na IFN gama tako što smanjuje njegovo oslobađanje iz aktiviranih T ćelija (98). Pored toga, IFN beta smanjuje ispoljavanje kostimulatornih molekula neophodnih za aktivaciju T ćelija, a takođe može dovesti do pomeranja pro-inflamatornog odgovora u antiinflamatorno stanje koje se karakteriše proliferacijom tipa 2 T pomoćnih limfocita. Skorašnja studija je pokazala pomeranje od Th 1 ka Th 2 tipu citokinskog miljea tj. od onih citokina koji promovi[u inflamaciju (IL 12) ka antiinflamatornim citokinima (IL 10). IFN beta utiče na krvno-moždanu barijeru i njen permeabilitet za ćelije i proteine putem mnogih mehanizama od kojih je verovatno najvažnija inhibicija produkcije MMP od strane T

ćelija čime se prevenira oštećenje subendotelnog ekstracelularnog matriksa i prolazak aktiviranih T ćelija u CNS (99-101). Ovaj efekat se najbolje vidi dramatičnim smanjenjem gadolinijumom prebojenih lezija viđenih na MRI skoro odmah nakon početka terapije IFN beta. Takođe, je pokazano da ovaj lek ima direktan stabilizirajući efekat na endotelijalne ćelije in vitro ograničavajući migraciju malih partikula u CNS (102). Drugi potencijalni mehanizam podrazumeva adheziju aktiviranih T ćelija za endotelnu površinu. Pokazano je da kod bolesnika lečenih IFN beta postoji produkcija solubilnog molekula adhezije vaskularnih ćelija što koreliše sa smanjenjem prebojenih lezija na MRI nakon davanja kontrasta (103, 104).

Iako je evolucija MS nepredvidiva, povećanje stepena onesposobljenosti tokom progresivne faze bolesti je homogeno među grupama bolesnika i nezavisna od faktora koji prethode početku bolesti. Kasni ishod bolesti verovatno je povezan sa mehanizmom koji vodi početku sekundarne progresije, što je očigledno ključna determinanta dugoročne prognoze bolesti (105-108). Uprkos nedostatku korelacije između relapsa i težine onesposobljenosti, učestalost relapsa se koristi za monitoring aktivnosti bolesti, smatra se validnim markerom progresije onesposobljenosti i predstavlja metu raznih oblika imunomodulatorne terapije. Prediktivna vrednost relapsa je viđena u prvih 5 godina od početka bolesti, ali je ovaj efekat proizašao iz prve 2 godine trajanja bolesti. (109, 110). Ovakav uticaj je primarno rezultat povećanja verovatnoće konverzije u SP formu MS i naročito skraćanja vremena do početka progresije (111-113). Ukupan broj relapsa tokom RR faze bolesti ne utiče na vreme do dostizanja SP i druge dve krajnje karakteristike bolesti, EDSS skorova 4.0 i 6.0, što je kontradiktorno sa uverenjem da je ireverzibilna onesposobljenost rezultat akumulacije relapsa. Ovakvi rezultati ukazuju na disocijaciju između zapaljenskih relapsa i mehanizama koji dovode do akumulacije onesposobljenosti, a što je već sugerisano nalazima neuropatoloških studija (114, 115). Takođe, dovodi se u pitanje i validnost korišćenja učestalosti relapsa kao kliničke karakteristike bolesti u RCT (116).

U kontekstu rečenog, studija Scalfaria i saradnika je započeta sa ciljem daljeg razjašnjenja odnosa između ranih relapsa, početka progresije i akumulacije teške onesposobljenosti (117, 118). Analizom baze podataka iz Londona i Ontaria u Kanadi, u kojoj su se istraživači fokusirali na dugoročnu evoluciju bolesti kod bolesnika sa visokom frekvencom relapsa tokom prve 2 godine bolesti, pokazano je da postoji jasna

povezanost između učestalosti relapsa na početku i kasnijeg ishoda bolesti. Posebno je evaluirana nezavisna prediktivna vrednost dostizanja sekundarne progresije. Podaci su sakupljeni retrospektivno nakon značajno dugih intervala trajanja bolesti tokom kojih bolesnici nisu praćeni i tokom kojih su možda bili bez terapije duži period, promenili terapiju ili su im uvedeni dodatni lekovi uz terapiju IFN beta. Dostupnost velikog uzorka bolesnika, praćen od strane dva iskusna italijanska MS centra dozvoljava nam da prospektivno analiziramo uticaj IFN beta na prirodni tok MS. Rezultati ove opservacione studije su pokazali da bolesnici koji primaju IFN beta imaju bolji odgovor od bolesnika koji nisu na leku (bolesnici su odbili da uzimaju terapiju, ili nisu ispunjavali uslove za uvođenje imunomodulatorne terapije) (119). Tretman IFN beta je povezan sa značajnom redukcijom incidence razvoja sekundarne progresije i dostizanja EDSS skora u vrednosti 4.0 i 6.0, u poređenju sa grupom nelečenih bolesnika koristeći dva različita parametra preživljavanja- vreme od prve vizite i trenutno životno doba bolesnika, sa čim su bili saglasni i naši rezultati (118, 119).

Analizom Kanadske baze podataka, nađeno je da je procenat bolesnika u grupi nelečenih koji su konvertovali u SP do sedme godine praćenja (oko 11 godina od početka bolesti u proseku) u saglasnosti sa procenjenom srednjom vrednošću konverzije u SP što iznosi 2-3% godišnje prema rezultatima prethodnih studija prirodnog toka, a procenat bolesnika koji su dostigli nivo onesposobljenosti procenjen EDSS skorom 4.0 (27,8%) i 6.0 (12,4%) su u saglasnosti sa rezultatima skorije studije prirodnog toka MS (120-125). Pomenute studije prirodnog toka su dale i sledeće rezultate: posle 10 godina od početka bolesti 83% bolesnika sa EDSS manjim od 3 na početku praćenja ne dostižu stepen onesposobljenosti veći od 6, tj. nije im potrebna jednostrana pomoć, i procenat lečenih bolesnika koji su konvertovali u SP (8%), dostigli EDSS 4.0 (20,5%) i EDSS 6.0 (7,7%) je niži nego vrednost registrovana u kohorti dugoročno praćenih bolesnika na subkutanoj terapiji IFN beta 1a (19,7, 26,8, 19,7%, redom) (120-125). Ove razlike u vrednostima mogu biti povezane sa različitim bazičnim karakteristikama dve navedene studijske populacije i prisustvom u Kanadskoj bazi podataka grupe obolelih od MS koji su primali placebo 2 godine od početka studije i dakle kasno počeli primenu IFN-beta (126).

Studije novijeg datuma su ukazale na značajan efekat dužine ekspozicije IFN beta na rizik od razvoja progresije bolesti (127- 129). Kontrolna grupa nelečenih

bolesnika tokom studijskog praćenja dala je nedvosmisleno bolju procenu koristi od lečenja obolelih od MS IFN beta na progresiju EDSS skora. Efekat tretmana na obeležja onesposobljenosti izražene kroz skorove EDSS 4.0 i 6.0, je sličan rezultatima dobijenim na kraju originalne RCT pokazujući korisnost terapije na progresiju onesposobljenosti (što odgovara porastu EDSS skora za 1 poen koje perzistira duže od 6 meseci) od oko 35% i za rezultate primećene i procenjene za skor EDSS 6.0 (od oko 31%) u nešto manjoj kohorti RR MS bolesnika (N=160) u proseku nakon 8 godina od ulaska u fazu III studije sa intramuskularnim davanjem IFN beta 1a (130, 131).

Studije preživljavanja ukazuju da procena uzrasta bolesnika u trenutku dostizanja SP i ireverzibilne onesposobljenosti može dati tačnije podatke u studijama ispitivanja efekata lekova (132-134). Analiza godina života u trenutku dostizanja navedenih krajnjih tačaka mogu biti bolji pokazatelji nego procena vremena od prve posete, pošto se bolesnici mogu javiti u centre za MS kasno ili rano, zavisno od težine bolesti čime se zapravo stvara bias i moguća greška u interpretaciji.

Među prvim studijama Trojano i sar. pokazano je da akumulacija ireverzibilne onesposobljenosti i početak sekundarne progresije bolesti delimično mogu biti karakteristike bolesti zavisne od životne dobi (135, 136). Rezultati te studije su pokazali značajno odlaganje u godinama života kada se dostiže SP i EDSS 4.0 i 6.0 indukovano terapijom IFN beta. U grupi nelečenih bolesnika uzrast u trenutku konverzije u SP (37 godina) i uzrast u trenutku dostizanja 4.0 i 6.0 EDSS skora (42,7 i 46,9 godina, redom) su približni rezultatima dobijenim u još dve studije prirodnog toka, potvrđujući podobnost postojanja kontrolne grupe (137, 138). Slične rezultate smo dobili i u našem istraživanju. Sekundarna progresija i vrednosti skora EDSS 4.0 i 6.0 su dostignuti sa značajnim odlaganjem u odnosu na vreme početka bolesti u korist kohorte bolesnika lečenih IFN beta.

Propenziti skor (PS) prilagođena analiza je najčešće metoda koja služi da smanji bias između tretiranih i netretiranih bolesnika u opservacionim studijama (139, 140). Ova tehnika je već korišćena za testiranje efekata lekova u značajnim terapijskim oblastima kao i u MS. U studiji Scalfari i sar skriveni biasi, zbog potencijalno neizmerenih konfaundera su procenjeni analizom senzitivnosti (141). Rezultati takve analize su pokazali da je pozitivan efekat IFN beta na dostizanje SP i dalje značajan nakon visoko izbalansiranog hazardnog modela analize zbog potencijalno neizmerenog

konfaundera. Krajnje tačke kao što je dostizanje EDSS skora 4.0 i 6.0 su senzitivne na male biase, ali je njihov hazard odnos takav da sugerise sporiju progresiju bolesti u grupi lečenih bolesnika (141, 142). U našem istraživanju, grupe lečenih i nelečenih bolesnika su bile balansirane za sve bazične kovarijante, osim za broj relapsa u poslednjoj godini pre prve posete. Zato smo u statističkoj analizi prilagodili sve proporcionalne hazardne modele ovoj varijabli. Postoje i određena ograničenja koja se odnose na malu veličinu uzorka, relativno kratak period praćenja i skrivene biase usled potencijalnih neizmerenih kofaundera koji su bili procenjeni. Dodatno, mi nismo dovoljno razmotrili bias koji potiče od vremena preživljavanja. U dosadašnjim dugoročnim studijama skriveni bias pruža mogućnost da se prikažu svi faktori koji su povezani sa lekarom (143- 145). Odsustvo slepog ispitivanja može uticati na procenu EDSS na svakoj viziti. Iako rezultati koji su senzitivni za male neizmerene konfaundere treba da budu interpretirani sa oprezom, senzitivnost na male biase nije dovoljan razlog da se takvi nalazi odbace (145).

Rezultati naše studije sugerisu da IFN beta odlaže neizbežno i ireverzibilno kliničko pogoršanje MS što je karakteristika kasne faze ove bolesti. Ovi podaci su u skladu sa rezultatima skorijih longitudinalnih MRI studija koje ukazuju na značajan efekat IFN beta na usporenje progresije atrofije mozga i formiranje hroničnih hipointenznih crnih rupa koje su značajan marker destrukcije tkiva i u korelaciji su sa statusom onesposobljenosti u RRMS (146-148). Predloženi mehanizmi po kom IFN beta može usporiti kliničku onesposobljenost i stepen atrofije obuhvataju porast faktora rasta nerava, ograničavanje destrukcije nerava imunski posredovanim zapaljenjem ili ograničavanjem toksičnih mehanizama kao što je patološko deponovanje gvožđa (149-151).

Agencija za hranu i lekove je 1993.godine odobrila korišćenje prvog leka u terapiji MS-Betaseron, zasnovano na njegovoj sposobnosti da smanji učestalost relapsa (152). Potom su u terapiji RR forme MS uvedena još dva preparata IFN beta zasnovano na sposobnosti da sprečavaju akumulaciju onesposobljenosti (153). Na osnovu ovih istraživanja, neurolozi i bolesnici koriste IFN beta u cilju supresije relapsa i sprečavanja progresije. Međutim, jula 2012.godine objavljena je studija Shirani i saradnika u kojoj se iznose tvrdnje da IFN beta ne prevenira razvoj onesposobljenosti. Međutim, postoje tri grupe podataka koji govore u prilog da interferonska terapija prevenira akumulaciju

onesposobljenosti (154, 155). Naime, IFN beta može da spreči relapse koji vode ka akumulaciji onesposobljenosti. Patološke studije sugerišu da nema degeneracije nerava bez prethodne inflamacije koju vidimo klinički kao relaps. Drugo, dve randomizovane, duplo-slepe, placebo-kontrolisane studije sa IFN beta su pokazale niži stepen akumulacije onesposobljenosti kod lečenih bolesnika. Najzad, drugi imunomodulatorni lekovi su pokazali da preveniraju onesposobljenost verovatno svojom sposobnošću da spreče relapse posredovane imunskim mehanizmima (156, 157).

Studija Shirani i sar. je opservaciona kohortna studija zasnovana na prospektivno sakupljenim podacima za više od 1600 bolesnika (154). Koristeći određene metode za kontrolisanje razlike između kohorti zaključili su da IFN beta ne prevenira onesposobljenost obolelih od MS (158, 159). Međutim, u ovoj studiji Shirani i sar. nisu kontrolisani podaci za nekoliko biasa koji se odnose na indikaciju za lečenje u trenutku kada se procenjuje započinjanje tretmana kod pojedinca koji potiče iz kohorte nelečenih bolesnika. Ovi osnovni metodološki nedostaci navode lekare i bolesnike da razmotre zaključke studije Shirana i sar. sa oprezom. U navedenoj studiji poređena je grupa lečenih i nelečenih bolesnika, i zapaženo da je 93 bolesnika u kohorti lečenih IFN beta starija od 50 godina u poređenju sa 171 bolesnikom u kontrolnoj nelečenoj grupi. Confavreux i sar. su u svojoj ranijoj epidemiološkoj studiji ukazali da je hronološka starost (između 40 i 45 godine života) najveći prediktor progresije i stepena onesposobljenosti u MS (160, 161). Uključivanjem većeg broja bolesnika koji su prešli doba u kome je veći rizik za progresiju bolesti u grupi nelečenih može izazvati veštački utisak da je grupa IFN beta lečenih bolesnika lošija (162). Ovo je dodatni dokaz o biasnoj prirodi kohorte nelečenih bolesnika. Iako su Shirani i sar pokazali da je njihova studija superiornija u odnosu na prethodna istraživanja zasnovano na sposobnosti kontrole biasa vremena preživljavanja, nisu adekvatno razmatrali i primenili druge značajne biase koji su vezani za započinjanje tretmana (163, 164). Bazirano na demografskim podacima, kohorta lečenih IFN beta je obuhvatila bolesnike sa ranim početkom bolesti i sa većim brojem relapsa (165). Takođe, bolesnici su bili više motivisani da započnu lečenje IFN beta s obzirom na to da su imali mnogo akumuliranih simptoma. Oni u suštini predstavljaju kohortu bolesnika sa aktivnijom formom bolesti (166). Tokom vremena praćenja, ponavljano uvodeći nove bolesnike u grupu lečenih iz kohorte nelečenih jasno se stratifikuju ove dve kohorte (167). Mišljenja

smo da zaključci Shirani i sar i metode koje su korišćene pri analizi podataka nisu dovoljnog kvaliteta da bi se omogućilo adekvatno zaključivanje o efektima terapije IFN beta na dugotrajnu neurološku funkcionalnost obolelih od MS.

Nasuprot ovoj studiji, Trojano i saradnici su evaluirali vreme i verovatnoću konverzije RR forme u SP, kao grubu meru progresije onesposobljenosti koristeći dva preparata IFN beta (168). Iako bolesnici nisu praćeni prospektivno i slepo, propenziti skor je korišćen kao metod za poređenje kohorte IFN beta lečenih sa kontrolnom kohortom nelečenih bolesnika, jasno ukazujući na superiornost IFN beta terapije (169, 170). Postoje dodatni dokazi iz randomizovanih studija, patoloških istraživanja i metaanaliza koji podržavaju sposobnost IFN beta da usporava razvoj onesposobljenosti. Na osnovu izloženog smatra se da sve dok se ne primene adekvatne kontrolne metode za prisutne biase, zaključke studije Shirani i sar treba uzeti sa rezervom (171, 172).

U ovom trenutku nije moguće organizovati randomizovanu, placebo-kontrolisanu studiju kojom bi se utvrdio uticaj terapije koji modifikuje tok bolesti na dugoročni razvoj onesposobljenosti kod bolesnika. Takođe, nemamo opservacione kohortne studije za utvrđivanje uticaja IFN beta i drugih preparata na dugotrajnu onesposobljenost. One koje su dostupne ukazuju da atrofija i progresija bolesti napreduju uprkos ranom poboljšanju kliničkih i MRI karakteristika bolesnika (173-177). Ovo sugeriše da su drugi procesi pored inflamacije uključeni u patogenezu bolesti MS i ukazuju da su potrebne dodatne terapijske intervencije (178, 179). Dosadašnja istraživanja potvrđuju opravdanost započinjanja tretmana bolesnika sa tek postavljenom dijagnozom MS preparatima IFN beta, u poređenju sa kohortom obolelih od MS koji su na ovom preparatu nakon nekoliko godina neprimanja imunomodulatorne terapije (180-182). Tretman treba prilagoditi pojedinačnom bolesniku u smislu doze i učestalosti primene leka, kao i na osnovu neželjenih efekata leka čime bi se uticalo na maksimalnu komplikansu bolesnika. Uopšteno gledano, oboleli od MS sa blažom formom bolesti i manje afektirani će se češće odlučiti da krenu sa terapijom u poređenju sa simptomatskim bolesnicima i aktivnijom formom bolesti (183).

U svetlu dosadašnjih istraživanja, opravdano je očekivati da agensi koji sprečavaju relapse u početku bolesti modulacijom rane faze zapaljenja u MS, ispolje svoj efekat i na dugoročni funkcionalni parametar- smanjenjem rizika od fizičke onesposobljenosti nakon relapsa (184- 186). Medjutim, jedna skorija studija sugeriše da

redukcija broja relapsa ne odlaže povećanje onesposobljenosti, što je zasnovano na opservaciji da nakon dostizanja određenog nivoa fizičke onesposobljenosti (EDSS skor 4.0) njena dalja progresija je brža, iako bolesnici nisu više imali učestale relapse (187). Pri tome nije izvršena detaljna analiza kliničkog toka bolesti pre dostizanja određenog EDSS skora. Ovakav nalaz je kontradiktoran sa nalazom drugih istraživanja sprovedenim na obolelima od SPMS u kojima su praćeni bolesnici, tretirani placebo ili IFN-om beta, uz relapse progredirali brže nego bolesnici bez relapsa bolesti (188, 189, 190).

Opšti obrazac dugoročne evaluacije MS može se predvideti i opisati, ali prognoza ostaje individualno nepredvidiva. Široko rasprostranjeno mišljenje da su progresija i dugotrajna onesposobljenost rezultat kumulativnih inflamatornih relapsa ne može dovoljno objasniti veliku varijabilnost ishoda među bolesnicima (191, 192). Studija Scalfari i sar smatra da je akumulacija teške onesposobljenosti indukovana mehanizmima vezanim za početak i evoluciju progresivne faze, koji su nezavisni od zapaljenskih relapsa (193). Primećena je brža konverzija u SP formu bolesti u grupama bolesnika sa više relapsa u početku bolesti, pa ipak kauzalnost nikada nije dokazana. Stoga pitanje da li zapaljenski relapsi imaju bilo kakvu ulogu u razvoju progresivnog toka ostaje otvoreno. Većina bolesnika akumulira ne više od skromne onesposobljenosti (EDSS 3.0) tokom RR faze bolesti, te se smatra da početak SP faze nedvosmisleno predstavlja glavnu determinantu akumulacije teške onesposobljenosti. Kao što je jasno pokazano do sada u kliničkoj praksi, ranija konverzija u SP formu MS je povezana sa većom verovatnoćom i kraćim vremenom do dostizanja teškog stepena onesposobljenosti (194, 195). Studija Scalfari i sar podržava činjenicu da je prognoza većim delom determinisana pre početka progresije i da RR forma, a pre svega njegova rana faza, predstavlja samo mogući, ali nedokazani prozor terapijskog delovanja dostupnim agensima (193). Kraća latenca do dostizanja SP faze bolesti je povezana sa skraćanjem vremena dostizanja onesposobljenosti, čak i u grupama sa istim brojem relapsa u prvim godinama bolesti. Prognostički značaj ranih relapsa se smanjuje proporcionalno sa vremenom potrebnim za dostizanjem konverzije u SP formu bolesti, postajući samo marginalno značajan ($P=0,03$) među onima sa dugom latencom do dostizanja progresije (preko 13 godina). Ovi podaci sugerišu disocijaciju između ranih zapaljenskih relapsa i mehanizama odgovornih za evoluciju RR faze bolesti, što je

dodatno podržan analizom bolesnika koji su imali češće rane relapse. Uprkos sličnim neželjenim karakteristikama velike učestalosti ranih relapsa (preko 3 relapsa), bolesnici su na kraju perioda praćenja bili distribuirani od jednog ekstrema spektra onesposobljenosti do druge krajnje tačke. Ovakva velika varijabilnost kliničkih ishoda je objašnjena početkom progresije bolesti i njegovom latencom. U studiji Scalfari i sar 55 bolesnika nije ušlo u SP fazu bolesti, a manje od polovine ovih bolesnika je dostiglo umeren stepen onesposobljenosti (EDSS 3.0) prikazujući značajno benigniji tok bolesti. Preostalih 103 bolesnika je ubrzano dostiglo SP fazu bolesti i većina njih je razvila očekivani agresivni tok bolesti. Čak i u ovoj podgrupi ishodi bolesti su vrlo različiti po pitanju latence do dostizanja progresije i obuhvataju one koji imaju dugo vreme do SP (preko 13 godina) dostižući EDSS stepen onesposobljenosti 6.0 skoro 11,9 godina kasnije nego oni sa kraćim vremenom do dostizanja SP (1-5 godina) (193). RR i SP grupe bolesnika sa čestim ranim relapsima malo se razlikuju u karakteristikama koje mogu objasniti takvu različitu dugotrajnu evoluciju (43,6% prema 100% koji dostižu DSS 3.0 za 16,2 i 4,5 godina respektivno). Tip početnog relapsa je sličan, a prosečna životna dob na početku bolesti, koja ima veliki uticaj na verovatnoću razvoja progresivnog toka, je nešto manja u grupi onih koji su ostali u RR fazi bolesti tokom praćenja. Ova podgrupa bolesnika nije iskusila progresivan tok bolesti uprkos prosečnoj dužini bolesti od 17,2 godina; više od 80% bolesnika je praćeno duže od 10 godina, a više od 70% duže od 15 godina (196).

Nedostatak povezanosti između zapaljenskih relapsa i mehanizama koji vode početku progresije sugerišu da aksonalno oštećenje ili rezistencija prema degeneraciji mogu biti pod uticajem nezavisne genetske kontrole, ubrzavajući konverziju u SPMS (197). Da li je to ubrzanje povezano sa interakcijom sa zapaljenskim procesom u CNS ostaje nepotpuno razjašnjeno. HLA DRB1 01 alel izgleda da utiče na ishod bolesti, ali ne postoji jasna kauzalna povezanost. Dalje genetsko istraživanje će možda bolje objasniti protektivni efekat. Studija Scalfari i sar sledi prethodnu analizu Londonske baze podataka za MS koja ukazuje da relapsi tokom progresivne faze ne utiču na dugotrajnu evoluciju bolesti kao i da nema uticaja kasnih (koji su počeli od 3. godine trajanja bolesti do početka SP) i ukupnog broja relapsa (tokom RR faze) na vreme do dostizanja SP i tačaka teške onesposobljenosti (EDSS 6.0 i 7.0). Broj relapsa utiče na progresiju bolesti tokom kratkog perioda trajanja bolesti. Stoga učestalost relapsa ne

može biti validirana kao važan marker za kasniju akumulaciju onesposobljenosti, što dovodi u pitanje trenutnu praksu koja koristi broj relapsa kao primarnu ishodnu varijablu bolesti u studijama (198). Umanjena je uzročna veza između zapaljenskih relapsa i mehanizama odgovornih za evoluciju RR faze i naglašava se važnost prevencije ili odlaganje progresivne faze kao idealne mete za buduće terapije. Neophodne su studije koje ispituju biološke razloge za različite dugoročne ishode kod bolesnika sa čestim relapsima u prvim godinama trajanja bolesti (199).

Konvencionalne terapije prve linije koje modifikuju tok bolesti (DMT) u MS, o čijoj primeni danas postoji veliko iskustvo-interferon beta 1a, 1b i glatiramer acetat, su delimično efektivne i nisu lišene neželjenih efekata leka (203, 204). Ova činjenica je neophodno dovela do potrage za novom imunomodulatornom terapijom (DMT) u MS poslednjih godina sa trendom kontinuiranog pokušaja primene novih lekova, kao što je primena imunosupresivnog leka- mitoksantrona, zatim korišćenje monoklonskog antitela natalizumaba i modulator receptora za sfingozin-1-fosfat, fingolimod koji će u skorijoj budućnosti postati dostupan za tretman relapsno-remitentne MS (204, 205). Prilikom uvođenja ovih lekova u tretman RR forme MS, njihovi potencijalni neželjeni efekti će morati da budu uravnoteženi sa njihovim velikim prednostima, kliničkom dobrobiti koju nose i lagodnošću njihove upotrebe kao formulacija za oralnu primenu (200-202). Glavni cilj primene DMT u MS je redukcija učestalosti i težine relapsa, i sledstveno potencijalno odlaganje razvoja ireverzibilne, trajne onesposobljenosti. Do sada, ovaj cilj je postignut delimično sa IFN beta i GA koji predstavljaju prvu terapijsku liniju u MS. Kada su u pitanju bolesnici sa klinički izolovanim sindromom (KIS), četiri velike kliničke studije su pokazale da terapija primenom IFN beta ili GA može da smanji rizik od razvoja klinički definitivne MS (KDMS), što je dovelo do izmene terapijske paradigme usmeravanjem prema ranom započinjanju tretmana u cilju postizanja najboljih mogućih ishoda (203-205). Nekoliko DMT su danas dostupne kada je u pitanju tretman RRMS, ali su samo IFN beta i mitoksantron odobreni za lečenje SPMS, dok se nijedna DMT nije pokazala efikasnom u terapiji PPMS. Međutim, rezultati nedavno sprovedenih kliničkih studija sa novim terapeutima daju nadu da će uskoro bolesnicima možda biti ponuđen širi repertoar lekova (različita monoklonska antitela, oralne terapije) za izbor adekvatne individualne terapije (206). Za težu formu

bolesti, koristi se druga terapijska linija koju čine monoklonsko antitelo natalizumab i citotoksični agens mitoksantron (207).

Preporuke za započinjanje terapije sa lekovima koji modifikuju tok bolesti prve linije se razlikuju u svetu. Danas su sami bolesnici više uključeni u izbor odgovarajuće terapije prve linije, kao i razmatranje faktora kao što su neželjeni efekti, učestalost i način aplikacije. Tako, na primer, iako neki vide IFN beta terapiju u većoj dozi i sa češćim doziranjem kao povoljniji vid terapije (33, 34), ovo nije opšte prihvaćen stav, već je neophodno njegovo uravnoteženje sa većom lagodnošću koju nosi ređa aplikacija leka i manja verovatnoća od pojave Nabs. Parenteralna primena ovih lekova značajno utiče na komplikjansu i podnošljivost ove terapije kod velikog broja bolesnika.

Kod pojedinačnog bolesnika je vrlo teško, skoro nemoguće zaključiti da IFN beta ne ostvaruje nikakav povoljan efekat, a sem toga prekid terapije dodatno predstavlja problem kada se ima u vidu izuzetno mali broj alternativnih terapijskih opcija (208). Zato nije moguće ustanoviti precizno definisane kriterijume za prekid terapije u svim slučajevima. Kriterijumi koji slede ustanovljeni su od strane ekspertske komisije RZZO i razmatraju se kada se odlučuje o prekidu IFN beta terapije kod bolesnika sa MS u Srbiji, a to su: -nepodnošljivi neželjeni efekti, - planiranje porodice,- gubitak efektivnosti,- dva teška onesposobljavajuća relapsa tokom 12 meseci terapije sa IFN beta, - progresija onesposobljenosti koja se održava.

Dugoročna terapijska adherencija na IFN- beta kod bolesnika sa MS značajno varira u svakodnevnoj kliničkoj praksi, zbog čega je poslednjih nekoliko godina aktuelna tema. Njeni efekti vidljivi su u smislu smanjenja rizika od relapse, optimalizacije funkcionalnog i kognitivnog kapaciteta i očuvanja kvaliteta života (209). Cilj naše studije je bio da proceni učestalost i razloge prestanka tretmana IFN- beta u kohorti bolesnika sa RR formom MS.

Tokom poslednjih nekoliko godina sprovedena je velika opservaciona, multicentrična, multinacionalna studija IV faze koja je imala za cilj procenu stope adherencije i identifikaciju faktora koji razlikuju adherentne od neadherentnih bolesnika, uključujući kvalitet života, kognitivno funkcionisanje i prisustvo depresije. Istraživanje je obuhvatilo 2566 bolesnika sa RR formom MS koji su koristili DMT najmanje 6 meseci u ukupno 173 sajta, tj. 22 zemlje sveta isključujući zemlje Afrike (210). Nađeno je da su faktori koji determinišu terapijsku adherenciju kod bolesnika sa

MS samostalno davanje injekcija, neželjeni efekti u smislu reakcije na mestu uboda, bol, modrice, lipoatrofije i nekroze na mestu davanja leka, sindrom sličan gripu, kao i kognitivni poremećaji i samoeфикаsnost (211). Samoeфикаsnost je sposobnost osobe sa MS da se nosi sa problemima samostalne aplikacije DMT uprkos teškoćama i da u tome bude istrajna (212). Ona je vrlo čvrst prediktor adherencije, a bolesnikove percepcije i uverenja utiču na samoeфикаsnost (213), koja varira u odnosu na pol i formu MS (212). Pored ove grupe faktora treba spomenuti i sledeću grupu faktora koji nisu ništa manje značajni od prethodnih i na koje se mora misliti pri proceni terapijske adherencije, a to su poverenje bolesnika u zdravstvene radnike, stil života, ekonomska stabilnost, podrška porodice, prisustvo zamora. Mere adherencije imaju prednosti i svoje mane, koje su detaljno prikazane u tabeli 8.

Tabela 8. Indirektne mere adherencije

	Prednosti	Mane
Izveštaj bolesnik	Lako dostupan	Nepouzđano; pacijenti obično precenjaju komplijansu
Brojanje tableta/igala	Relativno jednostavna procedura	Nepouzđano; 'dumping' može dovesti do precenjivanja
Podaci apoteka/dobavljača	Pouzđaniji; mogućnost dobijanja podataka o većem broju pacijenata	Ne postoji mogućnost da se utvrdi da li se lekovi uzimaju na propisan način
Sistem monitoringa lekova	Pouzđan; može se utvrditi datum i vreme doze; popravља adherenciju	Nije moguće utvrditi da li se lekovi zaista uzimaju

U literaturi je dato nekoliko preporuka kako poboljšati terapijsku adherenciju u MS, ali se sve mogu svesti na sledeće: bolesnici moraju imati inicijalni period emocionalnog prilagođavanja pre započinjanja lečenja, moraju biti informisani o nepredvidivom toku bolesti i potrebi lečenja i onda kada nemaju simptome, o svim opcijama lečenja, o neophodnosti lečenja depresije, zamora, bola i spasticiteta i raditi na edukaciji bolesnika (214,215). Treba istaći da se mana dugotrajne i održive adherencije ogleda u velikoj nekonzistentnosti u studijama.

Nekoliko studija objavljenih poslednjih nekoliko godina su pokazale veliki obim prekida terapije IFN beta u grupi bolesnika sa RRMS, krećući se od 13,5% i 17% do čak 46%. Pa ipak, direktno poređenje ovih studija sa našom kohortom bolesnika je otežana zbog različitih kriterijuma za uključivanje bolesnika i primenu različitih tipova DMT (216-220). Prekid terapije se može objasniti lošom evaluacijom toka bolesti u kratkom vremenu praćenja, zahtevajući primenu terapije druge linije koja ispoljava veću toksičnost. Glavni razlog za prekid terapije u našoj studiji je neefikasnost leka, što je u saglasnosti sa nekim gore pomenutim istraživanjima. Bez obzira što je naša kohorta bolesnika imala slične bazične kliničke i demografske karakteristike u poređenju sa Italijanskom kohortom bolesnika sa RRMS (osim što je duže vreme trajanja bolesti 10,7 naspram 8,0 godina), uočena učestalost terapijske neefikasnosti kao razloga za prekid terapije u našoj studiji je veća u poređenju sa 29% nađenih u prethodnim istraživanjima (217). Ova vrednost je takođe veća u odnosu na vrednost nađenu u Irskoj populaciji bolesnika sa RRMS koja je dostigla vrednost od 37%. Poređenje sa ovoj studijom je otežano, jer su uključujući kriterijumi bili nejasni. Sa druge strane, već spomenute studije su obuhvatile i bolesnike sa SP formom MS ili sa većim skorom EDSS u odnosu na našu kohortu. Takođe, definicija terapijske neefikasnosti varira u ovim studijama (218-221). Kada smo poredili terapijske ishode bolesnika koji su primali IFN beta 1a i IFN beta 1b, nije nađena značajna razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika pre tretmana i nije nađena značajna razlika u terapijskom ishodu između grupa bolesnika na IFN beta 1a i 1b (219). Učestalost prekida terapije IFN-beta u našem istraživanju pokazuje nisku frekvencu definitivnog prekida terapije IFN- beta ukazujući na dobru terapijsku adherenciju obolelih sa RRMS na lek. Samo su klinički kriterijumi korišćeni u definisanju terapijske efikasnosti i prekida dalje terapije, zbog čega se naši rezultati moraju interpretirati sa oprezom. U našoj studiji razvoj simptoma sličnih gripu nije bio čest razlog za prekid terapije, za razliku od drugih studija, verovatno zato što smo obezbedili preventivne tehnike da se smanje takvi neželjeni efekti i time uticali na poboljšanje adherencije. Titracija doze leka, premedikacija i stalna podrška bolesnika su doprineli ovim rezultatima. Osim razvoja lupusu sličnog sindroma, ostali uočeni neželjeni efekti su bili tipični za IFN beta (222). Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti pojave AE između grupa bolesnika na IFN beta 1b i 1a. U našoj studiji nije uočen kritičan period za prekid terapije što je uočeno u nekim prethodnim studijama

(223,224). Učestalost prekida terapije je bio nešto veći u prve tri godine primene terapije u odnosu na naredne tri godine praćenja bolesnika. U našem istraživanju blagi porast u prekidu tretmana je primećen u drugoj godini praćenja, najčešće zbog terapijske neefikasnosti. Sa druge strane naši bolesnici koji su prekinuli dalji tretman IFN beta zbog AE nisu pokazali poseban vremenski plan terapijskog završetka.

Poslednjih godina je veliki izazov identifikacija potencijalnih uzroka neadherencije. Uprkos ograničenoj efikasnosti i bezbednosti kao i neprikladnoj primeni DMT, treba se truditi da se poveća terapijska adherencija primenom svim mogućih strategija kako bi se povećala efikasnost leka (225-227). Rezultati naše studije su pokazali da kliničke ili demografske varijable registrovane na početku terapije nisu uticale na adherenciju. Takođe, naši rezultati podržavaju saznanje da dugoročna adherencija za IFN-beta može proisticati iz adekvatnog izbora bolesnika, optimizacije korisnog efekta lečenja i lakom dostupnošću zdravstvenih radnika obučениh za pomoć u primeni IFN beta (226).

Terapija IFN beta omogućava značajne beneficije bolesnicima kao što su njen potencijal da sprečava dugoročnu onesposobljenost, da smanjuje broj relapsa koji vode ka akumulaciji onesposobljenosti i oštećenju svakodnevnog funkcionisanja i primeni kortikosteroidne terapije. Naša opservaciona studija uprkos već navedenim ograničenjima, dodatno podržava rezultate dobijene u prethodnim velikim studijama, što snažno sugerise da IFN beta može imati potencijalno koristan efekat na progresiju bolesti kod obolelih od MS relapsno remitentnog toka.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata urađenih analiza, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. U posmatranom vremenskom periodu, ispitano je 419 bolesnika sa RR formom MS koji su ispunili sve kriterijume za učešće u ovom istraživanju.
2. Istraživanje je obuhvatilo dve kohorte bolesnika- 236 bolesnika je lečeno IFN beta terapijom, a 183 bolesnika nije primalo IFN beta.
3. Odnos muškaraca i žena u obe kohorte bolesnika je bio 1:2,4. Prosečan uzrast bolesnika je iznosio $31,6 \pm 8,1$, prosečna dužina trajanja bolesti je bila $10,9 \pm 5,4$, a prosečan broj godina školovanja je $13,3 \pm 2,4$, pošto je najveći broj bolesnika imao bar završenu srednju školu.
4. Prosečna vrednost EDSS skora na prvoj viziti je iznosila $1,9 \pm 0,8$, a broj relapsa godinu dana pre početka istraživanja je bio $1,1 \pm 1,0$.
5. Dve ispitivane kohorte bolesnika su mečovane prema polu, uzrastu pri prvoj poseti, uzrastu na početku bolesti, dužini bolesti, EDSS skor u prvoj poseti i prema broju relapsa u poslednjoj godini pre prve posete u okviru istraživanja.
6. Analiziran je efekat terapije interferonom beta do dostizanja tri klinički važna krajnja parametra: sekundarne progresije, stepen onesposobljenosti EDSS skor 4.0 i 6.0 i nađeno je da primena imunomodulatorne terapije produžava vreme od prve posete do dostizanja SP, EDSS 4 i 6 naspram grupe bolesnika koji nisu lečeni IFN beta terapijom.

7. Istraživanje je obuhvatilo i formiranje kriva preživljavanja: vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 4, vreme od početka bolesti do dostizanja SP, vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 6.
8. Grupa bolesnika lečena IFN-beta je pokazala značajno visoko smanjenje rizika od razvoja sekundarne progresije (SP) (hazard ratio [HR], 0.34, 95% interval poverenja [CI] 0.19-0.61, $p < 0.001$) u poređenju sa grupom nelečenih bolesnika.
9. Postignuta je statistički značajna razlika u korist IFN-beta-lečene grupe bolesnika analizom vremena proteklog od prve posete do dostizanja EDSS skora 4 (HR=0.45, 95%CI 0.28-0.73, $p=0.001$) i EDSS skora 6 (HR=0.34, 95%CI 0.16-0.75, $p=0.007$).
10. Naša opservaciona studija uprkos već navedenim ograničenjima, dodatno podržava rezultate dobijene u prethodnim velikim studijama, što snažno sugeriše da IFN beta može imati potencijalno koristan efekat na progresiju bolesti kod obolelih od MS relapsno remitentnog toka.
11. Naše istraživanje je imalo 41% bolesnika (njih 96) na terapiji IFN-beta 1a (Rebif) i 59% (ukupno 140 bolesnika) na IFN beta 1b (Betaferon). Nije bilo razlika u bazičnim kliničkim i demografskim karakteristikama između ove dve grupe bolesnika. Dužina trajanja tretmana je bila u grupi na IFN beta 1a $7,1 \pm 1,7$ godina nasuprot IFN beta 1 b grupi bolesnika $4,8 \pm 2,1$ godine, $p=0,001$.
12. Tokom šestogodišnjeg perioda praćenja, 18% bolesnika je prekinulo dalju terapiju IFN-beta. Glavni razlog prekida je bio neuspeh lečenja (kod 60,4% bolesnika), 14% obolelih je prekinulo tretman zbog trudnoće i planiranja porodice i isto toliko zbog neželjenih efekata, dok je 7% samoinicijativno prekinulo dalje lečenje.
13. Nije bilo statistički značajne razlike u terapijskoj adherenciji u odnosu na vrstu interferona-beta ($p=0,389$).
14. Učestalost prekida terapije IFN-beta u našem istraživanju pokazuje nisku frekvencu definitivnog prekida terapije IFN- beta što podržava saznanje da dugoročna adherencija za IFN-beta može proisticati iz adekvatnog izbora bolesnika, optimizacije korisnog efekta lečenja i lakom dostupnošću zdravstvenih radnika obučanih za pomoć u primeni IFN beta.

8. LITERATURA

1. World Health Organization; Multiple Sclerosis International Federation. Multiple Sclerosis Resources in the World. Geneva: World Health Organization 2008.
2. Confavreux C, Compston A. Natural history of MS. In: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, Wekerle H. Confavreux C, editors. McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th edition. New York: Churchill Livingstone 2006:183-273.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. N Engl J Med-2000;343:938-952.
4. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;206:135–137.
5. Duddy M, Haghikia A, Cocco E, Eggers C, Drulovic J, Carmona O, Zephir H, Gold R. Managing MS in a changing treatment landscape. J Neurol 2011;258:728-739.
6. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment

Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-178.

7. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
9. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferonb-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
10. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
11. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferonb-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
12. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-1975.
13. Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
14. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of

- interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300-306.
15. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Gustafson P, Petkau J, Tremlett H. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012;308:247-256.
 16. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, Romani A, Tortorella C, Portaccio E, D'Onghia M, Garberi F, Bargiggia V, Trojano M. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012: DOI: 10.1177/1352458512445941.
 17. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
 18. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
 19. Mesaros S, Stojisavljevic N, Dujmovic-Basuroski I, Dejanoviv I, Pekmezoviv T, Drulovic J. Long-term adherence to interferon-beta treatment in a cohort of RRMS patients in Belgrade, Serbia. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1145-1148.
 20. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
 21. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ* 2005;330:1021-1023.
 22. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-2281.

23. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, Fisk JD, Murray TJ, Bhan V, Sketris IS. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007;69:1498-1507.
24. Coppola G, Lanzillo R, Florio C, Orefice G, Vivo P, Ascione S, Schiavone V, Pagano A, Vacca G, De Michele G, Morra VB. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:1014-1021.
25. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M, Caputo D, Capra R, Bergamaschi R; North Italy Multiple Sclerosis Group. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in dropouts and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1689-1692.
26. Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M, Mainero C, Horsfield M, Galgani S, Bastianello S, Buttinelli C. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. *Eur J Neurol* 2002;9:645-655.
27. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005;26(suppl 4):S174-S178.
28. Compston A, Coles AJ. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-1231.
29. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-1532.
30. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
31. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S17-S24.
32. Linker RA, Lee DH, Demir S, Wiese S, Kruse N, Siglienti I, Gerhardt E, Neumann H, Sendtner M, Lühder F, Gold R. Functional role of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotective autoimmunity: therapeutic implications in a model of multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:2248-2263.
33. di Penta A, Moreno B, Reix S, Fernandez-Diez B, Villanueva M, Errea O, Escala N, Vandenbroeck K, Comella JX, Villoslada P. Oxidative stress and

- proinflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation. *PLoS One* 2013;8:e54722.
34. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003; 126(pt 4):770-782.
 35. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(pt 7):1900-1913.
 36. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*.2010;133(pt 7):1914-1929.
 37. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006;129(pt 3):584-594.
 38. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(pt 3):606-616.
 39. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V; UBC Neurologists. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol*. 2009;256(3):374-381.
 40. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916-921.
 41. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(3):260-274.
 42. Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology*. 2010;74(11):900-902.
 43. Weinshenker BG. Clinical overview of neuromyelitis optica. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009;49(11):894-895.
 44. Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology*. 2004;63(12)(suppl 6):S33-S40.

45. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Mancardi GL, Uccelli A, Bruzzi P. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Neurology*. 2010;75(4):302-309.
46. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(18):1684-1690.
47. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis, I: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43(4):655-661.
48. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis [published correction appears in *Lancet*. 1999;353(9153):678]. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
49. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al; The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294.
50. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al; Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45(7):1268-1276.
51. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1491-1497.
52. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(3):296-304.
53. Rice FM, Filippi M, Comi G; Cladribine MRI Study Group. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicentre controlled trial. *Neurology*. 2000;54(5):1145-1155.

54. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al; Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-up Study. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(8):907-912.
55. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al; Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology*. 1998;51(3):765-772.
56. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y; UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*. 2009;73(20):1616-1623.
57. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(pt 6):1507-1516.
58. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:247-269.
59. D'Souza M, Kappos L, Czaplinski A. Reconsidering clinical outcomes in multiple sclerosis: relapses, impairment, disability and beyond. *J Neurol Sci*. 2008; 274(1-2):76-79.
60. Rieckmann P. Clinical trials in multiple sclerosis: current and future requirements: potential pitfalls. *J Neurol*. 2008;255(suppl 6):66-68.
61. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):135-137.
62. Jones JL, Coles AJ. New treatment strategies in multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2010;225(1):34-39.
63. Alkawajah M, Oger J. When to initiate disease-modifying drugs for relapsing remitting multiple sclerosis in adults? *Mult Scler Int*. 2011;2011:72487110.1155/2011/724871.
64. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Progression in multiple sclerosis: further evidence of an age dependent process. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2): 35-41.

65. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(pt 3):595-605.
66. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):314-324.
67. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study, I: clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112(pt 1):133-146.
68. DeLuca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al. An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the *HLA-DRB1* locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(52):20896-20901.
69. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al; The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294.
70. Hartung HP, Flachenecker P, Weilbach FX, Rieckmann P. PRISMS Study: interferon beta 1a (Rebif) in relapsing multiple sclerosis [in German]. *Nervenarzt*. 1999; 70(2):182-185.
71. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012;308(3):247-256.
72. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(11):1528-1532.
73. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(pt 5): 1175-1189.
74. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
75. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability: Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998;50(3):701-708.

76. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebocontrolled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
77. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(4):300-306.
78. Abrahamowicz M, Du Berger R, Krewski D, et al. Bias due to aggregation of individual covariates in the Cox regression model. *Am J Epidemiol*. 2004;160(7):696-706.
79. Boz C, Oger J, Gibs E, Grossberg SE, Neurologists of the UBC MS clinic (2007) Reduced effectiveness of long-term interferon b treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study. *Mult Scler* 13:1127–1137
80. Goodin DS, Hurwitz B, Noronha A (2007) Neutralizing antibodies to interferon-1b are not associated with disease worsening in multiple sclerosis. *J Inter Med Res* 35(2):173–187
81. Hartung HP, Freedman M, Polman CH, Edan G, Kappos L, Miller D, Montalban X et al (2007) Interferon b-1b-neutralizing antibodies 5 years after clinically isolated syndrome. *Neurology* 77(9):835–843
82. Rice GP, Paszner B, Oger J, Lesaux J, Paty D, Eber G (1999) The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 52:1277–1279
83. Malucchi S, Sala A, Gilli F, Bottero R, Di Sapio A, Capobianco M et al (2004) Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 62:2031–2037
84. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K et al (2003) Clinical importance of neutralizing antibodies against Interferon beta in patients with relapsing remittent multiple sclerosis. *Lancet* 362:1184–1191
85. Goodin D, Hartung HP, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S et al (2012) Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 18(2):181–195
86. Rosenbaum PR (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41–55

87. Sorensen PS (2009) Management of patients with neutralizing antibodies against interferon-beta: stop IFN-beta therapy or wait for the antibodies to go away? *Eur J Neurol* 16(1):1–2
88. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J et al (2010) Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 9:740–750 *J Neurol*
89. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, Van der Kop M, Oger J, Gustafson P, Petkau J. Association between use of the interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012;308(3):247-256.
90. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, DeLuca G, Muraro P, Ebers G.C. Early relapses, onset of progression and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.*2013;70(2):214-222, doi:10.1001/jamaneurol.2013.599
91. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette Hopitaux* 1868;41:554-566.
92. McAlpine D, Compston ND. Some aspects of the Natural history of disseminated sclerosis: incidence, course and prognosis: factors affecting onset and course. *Q J Med* 1952;21:135-167
93. McDonald WI, Compston A, Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-27
94. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231 3,4,5
95. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-568
96. Fred L. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol* 2005; Suppl. 252: III/3-III/9.
97. Wosik K, Antel J, Kuhlmann T et al. Oligodendrocyte injury in multiple sclerosis: a role for p53. *J Neurochem* 2003; 85: 635-44.

98. Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 51: 157-59.
99. William EO, William LR. Performance characteristics of four immunonephelometric assays for the quantitative determination of IgA and IgM in cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 689-693.
100. Conlon P, Okseberg JR, Zhang J. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 149-166.
101. Barkhof F, Filippi M, Miller DH. et al. Comparison of MRI imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069
102. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP. et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:635-641
103. Drulović J. Analiza oligoklonalnih imunoglobulina G u diferencijalnoj dijagnozi neuroloških oboljanja. Medicinski fakultet, Beograd, doktorska disertacija, 1994.
104. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103: 1-11.
105. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WJ. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis-guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
106. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ. et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2891-2898
107. Miller DH, Hornabrook PW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:341-346.
108. Pekmezović T. Epidemiološko-klinička studija multiple skleroze u populaciji Beograda. Medicinski fakultet, Beograd, doktorska disertacija, 1999.
109. Muller R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology: course and prognosis. *Acta Med Scand* 1949;222:1-214
110. Muller R. Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. *Arch Neurol Psychiatry* 1951;66:561-570

111. Mc Donald WI, Fazekas F, Thompon AJ. Diagnosis of multiple sclerosis. *Yh Nevrol Psichiatr Im* 2003; spec No2: 4-9.
112. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D. et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416-421
113. Dalton CM, Brex PA, Misykiel KA. et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2003; 53: 673-676.
114. Dujmovic I, Mesaros S, Pekmezovic T, Levic Z, Drulovic J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Euro J Neurol* 2004; 11: 439-44.
115. Bonduelle M. Les formes benignes de la sclerose en plaques. *Presse Med* 1967;75: 2023-2026
116. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis: a study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain* 1961;84: 186-203
117. Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 322-5.
118. Fortini AS, Sanders EL, Weinshenker BG, Katzmann JA. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Isoelectric focusing with IgG immunoblotting compared with high-resolution agarose gel electrophoresis and cerebrospinal fluid IgG index. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 672-5.
119. Kundra O. The role of evoked potential methods in the neurological clinical practice. *Ideggyogy Sz.* 2005; 58: 364-79.
120. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438
121. Confavreux C, Vukusic S. Natural course of multiple sclerosis: a unifying concept. *N Engl J Med* 2005;345:1230-1238
122. Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A, Fontaine B, Cabanis EA, Lyon-Caen O. Correlating multiple MRI parameters with clinical features: an attempt to define a new strategy in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001; 43: 712-20.

123. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126: 323-32.
124. Davies GR, Altmann DR, Hadjiprocopis A, Rashid W et al. Increasing normal-appearing grey and white matter magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:633-5.
125. Shapiro RT. Symptom management in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(Suppl): 123-9.
126. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg* 2001; 71(Suppl): 16-19.
127. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129: 606-616
128. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 13: 788-794.
129. Poser S, Wikstrom J, Bauer HJ. Clinical data and identification of special forms of multiple sclerosis with standardised documentation system. *J Neurol Sci* 1979;40:159-168
130. Bauer HJ, Hanefeld FA. Multiple sclerosis, its impact from childhood to old age. London 1993: Saunders
131. Drulović J, Lević Z. Terapija multiple skleroze. *Klinička i eksperimentalna neurologija* 1996; 1: 7-19.
132. Kopke S, Heesen C, Kasper J, Muhlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis - the evidence urges shared decision-making. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 1-5.
133. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. Steroid therapy altered serum levels of CCL2 and CCL5 chemokines in multiple sclerosis patients during relapse. *Eur Neurol* 2004; 52: 237-41.
134. Hartung HP, Gonsette R, Konig N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
135. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A. et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-5.

136. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2004.
137. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. J Neurology 2005; 252: 795-800.
138. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta. Neurology 2005; 64: 888-90.
139. [Flechter S](#), [Vardi J](#), [Pollak L](#), [Rabey JM](#). Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. J Neurol Sci 2002; 197: 51-5.
140. Levic Z, Dujmovic I, Pekmezovic T, Jarebinski M, Marinkovic J, Stojisavljevic N, Drulovic J. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. Mult Scler 1999; 5:171-8.
141. Garcin R, Lapresle J. Documents pour servir a l'etude des amyotrophies et des abolitions durable des reflexes tendineux observees dans la sclerose en plaques. Rev Neurol 1962;107:417-431
142. Jin YP, Pedro-Cuesta J, Huand YH, Soderstran M. Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. Mult Scler 2003; 9: 135-41.
143. Confavreux C, Moreau T, Jouvet A et al. Association sclerose laterale amyotrophique et sclerose en plaques. Rev Neurol 1993;149:351-353
144. Hader WJ, Rozdilsky B, Nair CP. The concurrence of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. Can J Neurol Sci 1986;13:66-69
145. Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, Motelli D, Paolucci S. Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. Mult Scler 2005; 11: 719-724.
146. Amato MP, Ponziani G. Prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. Neurol Sci 2000; 21(Suppl): 831-8.
147. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI. [The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.](#) A 5-year follow-up study. Brain 1993; 116: 135-46.

148. Hobart JC, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 2000; 123: 1027-1040.
149. Matthews WB, Compston D.A.S. McAlpine's multiple sclerosis, 1991; 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone
150. Swirsky-Sacchetti T et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis *Neurology* 42:1291-1295
151. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, Bootello A, Alvarez-Cermeno JC. [Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis](#). *Ann Neurol* 2003; 53: 222-6.
152. Miller DH, McDonald W.I. et al. Magnetic resonance imaging in isolated non compressive spinal cord syndromes. *Ann Neurol* 1987;22:714-723
153. Ford HL, Gerry E, Johnson M, Williams R. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. [J Neurol](#) 2002; 249: 260-5.
154. Alberta- Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. [Mult Scler](#) 2005; 11: 516-9.
155. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Descriptive epidemiology of affective disorders in multiple sclerosis. [CNS Spectr](#) 2005; 10: 365-71.
156. Kira J . Multiple sclerosis in the Japanese population. [Lancet Neurol](#) 2003; 2: 117-27.
157. [Ufret-Vincenty RL](#), [Quigley L](#), [Tresser N](#), [Pak SH](#), [Gado A](#), [Hausmann S](#), [Wucherpfennig KW](#), [Brocke S](#). In vivo survival of viral antigen-specific T cells that induce experimental autoimmune encephalomyelitis: [J Exp Med](#) 1998; 188: 1725-38.
158. [Stefflerl A](#), [Schubart A](#), [Storch M](#), [Amini A](#), [Mather I](#), [Lassmann H](#), [Linington C](#). Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis. [J Immunol](#) 2000; 165: 2859-65.
159. Zhang SM, Willett WC, Hernan MA. et al. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of woman. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1056-1064.

160. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:863-868
161. Riise T, Nortdvet MW, Ascherio A. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-1124.
162. Meade CJ, Mertin J, Sheena J, Hunt R. Reduction by linoleic acid of the severity of experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig. *J Neurol Sci* 1978; 35: 291-308.
163. Drulovic J, Pekmezovic T, Manigoda M. et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Serbia. *Acta Neurol Scand* 2006: DOI
164. Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO. Autoimmune disease: the failure of self tolerance. *Science* 1990; 248: 1380-1388.
165. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 531-535.
166. Ascherio A, Zhang AM, Hernan MA. et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:327-332.
167. Gaudet JP, Hashimoto L, Sadovnick AD, Ebers GC. Is sporadic MS caused by an infection of adolescence and early adulthood? A case-control study of birth order position. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 19-21.
168. Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104-110.
169. [Sospedra M, Muraro PA, Stefanova I, Zhao Y, Chung K, Li Y, Giulianotti M, Simon R, Mariuzza R, Pinilla C.](#) Redundancy in antigen-presenting function of the HLA-DR and -DQ molecules in the multiple sclerosis-associated HLA-DR2 haplotype. *J Immunol* 2006; 176: 1951-61.
170. Holmes S, Siebold C, Jones EY, Friese MA, Fugger L, Bell J. Multiple sclerosis: MHC associations and therapeutic implications. *Expert Rev Mol Med* 2005; 14: 1-17.
171. Cella DF, Tulsy DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology* 1990; 4: 29-38.
172. World Health Organisation. The world health report: Life in 21st century-a vision for all. Geneva: WHO, 1998.

173. Rudick RA, Miller D, Clough JD. et al. Quality of life in multiple sclerosis: comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1237-1242.
174. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Hyllested K. Survival in patient with multiple sclerosis in Denmark. *Neurology* 1994; 44: 1901-1907.
175. Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14:36S-45S.
176. Gautier-Smith P.C. Lhermitte's sign in subacute combined degeneration of the cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:861-863
177. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:495-499
178. Sprangers MAG, Aronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 743-760.
179. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 144-149.
180. Murphy N, Confavreux C, Haas J, Konig N, Roullet E. et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany and United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 460-466.
181. Stuifbergen AK, Seraphine A, Roberts G. An explanatory model of health promotion and quality of life in chronic disabling conditions. *Nurs Res* 2000; 49: 122-126.
182. Marrie RA, Miller DM, Chelune GJ, Cohen JA. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. [Mult Scler 2003; 9: 621-626.](#)
183. Nicholl L, Hobart Jc, Cramp AFL, Lowe-Strong AS. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple it sounds. *Mult Scler* 2005; 11: 708-716.

184. Norvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 2001; 7: 321-235.
185. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nauselli D, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2001; 187: 1-5.
186. Isaksson AK, Ahlström G, Gunnarsson LG. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 64-69.
187. Shawaryn MA, Schiaffino KM, LaRocca NG, Johnston MV. Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness. *Mult Scler* 2002; 8: 310-318.
188. [Rice GP](#), [Oger J](#), [Duquette P](#), [Francis GS](#), [Belanger M](#), [Laplante S](#), [Grenier JF](#). Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. [Can J Neurol Sci](#) 1999; 26: 276-82.
189. Bakshi R, Cyarnecki D, Shaikh ZA et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000; 11:1153-1158.
190. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 144-149.
191. [McKee L](#). Interferon beta produces only small benefits in multiple sclerosis. [BMJ](#) 1998; 316: 1410.
192. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and quality of life of multiple sclerosis patients. Results from clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 1999; 5: 317-322.
193. Kappos L, Moeri D, Radue EW et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta analysis. Gadolinium MRI Meta Analysis Group. *Lancet* 1999; 353: 964-969.
194. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Harald I, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change disability in MS. *Neurology* 2000; 55: 51-54
195. Kurtzke JF. Rating neurologic instrument in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.

196. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients with the clinician. *J Psychiatr* 1975; 12: 189-98.
197. Rio J, Porcel J, Tellez N, Sanchez-Betancourt A, Tintore M, Arevalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon β and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:306-9.
198. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy. Stopping and switching of the β -interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003;61:551-4.
199. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi A, Amato MP. Long-term adherence to interferon β therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59:131-5.
200. O'Rourke KET, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler* 2005;11:46-50.
201. Cunningham A, Gootberg K, von Koch L, Hillert J. Non-adherence to interferonbeta therapy in Swedish patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:154-60.
202. INF β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43: 655-61.
203. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
204. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
205. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V, Volante G, Denaro F, Frontoni M, et al. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year postmarketing study. *Neurol Sci* 2003;24:340-5.
206. MSTCG. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
207. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the

- International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121–7.
208. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1442–52.
209. Bonaci-Nikolic B, Jeremic I, Andrejevic S, Sefik-Bukilica M, Stojisavljevic N, Drulovic J. Anti-double stranded DNA and lupus syndrome induced by interferon-beta therapy in a patient with multiple sclerosis. *Lupus* 2009;18:78–80.
210. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-1532.
211. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
212. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S17-S24.
213. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-28.
214. [Weinshenker BG](#), [Issa M](#), [Baskerville J](#). Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Arch neurol* 1996; 53: 353-358.
215. [Patti F](#), [Failla G](#), [Ciancio MR](#), [L'Episcopo MR](#), [Reggio A](#). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur J Neurol* 1998; 5: 283-286.
216. Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer MR imaging in the assessment of neurological diseases. *J Neuroimaging* 2004;10:38-43.
217. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005;26(suppl 4):S174-S178.
218. Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer MR imaging in the assessment of the neurological diseases. *J Neuroimaging* 2004; 10(2):123-126.
219. Benedict RB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14:36-45.

220. World Health Organization; Multiple Sclerosis International Federation. Multiple Sclerosis Resources in the World. Geneva: World Health Organization 2008.
221. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:135–137.
222. Duddy M, Haghikia A, Cocco E, Eggers C, Drulovic J, Carmona O, Zephir H, Gold R. Managing MS in a changing treatment landscape. *J Neurol* 2011;258:728-739.
223. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-178.
224. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
225. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M, Caputo D, Capra R, Bergamaschi R; North Italy Multiple Sclerosis Group. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsingremitting multiple sclerosis: different response in dropouts and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1689-1692.
226. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, Romani A, Tortorella C, Portaccio E, D'Onghia M, Garberi F, Bargiggia V, Trojano M. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012: DOI: 10.1177/1352458512445941.
227. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005;26(suppl 4):S174-S178.

SPISAK SKRAĆENICA

MS	- multipla skleroza
CNS	- centralni nervni sistem
MR	- magnetna rezonanca
RRMS	- relapsno remitentna multipla skleroza
SPMS	- sekundarno progresivna multipla skleroza
PPMS	- primarno progresivna multipla skleroza
PRMS	- progresivno relapsna multipla skleroza
DMT	- modulatorna terapija
EDSS	- proširena skala procene onesposobljenosti
RCT	- randomizovane kliničke studije
PS	- propensiti skor
ANOVA	- analiza varijanse
MTI	- magnetisation transfer ratio
IFN-beta	- interferon beta
GHK	- glavni histokompatibilni kompleks
G-CSF	- faktora stimulacije loze granulocita
TNF	- tumor nekrotišućećeg faktora
FS	- funkcionalni sistem
RBN	- retrobulbarni neuritis
FDA	- Komisija za hranu i lekove
GA	- glatiramer acetat

KIS	- klinički izolovani sindrom
Nabs	- neutrališućih antitela
PML	- progresivne multifokalne leukoencefalopatije
SZO	- Svetska zdravstvena organizacija
MTX	- mitoksantron
SD	- standardna devijacija
AE	- neželjeni efekti
IL 12	- interleukin 12
IL 17	- interleukin 17
iRNK	- informaciona ribonukleinska kiselina
HR	- hazardni odnos
CI	- interval poverenja
KDMS	- klinički definitivna multipla skleroza
RZZO	- republički zavod za zdravstveno osiguranje

9. PRILOZI

Prilog 1: NEUROSTATUS SCORING

NEUROSTATUS SCORING

Definitions for a standardised, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

SPECIMEN

Slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983;33:1444-52
©2009 Ludwig Kappos, MD, Neurology, University Hospital, Basel,
4031, Basel, Switzerland; Version 03/09

GENERAL GUIDELINES

To ensure unbiased EDSS assessment in controlled clinical trials, the EDSS rater should not inquire about the patients' condition except as necessary to perform the EDSS assessment. Patients must be observed to walk the required distance.

NEUROSTATUS (NS)

In the Neurostatus, "signs only" is noted when the examination reveals signs of which the patient is unaware.

FUNCTIONAL SYSTEMS (FS)

A score of 1 in a Functional System implies that the patient is not aware of the deficit and that the deficit or sign does not interfere with normal daily activities. However, this general rule does not apply to the Visual, Bowel/Bladder and Cerebral FS.

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

The EDSS step should not be lower than the score of any individual FS, with the exception of the Visual and Bowel/Bladder FS (before conversion). Signs or symptoms that are not due to multiple sclerosis will not be taken into consideration for assessments, but should be noted.

- LE = upper extremities
- LE = lower extremities
- * = optional

1 VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

VISUAL ACUITY

The visual acuity score is based on the line in the Snellen chart at 20 feet (5 meters) for which the patient makes no more than one error (use best available correction). Alternatively, best corrected near vision can be assessed, but this should be noted and consistently performed during follow-up examinations.

VISUAL FIELDS

- 0 normal
- 1 signs only; deficits present only on formal (confrontational) testing
- 2 moderate; patient aware of deficit, but incomplete hemianopia on examination
- 3 marked; complete homonymous hemianopia or equivalent

SCOTOMA

- 0 none
- 1 small; detectable only on formal (confrontational) testing
- 2 large; spontaneously reported by patient

* DISC PALLOR

- 0 not present
- 1 present

NOTE

When determining the EDSS step, the Visual FS score is converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Visual FS Score	4	3	3	2	2	1

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 disc pallor and/or small scotoma and/or visual acuity (corrected) of worse eye less than 20/20 (1.0) but better than 20/30 (0.67)
- 2 worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/69 (0.67-0.34)
- 3 worse eye with large scotoma and/or moderate decrease in fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/60 to 20/99 (0.33-0.21)
- 4 worse eye with marked decrease of fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/100 to 20/200 (0.2-0.1);
Grade 3 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 5 worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200 (0.1);
Grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 6 Grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less

2 BRAINSTEM FUNCTIONS

EXTRACULAR MOVEMENTS (EOM) IMPAIRMENT

- 0 none
- 1 signs only: subtle and barely clinically detectable EOM weakness, patient does not complain of blurry vision, diplopia or discomfort
- 2 mild: subtle and barely clinically detectable EOM weakness of which patient is aware; or obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is not aware
- 3 moderate: obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is aware; or complete loss of movement in one direction of gaze in either eye
- 4 marked: complete loss of movement in more than one direction of gaze in either eye

NYSTAGMUS

- 0 none
- 1 signs only or mild: gaze evoked nystagmus below the limits of "moderate", (equivalent to a Brainstem FS score of 1)
- 2 moderate: sustained nystagmus on horizontal or vertical gaze at 30 degrees, but not in primary position, patient may or may not be aware of the disturbance
- 3 severe: sustained nystagmus in primary position or coarse persistent nystagmus in any direction that interferes with visual acuity; complete internuclear ophthalmoplegia with sustained nystagmus of the abducting eye; oscillating saccades

TRIGEMINAL DAMAGE

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable numbness of which patient is aware
- 3 moderate: impaired discrimination of sharp/dull in one, two or three trigeminal branches; trigeminal neuralgia (at least one attack in the last 24 hours)
- 4 marked: unable to discriminate between sharp/dull or complete loss of sensation in entire distribution of one or both trigeminal nerves

FACIAL WEAKNESS

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable facial weakness of which patient is aware
- 3 moderate: incomplete facial palsy, such as weakness of eye closure that requires patching overnight or weakness of mouth closure that results in drooling
- 4 marked: complete unilateral or bilateral facial palsy with lagophthalmos or difficulty with liquids

HEARING LOSS

- 0 none
- 1 signs only: hears finger rub less in one or both sides and has lateralized Weber test but does not complain of any hearing problem
- 2 mild: as in 1, but is aware of hearing problem
- 3 moderate: does not hear finger rub on one or both sides, misses several whispered numbers
- 4 marked: misses all or nearly all whispered numbers

DYSARTHRIA

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable dysarthria of which patient is aware
- 3 moderate: obvious dysarthria during ordinary conversation that impairs comprehension
- 4 marked: incomprehensible speech
- 5 inability to speak

DYSPHAGIA

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: difficulty with thin liquids
- 3 moderate: difficulty with liquids and solid food
- 4 marked: sustained difficulty with swallowing; requires a pureed diet
- 5 inability to swallow

OTHER CRANIAL NERVE FUNCTIONS

- 0 normal
- 1 signs only
- 2 mild disability: clinically detectable deficit of which patient is usually aware
- 3 moderate disability
- 4 marked disability

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 signs only
- 2 moderate myasthenia and/or moderate EOM impairment and/or other mild disability
- 3 severe myasthenia and/or marked extraocular weakness and/or moderate disability of other cranial nerves
- 4 marked dysarthria and/or other marked disability
- 5 inability to swallow or speak

3 PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES

0	absent	Cutaneous Reflexes
1	diminished	0 normal
2	normal	1 weak
3	exaggerated	2 absent
4	absent at rest, clonus (a few beats of clonus)	* Patellar Reflex
5	sustained clonus	0 absent
		1 present
		Plantar Response
		0 flexor
		1 normal or equivocal
		2 extensor

LIMB STRENGTH

The **weakest muscle** in each group defines the score for that muscle group. Use of functional tests, such as hopping on one foot and walking on heels/ toes, are recommended in order to assess BMRC grades 3-5.

BMRC RATING SCALE

- 0 no muscle contraction elicited
- 1 visible contraction without visible joint movement
- 2 visible movement only in the phase of gravity
- 3 active movement against gravity, but not against resistance
- 4 active movement against resistance, but not full strength
- 5 normal strength

FUNCTIONAL TESTS

- **Patellar Drift** (upper extremities) Pronation and downward drift:
 - 0 none
 - 1 mild
 - 2 evident
- **Position Test** (lower extremities - ask patient to lift both legs together, with legs fully extended at the knee) **Sinking**:
 - 0 none
 - 1 mild
 - 2 evident
 - 3 able to lift only one leg at a time (grade from the horizontal pos. at the hip joints...?)
 - 4 unable to lift one leg at a time
- **Walking on heels/toes**:
 - 0 normal
 - 1 impaired
 - 2 not possible
- **Hopping on one foot**:
 - 0 normal
 - 1 6-10 times
 - 2 1-5 times
 - 3 not possible

LIMB SPASTICITY (AFTER RAPID FLEXION OF THE EXTREMITY)

- 0 none
- 1 mild: barely increased muscle tone
- 2 moderate: moderately increased muscle tone that can be overcome and full range of motion is possible
- 3 severe: severely increased muscle tone that is extremely difficult to overcome and full range of motion is not possible
- 4 contracted

GAIT SPASTICITY

- 0 none
- 1 barely perceptible
- 2 evident: minor interference with function
- 3 permanent shuffling: major interference with function

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 abnormal signs without disability
- 2 minimal disability: patient controls most flexibility or reduced performance in strenuous motor tasks and/or BMRC grade 4 in two or two muscle groups
- 3 mild to moderate motor disability or hemiparesis: usually BMRC grade 4 in more than two muscle groups or BMRC grade 3 in one or two muscle groups (movements against gravity are possible); or severe paraparesis- BMRC grade 2 or less in one muscle group or marked paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 2 in two limbs; or moderate paraparesis- BMRC grade 3 in three or more limbs; or monoplegia- BMRC grade 0 or 1 in one limb
- 4 paraplegia- BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the lower limbs; or marked paraparesis- BMRC grade 2 or less in three or more limbs; and/or hemiplegia;
- 5 tetraplegia- BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the upper and lower limbs

4 CEREBELLAR FUNCTIONS

HEAD TREMOR:

- 0 none
- 1 mild
- 2 moderate
- 3 severe

TRUNCAL ATAXIA

- 0 none
- 1 slight sway
- 2 mild: swaying with eyes closed
- 3 moderate: swaying with eyes open
- 4 severe: unable to sit without assistance

LIMB ATAXIA (TREMOR/ DYSMETRIA AND RAPID ALTERNATING MOVEMENTS)

- 0 none
- 1 slight sway
- 2 mild: tremor or clumsy movements easily seen, minor interference with function
- 3 moderate: tremor or clumsy movements interfere with function in all spheres
- 4 severe: most functions are very difficult

TANDEM (STRAIGHT LINE) WALKING

- 0 normal
- 1 impaired
- 2 not possible

GAIT ATAXIA

- 0 none
- 1 slight only
- 2 mild: problems with balance realized by patient and/or significant other
- 3 moderate: abnormal balance with ordinary walking
- 4 severe: unable to walk more than a few steps unassisted or requires a walking aid or assistance by another person because of ataxia

ROMBERG TEST

- 0 normal
- 1 mild: mild instability with eyes closed
- 2 moderate: not stable with eyes closed
- 3 severe: not stable with eyes open

OTHER CEREBELLAR TESTS:

- 0 normal
- 1 mild abnormality
- 2 moderate abnormality
- 3 severe abnormality

NOTE

The presence of severe gait/truncal/ataxia alone (without severe truncal ataxia and severe ataxia in three or four limbs) results in a Cerebellar FS score of 3. If weakness or sensory deficits interfere with the testing of ataxia, score the patient's actual performance. To indicate the possible role of weakness make an "X" after the Cerebellar FS score.

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 abnormal signs without disability
- 2 mild ataxia and/or moderate station ataxia (Romberg)
- 3 moderate truncal ataxia and/or moderate limb ataxia and/or moderate or severe gait/truncal ataxia
- 4 severe gait/truncal ataxia and severe ataxia in three or four limbs
- 5 unable to perform coordinated movements due to ataxia
- X pyramidal weakness (BIRMG grade 3 or worse in limb strength) interferes with cerebellar testing

5. SENSORY FUNCTIONS

SUPERFICIAL SENSATION (LIGHT TOUCH AND PAIN)

- 0 normal
1. signs only, slightly diminished sensation (temperature, figure-writing) on formal testing of which patient is not aware
 2. mild; patient is aware of impaired light touch or pain, but is able to discriminate sharp/dull
 3. moderate; impaired discrimination of sharp/dull
 4. marked; unable to discriminate between sharp/dull and/or unable to feel light touch
 5. complete loss - anesthesia

VIBRATION SENSE (AT THE MOST DISTAL JOINT)

- 0 normal
1. mild; graded tuning fork 5-7 of B; alternatively, detects more than 10 seconds but less than the examiner
 2. moderate; graded tuning fork 1-4 of B; alternatively, detects between 2 and 10 sec.
 3. marked; complete loss of vibration sense

POSITION SENSE

- 0 normal
1. mild; 1-2 incorrect responses; only distal joints affected
 2. moderate; misses many movements of fingers or toes; proximal joints affected
 3. marked; no perception of movement; ataxia

* LHERMITTE'S SIGN

Does not contribute to the Sensory FS score

- 0 negative
1 positive

* PARASTHESIAE (TINGLING)

Does not contribute to the Sensory FS score

- 0 none
1 present

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
1. mild vibration or figure-writing or temperature decrease only in one or two limbs
 2. mild decrease in touch or pain or position sense or moderate decrease in vibration in one or two limbs; or mild vibration or figure-writing or temperature decrease alone in three or four limbs
 3. moderate decrease in touch or pain or position sense or essentially lost vibration in one or two limbs; or mild decrease in touch or pain or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs
 4. marked decrease in touch or pain in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs
 5. loss (essentially) of position in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioception for most of the body below the head
 6. sensation essentially lost below the head

SPECIMEN

6 BOWEL AND BLADDER FUNCTIONS

URINARY HESITANCY AND RETENTION

- 0 none
- 1 mild: no major impact on lifestyle
- 2 moderate: urinary retention; frequent urinary tract infections
- 3 severe: requires catheterisation
- 4 loss of function: overflow incontinence

URINARY URGENCY AND INCONTINENCE

- 0 none
- 1 mild: no major impact on lifestyle
- 2 moderate: rare incontinence occurring no more than once a week; must wear pads
- 3 severe: frequent incontinence occurring from several times a week to more than once a day; must wear urine or pads
- 4 loss of function: loss of bladder control

BLADDER CATHETERISATION

- 0 none
- 1 intermittent self-catheterisation
- 2 constant catheterisation

BOWEL DYSFUNCTION

- 0 none
- 1 mild: no incontinence, no major impact on lifestyle, mild constipation
- 2 moderate: must wear pads or alter lifestyle to be near lavatory
- 3 severe: in need of enemas or manual measures to evacuate bowels
- 4 complete loss of function

*SEXUAL DYSFUNCTION

Male

- 0 none
- 1 mild: difficulty to maintain erection during intercourse, but achieves erection and still has intercourse
- 2 moderate: difficulty to achieve erection, decrease in libido, still has intercourse and reaches orgasm
- 3 severe: marked decrease in libido, inability to achieve full erection, intercourse with difficulty and hypogasmia
- 4 loss of function

Female

- 0 none
- 1 mild: mild lack of lubrication, still sexually active and reaches orgasm
- 2 moderate: dyspareunia, hypogasmia, decrease in sexual activity
- 3 severe: marked decrease in sexual activity, anorgasmia
- 4 loss of function

NOTE

When determining the EDSS step, the Bowel and Bladder FS score is converted to a lower score as follows:

Bowel and Bladder FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Bowel and Bladder FS Score	5	4	3	3	2	1

Sexual dysfunction can be documented but in general does not impact on FS score. Be- cause of obvious difficulties in assessment by examining physician

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 mild urinary hesitancy, urgency and/or constipation
- 2 moderate urinary hesitancy and/or urgency and/or rare urinary incontinence and/ or severe constipation
- 3 frequent urinary incontinence or intermittent self-catheterisation or enemas or manual measures to evacuate bowels
- 4 in need of almost constant catheterisation
- 5 loss of bladder or bowel function, external or externalising catheter
- 6 loss of bowel and bladder function

7 CEREBRAL FUNCTIONS

DEPRESSION AND EUPHORIA

- 0 none
- 1 present. Patient complains of depression or is considered depressed or euphoric by the investigator or significant other.

DECREASE IN MENTATION

- 0 none
- 1 signs only not apparent to patient and/or significant other
- 2 mild: Patient and/or significant other report mild changes in mentation. Examples include: impaired ability to follow a rapid course of association and in surveying complex matters; impaired judgment in certain demanding situations; capable of handling routine daily activities, but unable to tolerate additional stressors; intermittently symptomatic even to normal levels of stress; reduced performance; tendency toward fatigue due to obliviousness or fatigue.
- 3 moderate: definite abnormalities on brief mental status testing, but still oriented to person, place and time
- 4 marked: not oriented in one or two spheres (person, place or time), marked effect on lifestyle
- 5 dementia, confusion and/or complete disorientation

*FATIGUE

- 0 none
- 1 mild: does not usually interfere with daily activities
- 2 moderate: interferes, but does not limit daily activities for more than 50 %
- 3 severe: significant limitation in daily activities (> 50 % reduction)

* Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

NOTE

The presence of depression and/or euphoria alone results in a Cerebral FS score of 1, but does not affect the EDSS step. However, a Cerebral FS score of 1 due to mild fatigue and/or signs only decrease in mentation contributes to the determination of the EDSS step.

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 mood alteration (depression and/or euphoria) alone (does not affect EDSS step) and/or mild fatigue and/or signs only decrease in mentation
- 2 mild decrease in mentation; moderate or severe fatigue
- 3 moderate decrease in mentation
- 4 marked decrease in mentation
- 5 dementia

8 AMBULATION

DEFINITIONS / IMPLICATIONS FOR SCORING THE FS AND EDSS STEP

Fully ambulatory means at least 500 meters of ambulation, if the walking distance is at least 500 meters, but not unrestricted, the EDSS step is determined only by the FS scores and could be anything above or equal to EDSS 2. (In this case the pyramid or cerebral FS must be ≥ 2 to reflect the "restriction" of ambulation).

Unrestricted means the patient is able to walk a distance that is regarded as normal, compared with healthy individuals of similar age.

An EDSS step from 0 up to 1.5 requires an "unrestricted" ambulation. If the walking distance is at least 500 meters but restricted, the EDSS step must be ≥ 2 . If the walking distance is < 500 meters, the EDSS step must be ≥ 4 , depending on the ranges provided in part 10 of this manual (> 100, > 200, > 300).

Observe the patient walking, unassisted for a minimum distance of 500 meters and measure the time needed, if possible. If the patient walks with assistance, observe the patient walking with the assistive device or help by another person for a minimum distance of 150 meters, if possible.

If a patient walks without assistance and the walking range determines the EDSS step, please note that the definitions mark the lower limit for each step. For example, if a patient is able to walk 280 meters without aid or rest, the EDSS step is still 5.0. An EDSS step of 4.5 is defined by an unassisted walking distance of ≥ 300 meters (but < 500 meters).

The definitions of EDSS steps 6.0 and 6.5 include both a description of the type of assistance required when walking and the walking range. In general, the type of assistance required (unilateral vs. bilateral) overrides the walking range when determining the EDSS step.

HOWEVER, THE FOLLOWING EXCEPTIONS APPLY:

1. If a patient is able to walk considerably longer than 100 meters (> 120 meters) with two sticks, crutches or braces, the EDSS step is 6.0.
2. If a patient needs two sticks, crutches or braces to walk between 10 and 120 meters, the EDSS step is 6.5.
3. If a patient is able to walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.0.
4. If a patient cannot walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.5.

NOTE

1. Assistance by another person (as opposed to one stick, crutch or brace) is equivalent to bilateral assistance.
2. The use of an ankle foot orthotic device, without any other type of assistive device, is not considered unilateral assistance.

9. EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

DEFINITIONS/ GENERAL COMMENTS ABOUT SCORING THE EDSS STEP

- EDSS steps below 4 refer to patients who are fully ambulatory (able to walk ≥ 500 meters). The precise step is defined by the Functional System (FS) scores.
- EDSS steps between 4.0 and 5.0 are defined by both the FS scores and the walking range. In general, the more severe parameter determines the EDSS step.
- EDSS steps 5.5 to 8.0 are exclusively defined by the ability to ambulate and type of assistance required, or the ability to use a wheelchair.
- From steps 0 to 4, the EDSS should not change by 1.0 step, unless there is a similar change in a FS score by 1 grade.
- The EDSS step should not be lower than the score of any individual FS, with the exception of the Visual and Bowel/Bladder FS.

NOTE

A Cerebral FS score of 1 due to depression and/or aphasia alone does not affect the EDSS step. However, a Cerebral FS score of 1 due to mild fatigue and/or signs only depresses in mitigation contributes to the determination of the EDSS step.

When obtaining the EDSS step, the Visual FS and Bowel and Bladder FS scores are converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Visual FS Score	4	3	3	2	2	1
Bowel and Bladder FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Bowel and Bladder FS Score	5	4	3	3	2	1

Please enter both the actual and converted scores.

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

- normal neurological exam (all FS grade 0)
- no disability; minimal signs in one FS (low FS grade 1)
- no disability; minimal signs in more than one FS (more than one FS grade 1)
- minimal disability in one FS (low FS grade 2, others 0 or 1)
- minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1)
- moderate disability in one FS (low FS grade 3, others 0 or 1) though fully ambulatory; or mild disability in two or four FS (three/four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory
- fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one FS grade 3) and mild disability in one or two FS (one/two FS grade 2) and others 0 or 1; or fully ambulatory with two FS grade 3 (others 0 or 1); or fully ambulatory with five FS grade 2 (others 0 or 1)
- ambulatory without aid or rest for ≥ 500 meters; up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous signs
- ambulatory without aid or rest for ≥ 300 meters; up and about most of the day; characterized by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 and combination of lesser grades exceeding limits of previous signs
- ambulatory without aid or rest for ≥ 200 meters; usual FS equivalents include at least one FS grade 5, or combinations of lesser grades totaling exceeding specifications for step 4.5)
- ambulatory without aid or rest ≥ 100 meters; unilateral assistance (cane or crutch) required to walk at least 100 meters with or without resting; see chapter 8 (Ambulation)
- constant bilateral assistance (canes or crutches) required to walk at least 20 meters without resting; see chapter 8 (Ambulation)
- unable to walk 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair, wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day
- unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need some help in transferring and in wearing self
- essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
- essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions
- helpless bed patient; can communicate and eat
- totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or swallow
- death due to MS

PROBING 3-SENTS

Using this form, you will be able to identify the main idea and supporting details of a text and to analyze the text's structure.

STUDENT INFORMATION

NAME: _____

DATE: _____

CLASS: _____

TEACHER: _____

SCORES

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

1. IDENTIFY THE MAIN IDEA

Read the text and identify the main idea. Write the main idea in the box below.

2. IDENTIFY THE SUPPORTING DETAILS

Read the text and identify the supporting details. Write the supporting details in the box below.

3. ANALYZE THE TEXT'S STRUCTURE

Read the text and identify the text's structure. Write the text's structure in the box below.

4. EVALUATE THE TEXT'S QUALITY

Read the text and evaluate the text's quality. Write the text's quality in the box below.

5. EVALUATE THE TEXT'S QUALITY

Read the text and evaluate the text's quality. Write the text's quality in the box below.

6. ANALYZE THE TEXT'S STRUCTURE

Read the text and identify the text's structure. Write the text's structure in the box below.

7. IDENTIFY THE MAIN IDEA

Read the text and identify the main idea. Write the main idea in the box below.

8. IDENTIFY THE SUPPORTING DETAILS

Read the text and identify the supporting details. Write the supporting details in the box below.

9. ANALYZE THE TEXT'S STRUCTURE

Read the text and identify the text's structure. Write the text's structure in the box below.

© 2015 Pearson Education, Inc. or its affiliate(s). All rights reserved. This document is intended for personal use only. All other rights reserved. No part of this document may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without the prior written permission of Pearson Education, Inc. or its affiliate(s).

neurostatus.net

Independent Internet Platform for training and certification of physicians participating in projects that use a standardized, quantified neurological examination and Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

neurostatus training

Interactive Training DVD-ROM for a standardized, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

neurostatus e-test

Interactive Test and Certification Tool for a standardized, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

neurostatus forum

Forum for a standardized, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

www.neurostatus.net

SPECIMEN

10. BIOGRAFIJA AUTORA

Kostić, Radoslava, Jelena, rođena je 18.05.1978.godine u Surdulici, opština Surdulica, u Republici Srbiji. Osnovnu školu i Prvu kragujevačku gimnaziju završila je u Kragujevcu kao nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu upisala je 1997.godine, a diplomirala 2003.godine sa prosečnom ocenom 9,63. Redovan doktorski staž u trajanju od godinu dana odradila je u periodu 2003-2004.godine u Kragujevcu. Upisala je poslediplomske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2003/04.godine odsek neurologije. Magistarsku tezu iz oblasti neurologije vezano za oblast multiple skleroze i imunski posredovane bolesti centralnog nervnog sistema, odbranila je 30. maja 2007.godine sa odličnim uspehom. Doktorsku tezu iz oblasti neurologije pod nazivom „Analiza kliničkog toka i progresije multiple skleroze: rezultati studije petogodišnjeg praćenja bolesnika u Srbiji“ odobrena je 4.decembra 2008.godine. Komisija u sastavu Prof. dr Vladimir Kostić, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, prof. dr Slobodan Apostolski, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, i doc dr Gordana Tončev, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu je odobrila izradu doktorske teze.

Kandidatkinja je radila na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu kao istraživač saradnik na projektima Ministarstva za nauku od 2006 do decembra 2007.godine, od kada je zaposlena na neodređeno vreme u Centru za radiologiju i MR,

odsek na Institutu za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije. Specijalizaciju iz radiologije je pohađala u periodu od oktobra 2008 do aprila 2012.godine kada je položila specijalistički ispit iz radiologije i od tada radi na poslovima radiologa u Urgentnom centru iz oblasti neuroradiologije i muskuloskeletnog sistema.

Dr Jelena Kostić objavila je više stručnih radova iz oblasti neurologije i radiologije. Naučno-istraživačkim radom se bavi od četvrte godine fakulteta i dalje. Dobitnik je brojnih nagrada i stipendija Ministarstva za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka i Ministarstva za nauku i sport.

Beograd, 04.10.2013.

dr Jelena Kostić

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Косић Јелена

број уписа 03-NE-7

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Анализа квалитета вода и професије мрежних енергетика: резултати студије експерименталног грађевинарства у Србији.

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 04.10.2013

Косић Јелена

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Јелена Косовић

Број уписа DS-NE-F

Студијски програм неурологија

Наслов рада Анализа квалитета рада и професионе квалификације студената интердисциплинарне магистарске мастерске праксе "Безбедност у Србији"

Ментор Проф. др Јелена Брадић

Потписани Косовић Јелена

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 04.10.2013

Косовић Јелена

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Анализа имитационог понашања професије музичких електричних инсталерских радника у Србији
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 04.10.2013

Косић Јелена