

# Zdravlje mozga

Kod multiple skleroze vreme je važno

Gavin Giovannoni  
Helmut Butzkueven  
Suhayl Dhib-Jalbut  
Jeremy Hobart  
Gisela Kobelt  
George Pepper  
Maria Pia Sormani  
Christoph Thalheim  
Anthony Traboulsee  
Timothy Vollmer



Priprema ovog izveštaja i njegove preporuke finansirani su iz obrazovnog granta kompanije Hoffmann-La Roche koja nije imala uticaja na sadržaj.



# Zdravlje mozga

## Kod multiple skleroze vreme je važno

Ove organizacije su podržale preporuke navedene u ovom izveštaju.



# Zahvalnice

Priprema ovog izveštaja i njegovih preporuka finansirana je iz obrazovnog granta kompanije F. Hoffmann-La Roche, koja nije imala uticaja na sadržaj.

Podršku nezavisnom pisanju i uređivanju ove publikacije obezbedila je kompanija Oxford PharmaGenesis Ltd. UK, što je takođe finansirano iz obrazovnog granta kompanije F. Hoffmann-La Roche.

Objavljivanje ovog izveštaja, njegovih preporuka i pratećih materijala finansirano je iz grantova kompanija AbbVie, Actelion Pharmaceuticals, Celgene i Sanofi Genzyme, kao i obrazovnih grantova koje su obezbedile kompanije Biogen, F. Hoffmann-La Roche, Merck KGaA i Novartis, a niko od njih nije uticao na sadržaj.

Prevod srpske verzije Zdravlja mozga je delom finansirao Roche DOO Srbija, a verifikovala agencija za prevodilačke usluge 3V.

Prevod Vesna Kostić.

Stručna recenzija Prof. dr Jelena Drulović.

Ova publikacija dostupna je i na internetu na adresi [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)

ISBN 978-1-903539-13-2

© 2015 Oxford PharmaGenesis Ltd  
Ponovo štampano 2017.

Mišljenja objavljena u ovoj publikaciji ne moraju nužno biti identična mišljenjima sponzora ili izdavača.

Sva prava zadržana. Izuzev tamo gde je to dozvoljeno po merodavnim zakonima o zaštiti autorskih prava, nijedan deo ove publikacije ne sme se reprodukovati, čuvati u sistemu za pretraživanje, ili prenositi u bilo kom obliku ili na bilo koji način, električnim, mehaničkim putem, fotokopiranjem, snimanjem ili na drugi način bez prethodne pismene dozvole vlasnika autorskog prava. Bilo koje neovlašćeno delo u vezi sa ovom publikacijom može da dovede do pokretanja građanske parnice ili krivične tužbe.

# Autori

## Autori teksta

**Profesor Gavin Giovannoni (Šef katedre)**

Queen Mary University London, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, UK

**Profesor Helmut Butzkueven**

Melbourne Brain Centre, Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia

**Profesor Suhayl Dhib-Jalbut**

Department of Neurology, RUTGERS Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA

**Profesor Jeremy Hobart**

Plymouth University Peninsula Schools of Medicine and Dentistry, Plymouth, UK

**Dr Profesor Gisela Kobelt**

European Health Economics, Mulhouse, France

**Mr George Pepper**

Shift. ms, Leeds, UK

**Dr Maria Pia Sormani**

Biostatistics Unit, University of Genoa, Genoa, Italy

**Mr Christoph Thalheim**

Patient Advocate in Multiple Sclerosis, Brussels, Belgium

**Profesor Anthony Traboulsee**

Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

**Profesor Timothy Vollmer**

Department of Neurology, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

## Radna grupa

**Profesor Maria Pia Amato**

Department of Neurology, University of Florence, Florence, Italy

**Ms Amy Bowen**

Multiple Sclerosis Trust, Letchworth Garden City, UK

**Profesor William Carroll**

Centre for Neuromuscular and Neurological Disorders, Western Australian Neuroscience Research Institute, University of Western Australia, Perth, WA, Australia

**Profesor Giancarlo Comi**

Department of Neurology and Institute of Experimental Neurology, Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

**Ms Kathleen Costello**

Vice President, Healthcare Access, National Multiple Sclerosis Society, USA

**Ms June Halper**

Consortium of Multiple Sclerosis Centers/International Organization of Multiple Sclerosis Nurses, Hackensack, NJ, USA

**Profesor Eva Havrdová**

Department of Neurology, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

**Profesor Bengt Jönsson**

Department of Economics, Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

**Profesor Ludwig Kappos**

Departments of Neurology and Biomedicine, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

**Profesor Dawn Langdon**

Department of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, UK

**Profesor Xavier Montalban**

Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

**Profesor Fredrik Piehl**

Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Solna, Sweden

**Mr Nick Rijke**

Multiple Sclerosis Society, London, UK

**Profesor Maria Trojano**

Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari, Bari, Italy

# SADRŽAJ

<b>Ko je sve podržao ovaj izveštaj</b> . . . . .	<b>6</b>
<b>Predgovor</b> . . . . .	<b>7</b>
<b>Sažetak</b> . . . . .	<b>9</b>
<b>Preporuke: pregled</b> . . . . .	<b>11</b>
<b>1. Podići nivo svesti o globalnom teretu koji predstavlja multipla skleroza</b> . . . . .	<b>14</b>
Multipla skleroza pogađa mlade ljude širom sveta . . . . .	14
Multipla skleroza je progresivna i ireverzibilna . . . . .	14
Multipla skleroza utiče na sve aspekte života . . . . .	18
Kako bolest napreduje, troškovi za multiplu sklerozu drastično rastu . . . . .	22
<b>2. Ubrzati upućivanje i postavljanje dijagnoze</b> . . . . .	<b>24</b>
Vreme je presudno za očuvanje zapremine mozga i fizičkih funkcija . . . . .	24
Nužno je rano upućivanje neurologu . . . . .	24
Česta su kašnjenja u putevima upućivanja . . . . .	27
Dokazi dobijeni magnetnom rezonancom pomažu u ranom postavljanju dijagnoze . . . . .	27
Preporuke . . . . .	29
<b>3. Intervenirati rano kako bi se očuvalo maksimalno moguće zdravlje mozga tokom života</b> . . . . .	<b>30</b>
Intervencija treba da ima za cilj da se očuvaju maksimalno moguće zdravlje mozga i fizičko funkcionisanje . . . . .	30
Brojni dokazi podržavaju ranu intervenciju primenom DMT . . . . .	31
Terapija koja modifikuje bolest se često započinje kasnije, kada je izbor ograničen . . . . .	33
Kako se terapija započinje u kliničkoj praksi? . . . . .	35
Izbor terapije bi trebalo da bude zajednička odluka informisanih osoba . . . . .	35
Preporuke . . . . .	38
<b>4. Praćenje aktivnosti bolesti i lečenje do cilja</b> . . . . .	<b>39</b>
Praćenje (monitoring) aktivnosti bolesti omogućuje individualizovano lečenje . . . . .	39
Potrebno je da se prate klinički i subklinički indikatori aktivnosti bolesti . . . . .	41
Redovni monitoring daje jaku osnovu za kliničko odlučivanje . . . . .	44
Preporuke . . . . .	45
<b>5. Reagovati brzo na svaki dokaz o aktivnosti bolesti</b> . . . . .	<b>46</b>
Rano otkrivanje suboptimalnog odgovora na terapiju je od ključnog značaja . . . . .	46
Manifestna aktivnost bolesti treba da dovede u pitanje terapijsku strategiju . . . . .	47
Šta se dešava u tekućoj kliničkoj praksi . . . . .	47
Izbor terapije treba da bude odluka zasnovana na dokazima . . . . .	48
Preporuke . . . . .	50
<b>6. Koristiti sveobuhvatni ekonomski pristup kako bi se procenila ekonomičnost terapije</b> . . . . .	<b>51</b>
U ekonomske procene treba uključiti sve koristi i sve troškove . . . . .	51
Potrebno je poboljšati pristup terapijama koje modifikuju bolest . . . . .	52
Nastaviti proučavanja alternativnih modela finansiranja . . . . .	53
Podaci iz svakodnevne lekarske prakse treba da usmeravaju regulatorne odluke i odluke o finansiranju . . . . .	54
Preporuke . . . . .	55
<b>Prilog 1. Dokazi podržavaju korist od ranog lečenja</b> . . . . .	<b>57</b>
<b>Prilog 2. Relapsi, lezije i atrofija mozga ukazuju na aktivnost bolesti</b> . . . . .	<b>61</b>
<b>Prilog 3. Sve veći broj dokaza podržava upotrebu odgovarajuće novije terapije</b> . . . . .	<b>64</b>
<b>Literatura</b> . . . . .	<b>66</b>
<b>Izvori</b> . . . . .	<b>77</b>
<b>Rečnik pojmova</b> . . . . .	<b>79</b>
<b>Skraćenice</b> . . . . .	<b>83</b>

# Ko je sve podržao ovaj izveštaj

Do 22. avgusta 2018. sledeće organizacije su podržale celokupni izveštaj. Oni koji su ga podržali posle ovog datuma su navedeni na adresi [www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)

- Projekat za ubrzano lečenje multiple skleroze (Accelerated Cure Project for Multiple Sclerosis)
- Američki odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (ACTRIMS)
- Američko udruženje medicinskih sestara koje rade u neuronaukama (American Association of Neuroscience Nurses)
- Udruženje neurologa Australije i Novog Zelanda (Australian and New Zealand Association of Neurologists)
- Brazilski odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (BCTRIMS)
- Konzorcijum centara za multiplu sklerozu (Consortium of Multiple Sclerosis Centers)
- Češko društvo za multiplu sklerozu (ROSKA)
- Evropski odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (ECTRIMS)
- Evropski savet za mozak (European Brain Council)
- Evropska platforma za multiplu sklerozu (European Multiple Sclerosis Platform)
- Frankofonsko udruženje za multiplu sklerozu (Societe Francophone de la Sclerose en Plaques)
- Nemačko društvo za multiplu sklerozu (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverbände, V.)
- Međunarodno udruženje za kogniciju u multiploj sklerozi (International Multiple Sclerosis Cognition Society)
- Međunarodna organizacija medicinskih sestara u multiploj sklerozi (International Organization of Multiple Sclerosis Nurses)
- Međunarodno društvo za neuromunologiju (International Society of Neuroimmunology)
- Italijansko udruženje za multiplu sklerozu (Associazione Italiana Sclerosi Multipla)
- Japansko društvo za multiplu sklerozu (Japan Multiple Sclerosis Society)
- Latino-američki odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (LACTRIMS)
- Odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze na Srednjem Istoku i u Severnoj Africi MENACTRIMS
- Meksički odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (MexCTRIMS)
- MS Nurses Australia Inc
- Američka asocijacija za multiplu sklerozu (Multiple Sclerosis Association of America)
- Kenijska asocijacija za multiplu sklerozu (Multiple Sclerosis Association of Kenya)
- Australijska asocijacija za multiplu sklerozu (Multiple Sclerosis Australia)
- Koalicija za multiplu sklerozu (Multiple Sclerosis Coalition)
- Fondacija za multiplu sklerozu (SAD I Portoriko)
- Međunarodna federacija za multiplu sklerozu (Multiple Sclerosis International Federation)
- Irsko udruženje za MS (Multiple Sclerosis Ireland)
- Australijsko društvo za istraživanja u multiploj sklerozi (Multiple Sclerosis Research Australia)
- Britansko društvo za MS
- Malezijsko društvo za MS
- Kanadsko društvo za MS
- Grčko društvo za MS
- Novozelandsko društvo za MS
- Špansko društvo za MS (Esclerosis Multiple Espana)
- Trust za MS (Velika Britanija)
- Holandska nacionalna fondacija za MS (Nationaal MS Fonds)
- Nacionalno društvo za MS (SAD)
- Novozelandski trust za istraživanja MS (New Zealand MS Research Trust)
- Norveška federacija za multiplu sklerozu (Multipel Sklerose Forbundet)
- Pan-azijski odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (PACTRIMS)
- Poljsko društvo za MS (Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego)
- Evropska mreža za rehabilitaciju u multiploj sklerozi (RIMS)
- Ruski odbor za terapiju i istraživanja multiple skleroze (RUCTRIMS)
- Shift.ms
- Švedska neurološka asocijacija (Neuroforbundet)
- Britansko udruženje medicinskih sestara specijalizovanih za multiplu sklerozu (UK Multiple Sclerosis Specialist Nurse Association)
- Ujedinjene asocijacije za kičmu
- Fondacija za rad (The Work Foundation, UK)
- Britansko udruženje medicinskih sestara specijalizovanih za multiplu sklerozu (UK Multiple Sclerosis Specialist Nurse Association)
- Ujedinjene asocijacije za kičmu
- Fondacija za rad (The Work Foundation, UK)



# Predgovor

**Ovaj izveštaj predstavlja ekspertski stav baziran na dokazima i služi za izvođenje preporuka za postupanje sa ciljem da se unaprede ishodi za ljude sa multiplom sklerozom (MS). On sažima dokaze i nedvosmislene nalaze izvedene iz strukturisanih rasprava svetske grupe autora, u koju su bili uključeni kliničari, istraživači, specijalizovane medicinske sestre, zdravstveni ekonomisti i predstavnici grupa pacijenata, svi sa iskustvom i stručnošću na polju multiple skleroze. Rezimirajući raspoložive podatke, ovaj izveštaj:**

- Pokazuje uticaj multiple skleroze na pojedince i ekonomske aspekte (**Odeljak 1**)
- Ispituje razloge odlaganja postavljanja dijagnoze (**Odeljak 2**)
- Predstavlja izvor dokaza za terapijsku strategiju koja ima za cilj da održava najbolje moguće zdravlje mozga tokom života pomoću urgentnijeg pristupa lečenju, što uključuje:
  - ranu intervenciju terapijama za koje je najverovatnije da će doneti optimalnu korist i bezbednost za svakog čoveka sa multiplom sklerozom, uz individualno prilagođavanje (**Odeljak 3**)
  - redovni monitoring aktivnosti bolesti i parametara bezbednosti (**Odeljak 4**)
  - promenu terapije na osnovu dokaza o aktivnosti bolesti (**Odeljak 5**)
- Usmerava kako da se unapredi pristup terapiji da bi se obezbedilo optimalno okruženje za ovu terapijsku strategiju (**Odeljak 6**).

**Naša je vizija da se ovaj izveštaj i njegove preporuke koriste široko od strane onih koji su opredeljeni za stvaranje bolje budućnosti za ljude sa multiplom sklerozom i njihove porodice.** Zdravstveni radnici, grupe pacijenata, zdravstveni organi vlasti, ljudi koji procenjuju zdravstvene tehnologije, kompanije za osiguranje, platioci, regulatorni organi vlasti, državne agencije, farmaceutske kompanije i drugi relevantni akteri koji utiču na kvalitet zdravstvene zaštite mogu da utiču na ove ishode; svi imaju obavezu da teže najboljem mogućem standardu nege i lečenja.

## Reč o jeziku

Ovaj izveštaj namenjen je širokom spektru ljudi i napisan je jezikom za koji se nadamo da će svi čitaoci moći lako da razumeju. Na kraju dokumenta dat je i rečnik pojmova koji su možda nepoznati.

U ovom izveštaju, izraz **utvrđene DMT** odnosi se na terapije koje modifikuju bolest odobrene za relapsne forme multiple skleroze tokom devedesetih godina prošlog veka, kao i na reformulacije i generičke verzije ovih supstanci.

U ovom izveštaju, izraz **novije DMT** odnosi se na terapije koje modifikuju bolest odobrene za relapsne forme multiple skleroze posle devedesetih godina koje imaju drugačiji mehanizam dejstva od utvrđenih. Za neke novije DMT postoji baza dokaza koja potvrđuje njihovu superiornu efektivnost u odnosu na utvrđene DMT, što može da se zasniva na komparativnim kliničkim studijama, ili dokazima iz svakodnevne kliničke prakse.



# Sažetak

**Multipla skleroza (MS) je neizlečiva hronična bolest kod koje imuni sistem samog pacijenta uništava tkiva u mozgu i kičmenoj moždini.** Ona je vodeći uzročnik netraumatske onesposobljenosti među mlađim i sredovečnim osobama u mnogim razvijenim zemljama, i pogađa 2.3 miliona ljudi širom sveta.<sup>a</sup> Iako nema leka za MS, postoje terapije koje mogu da izmene tok bolesti smanjivanjem aktivnosti bolesti i usporavanjem akumulacije onesposobljenosti. Ovaj izveštaj preporučuje posebne aktivnosti koje imaju za cilj da se obezbedi najbolji mogući ishod za svakog pacijenta sa MS.

**Potrebno je da se široko prihvati i hitno usvoji terapijska strategija koja nudi najbolje šanse da se očuva tkivo mozga i kičmene moždine u ranom toku bolesti.** Čak i u ranom stadijumu MS, kognicija, emocionalno blagostanje, kvalitet života, svakodnevne aktivnosti i sposobnost za rad, mogu značajno da budu pod uticajem oštećenja koje se javlja u mozgu i kičmenoj moždini. Kako bolest napreduje, veći stepen onesposobljenosti – kao što je otežano hodanje – nameće teško opterećenje ljudima sa MS i njihovim porodicama. Dovodi i do značajnih ekonomskih gubitaka po društvo zbog smanjene radne sposobnosti.

**Značajno kašnjenje obično nastaje pre nego što osoba sa simptomima koji ukazuju na MS uopšte dođe do neurologa radi postavljanja dijagnoze i primene terapije.** Ovo je i dalje tako uprkos činjenici da se sada dijagnoza postavlja 10 puta brže nego osamdesetih godina prošlog veka<sup>b</sup>, a postoje i obimni dokazi da je rana terapija efikasnija od kasne. Neophodne su kampanje za podizanje nivoa svesti o MS u opštoj populaciji i među kliničarima koji pišu upute, jer ti uputi imaju potencijal za poboljšanje ishoda budući da omogućavaju brže postavljanje dijagnoze. Potrebne su i inicijative da se poboljša pristup specijalistima za MS, a potrebne su i specijalizovane dijagnostičke procedure.

**Rana intervencija je presudna.** Odgovarajuće intervencije u načinu života, terapija koja može da smanji aktivnost bolesti i razmatranje brzog prelaska na drugu terapiju ako monitoring otkrije suboptimalni odgovor predstavljaju ključne elemente ove strategije. Uključivanje ljudi sa MS u proaktivno odlučivanje i kontrolu njihove bolesti takođe je ključ za uspešnu kontrolu MS. Zdravstveni radnici treba da podstaknu one o kojima brinu da preuzmu svoju ulogu u informisanom zajedničkom odlučivanju o lečenju i da prihvate način života koji pogoduje zdravlju mozga.

**Redovno praćenje (monitoring) aktivnosti bolesti i formalno beleženje ovih informacija predstavljaju temelj strategije koju preporučuju ovi autori.** Rezultati kliničkih pregleda i snimci mozga omogućiće personalizovano lečenje za svaku osobu sa MS i obezbediće dugoročne dokaze iz svakodnevne kliničke prakse koje će moći da koriste regulatorna tela, lica koja procenjuju zdravstvene tehnologije, oni koji plaćaju i kliničari za procenu terapijskih strategija.

**Ponuda širokog spektra terapija koje mogu da smanje aktivnost bolesti poboljšava šanse da se nađe najbolja opcija za svaku osobu sa MS.** Broj efikasnih terapija raste i nudi sve veći spektar terapija prilagođenih individualnim potrebama. Međutim, u mnogim regulatornim nadležnostima pristup terapijama je ograničen uslovima pod kojima je lek odobren, smernicama za prepisivanje ili odlukama o stavljanju na pozitivnu listu. Ovo po pravilu kaska za najnovijim podacima iz kliničkih ispitivanja i dokazima iz svakodnevne kliničke prakse. Mi zbog toga pozivamo regulatorna tela, zdravstvene organe vlasti, kompanije za osiguranje, ljude koji procenjuju zdravstvene tehnologije i one koji plaćaju da poboljšaju pristup terapijama, da bi se personalizovano lečenje moglo optimizovati. Mi preporučujemo i da, kada se sprovodi ekonomska procena, relevantna tela uzmu u obzir sve troškove koje snose svi akteri i da podstaknu nastavak istraživanja, razvoj i upotrebu ekonomičnih terapijskih strategija i alternativne modele finansiranja.

**Potrebne su veće promene javnih politika da se najnovija dostignuća u dijagnostici i terapiji MS prevedu u poboljšane ishode.** Omogućavanje i promocija šireg usvajanja terapijske strategije za MS koja se preporučuje u ovom izveštaju ima potencijal da svede aktivnost bolesti na najmanju meru i obezbedi najbolje moguće zdravlje mozga tokom života za sve obolele od ove bolesti. Vreme je da se zaista učini ozbiljan korak napred u životima ljudi sa MS i njihovih porodica – kao i da se izbegnu mnogi ekonomski i lični troškovi koji su posledica nepotrebne i nepovratne onesposobljenosti.

- a. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Može se preuzeti sa adrese: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (pristup 19. januara 2015.).
- b. Marrie RA, Cutter G, Tyry T *et al.* Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1066–70.

# Preporuke: pregled

Multipla skleroza ima značajan uticaj na ličnost, društvo i privredu. Bolji ishodi za ljude sa MS-om i one koji o njima brinu mogu da se postignu ako organizacije primene sledeća tri skupa preporuka.

## 1. Da se kašnjenje u postavljanju dijagnoze i otpočinjanju terapije svede na najmanju moguću meru kako ne bi dovelo po ireverzibilne progresije onesposobljenosti.

<p>■ <b>Da se edukuje opšta javnost da je u slučaju pojave ranih simptoma MS, neophodno brzo reagovati i posetiti lekara.</b> Informativne kampanje koje naglašavaju tipične početne simptome, negativni uticaj odlaganja terapije i lične kao i troškove po društvo, su takođe poželjne.</p>	Nacionalna tela Grupe pacijenata
<p>■ <b>Da se edukuju porodice i lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o važnosti brzog upućivanja neurologu svih ljudi kod kojih se sumnja na MS,</b> a potom da se ubrza i upućivanje specijalističkoj klinici, a sve u cilju bržeg postavljanja dijagnoze i započinjanja terapije.</p>	Nacionalna tela Stručna tela Pružaoци zdravstvene zaštite
<p>■ <b>Da se preporuča da opšti neurolozi upućuju ljude kod kojih sumnjaju na ovu bolest neurolozima specijalizovanim za MS.</b></p>	Nacionalna tela Stručna tela Pružaoци zdravstvene zaštite
<p>■ <b>Da se unapredi pristup specijalističkom lečenju za MS:</b> da dijagnostičke procedure i postupci praćenja (monitoring) budu šire dostupni, da se poveća broj zdravstvenih radnika specijalizovanih za zbrinjavanje MS, i da se obezbedi da ti specijalisti brzo pružaju dijagnostičke i prateće usluge ljudima kod kojih se sumnja na MS i onima kod kojih je ova bolest tek dijagnostikovana.</p>	Nacionalna tela Pružaoци zdravstvene zaštite Agencije za nadoknadu troškova
<p>■ <b>Da se usvoje najnoviji prihvaćeni dijagnostički kriterijumi,</b> da bi se MS dijagnostikovala najranije moguće.</p>	Nacionalna i internacionalna tela Pružaoци zdravstvene zaštite
<p>■ <b>Da se usklade smernice za propisivanje lekova sa najnovijim prihvaćenim dijagnostičkim kriterijumima</b> da bi ljudi sa MS dobili priliku da započnu lečenje i prime podršku bez odlaganja, čim se dijagnoza potvrdi.</p>	Nacionalna tela Pružaoци zdravstvene zaštite

Nacionalna tela mogu da uključe odeljenja državne uprave ili privatne organizacije, zavisno od toga o kojoj se zemlji radi.

## 2. Da se postave ciljevi terapije i kontinuiranog zbrinjavanja koji teže najboljem mogućem ishodu za svaku osobu sa MS.

<p>■ <b>Da se obezbedi da zdravstveni radnici specijalizovani za MS mogu da odvoje vreme i edukuju ljude sa MS o strategijama za kontrolu njihove bolesti.</b> Naglasiti značaj načina života koji 'pogoduje zdravlju mozga', kao i koristi od rane terapije lekovima koji mogu da modifikuju tok bolesti, verovatne posledice neodgovarajuće suboptimalne terapije, kao i cilj da se aktivnost bolesti svede na najmanju meru a istovremeno bezbednost optimizuje.</p>	<p>Nacionalna tela Stručna tela Pružaoци zdravstvene zaštite</p>
<p>■ <b>Da se primeni proces zajedničkog odlučivanja</b> koji podrazumeva dijalog između ljudi sa MS i zdravstvenih radnika. Informisana, proaktivna saradnja između ljudi sa MS i tima zdravstvenih radnika koji ih leči predstavlja temelj za uspešnu kontrolu ove bolesti.</p>	<p>Nacionalna tela Stručna tela Pružaoци zdravstvene zaštite</p>
<p>■ <b>Da celokupni spektar lekova koji modifikuju bolest bude na raspolaganju</b> ljudima sa aktivnim relapsnim formama MS, bez obzira na njihovu istoriju prethodnog lečenja, da se ubrza usvajanje najprimerenije terapijske strategije koja optimizuje efikasnost i bezbednost za svakog pojedinca.</p>	<p>Regulatorni organi vlasti Pružaoци zdravstvene zaštite Ljudi koji procenjuju zdravstvene tehnologije Agencije za nadoknadu troškova</p>
<p>■ <b>Uključiti dokaze dobijene monitoringom tokom redovnih kliničkih procena i planiranih/neplaniranih snimanja mozga magnetnom rezonancom (MR) u definisanje aktivnosti bolesti ili suboptimalnog odgovora,</b> kako bi se omogućila brza identifikacija neuspeha terapije i podstakla odluka.</p>	<p>Pružaoци zdravstvene zaštite Regulatorni organi vlasti</p>
<p>■ <b>Da se obezbedi da zdravstveni radnici specijalizovani za MS mogu da odvoje vreme</b> i prate aktivnost bolesti kod ljudi sa MS.</p>	<p>Nacionalna tela Pružaoци zdravstvene zaštite</p>
<p>■ <b>Da se dogovore i primene standardizovane tehnike prikupljanja podataka, protokoli i skupovi podataka</b> na nacionalnom i internacionalnom nivou, kako bi se pratili klinički i subklinički događaji u rutinskoj praksi. <b>Da se sve ovo uključi u alate kliničkog zbrinjavanja</b> kako bi se olakšala individualizovana praksa.</p>	<p>Nacionalna i internacionalna tela Pružaoци zdravstvene zaštite Upravnici registara i baza podataka</p>
<p>■ <b>Da se kontinuirano sprovodi terapija lekovima koji modifikuju bolest</b> sve dok postoji rizik od zapaljenske aktivnosti bolesti zbog neuzimanja terapije; u slučaju suboptimalnog odgovora mora se brzo doneti odluka o tome da li da se terapija menja ili ne.</p>	<p>Pružaoци zdravstvene zaštite Agencije za nadoknadu troškova</p>
<p>■ <b>Tražiti regulatorno odobrenje i odobrenje ljudi koji procenjuju zdravstvene tehnologije</b> da se ove preporuke primene.</p>	<p>Farmaceutske kompanije Stručna tela Grupe pacijenata Svi drugi akteri</p>

Nacionalna tela mogu da uključe odeljenja državne uprave ili privatne organizacije, zavisno od toga o kojoj se zemlji radi.

### 3. Da se konsultuju najveće baze dokaza i da se generišu dodatni dokazi kako bi se donosile ispravne odluke o terapiji i strategijama zbrinjavanja MS-a.

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Da se sprovedu ekonomske procene terapija i drugih zdravstvenih intervencija sa socijalne tačke gledišta,</b> uzimajući u obzir zdravstvene koristi i troškove za sve aktere, kako bi se unapredila procena odnosa cene i efikasnosti.</li> </ul>  | <p>Ljudi koji procenjuju zdravstvene tehnologije</p> <p>Agencije za nadoknadu troškova</p> <p>Grupe pacijenata</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Da se podstakne kontinuitet ispitivanja, razvoja i primene ekonomski isplativih terapijskih strategija,</b> pristupa koji smanjuju troškove tretmana MS i alternativnih modela finansiranja, kako bi se unapredila dostupnost lečenja.</li> </ul>  | <p>Regulatorni organi vlasti</p> <p>Pružaoци zdravstvene zaštite</p> <p>Ljudi koji procenjuju zdravstvene tehnologije</p> <p>Agencije za nadoknadu troškova</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Da se dogovore i primene standardizovane tehnike prikupljanja podataka, protokola i baza podataka</b> na nacionalnom i internacionalnom nivou, da se prate klinički i subklinički događaji u rutinskoj praksi. <b>Da se sve ovo uključi u</b> nacionalne i internacionalne registre i baze podataka za MS da bi se iz toga izveli dokazi na osnovu svakodnevne kliničke prakse o dugoročnoj efikasnosti i bezbednosti terapijskih strategija; te dokaze bi mogli da koriste regulatorna tela i oni koji plaćaju, a pomogli bi da se uoči i definiše razlika između različitih praksi.</li> </ul> | <p>Nacionalna i internacionalna tela</p> <p>Pružaoци zdravstvene zaštite</p> <p>Upravnici registara i baza podataka</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Da se obezbedi pristup registrima i bazama podataka o MS</b> za sve one koji sprovode procene zdravstvenih tehnologija i ekonomske procene.</li> </ul>   | <p>Nacionalna i internacionalna tela</p> <p>Pružaoци zdravstvene zaštite</p> <p>Upravnici registara i baza podataka</p>   |

# 1. Podići nivo svesti o globalnom teretu koji predstavlja multipla skleroza

## Ključne tačke

- Kod multiple skleroze (MS) imuni sistem samog organizma uništava tkiva mozga, kičmene moždine i očnog nerva, što često dovodi do fizičke onesposobljenosti i kognitivnog propadanja.
- MS tipično pogađa mlade ljude u najboljim godinama života. Za mnoge, napadi simptoma (relapsi), progresija onesposobljenosti, zamor i kognitivno propadanje značajno smanjuju kvalitet života i sposobnost za rad ili učenje.
- Kako se onesposobljenost pogoršava, lični i ekonomski troškovi drastično rastu. Najveći deo ovog tereta pada na same ljude sa MS i članove njihovih porodica, od kojih mnogi postaju doživotni negovatelji.
- Rana i odgovarajuća terapija može značajno da smanji aktivnost bolesti i nagomilavanje onesposobljenosti, ali za sada se MS ne može izlečiti.

## Multipla skleroza pogađa mlade ljude širom sveta

MS je progresivna neurodegenerativna bolest koja tipično pogađa mlade ljude u najboljim godinama života i izaziva nepovratnu fizičku i mentalnu onesposobljenost. Ona je vodeći uzrok netraumatske onesposobljenosti kod mladih i sredovečnih ljudi u mnogim razvijenim zemljama.<sup>1</sup> MS je najčešći razlog za upotrebu invalidskih kolica kod ljudi između 18-64 godine,<sup>2</sup> i treći najčešći uzrok paralize (posle šloga i povrede kičmene moždine) u svim starosnim grupama<sup>3</sup> u SAD. Na taj način ova bolest negativno utiče na živote ljudi sa MS i njihovih porodica i izaziva veliko, dugoročno zdravstveno i ekonomsko opterećenje.

Na svetskom nivou, broj ljudi sa MS je povećan sa 2.1 miliona koliko ih je bilo 2008<sup>4</sup> na 2.3 miliona 2013.<sup>1</sup> Možda su ovoj promeni doprineli bolje izveštavanje i dijagnostikovanje<sup>1</sup> kao i poboljšano preživljavanje<sup>5</sup>, mada je pokazano da je u Velikoj Britaniji sama bolest postala učestalija.<sup>6</sup> MS je prisutna širom sveta, ali je češća kako se udaljavamo od ekvatora, a posebno na severnoj polulopti.<sup>7</sup> Najprevalentnija je u Severnoj Americi, Evropi, Australiji, Novom Zelandu,<sup>1</sup> i drugim zemljama sa populacijom pretežno bele rase<sup>8</sup> i u Iranu.<sup>9</sup> Nije jasno šta uzrokuje MS, ali rizik je delimično određen složenom interakcijom između genetskih<sup>10-13</sup> i faktora životne sredine.<sup>7,14-27</sup>

MS se tipično dijagnostikuje kod mladih ljudi u trećoj ili četvrtoj deceniji života,<sup>28</sup> a oko dve trećine su žene.<sup>1</sup> Prema tome MS pogađa ljude sa potencijalom za decenije radnog veka pred njima, u trenutku kada verovatno donose odluke o zasnivanju porodice.

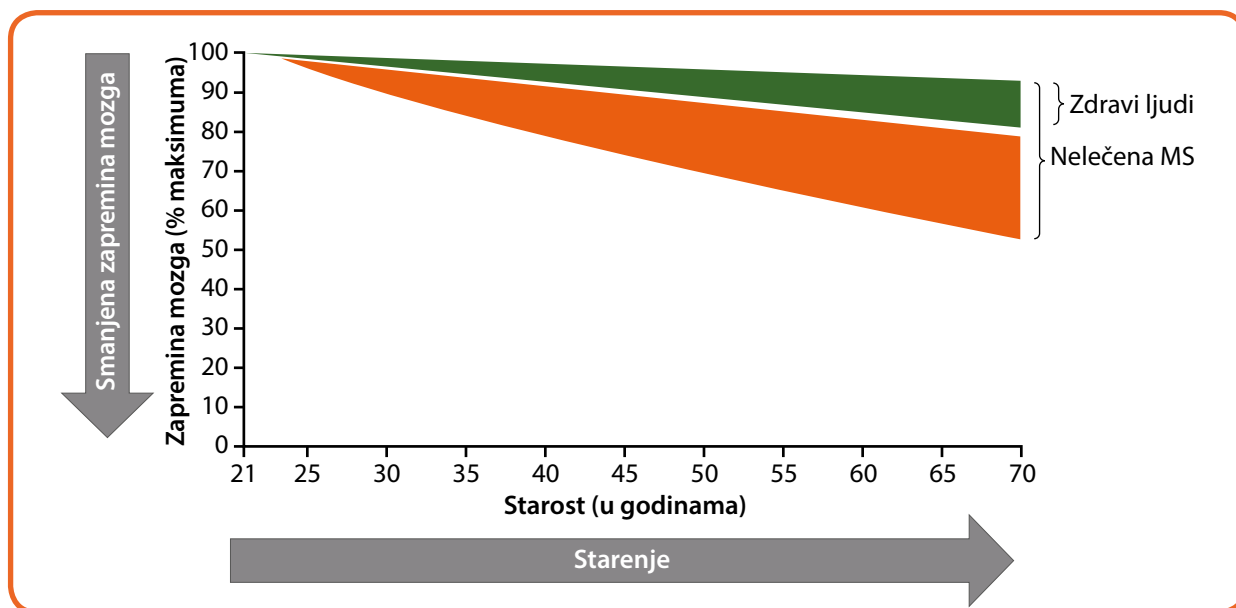
## Multipla skleroza je progresivna i ireverzibilna

### Moždano tkivo je oštećeno i gubi se zapremina mozga

U MS, imuni sistem greškom napada i oštećuje tkivo u mozgu, kičmenoj moždini i očnom nervu, koji zajednički čine centralni nervni sistem (CNS). Ovo ima za posledicu stvaranje **lezija** (polja akutnog oštećenja) koje se mogu videti na snimcima mozga ili na autopsijskim pregledima, kao i difuzno oštećenje koje je teže primetiti.<sup>29</sup> Iako i u CNS postoje mehanizmi korekcije, ova „popravka“ je često nepotpuna, deo nervnog tkiva biva zauvek uništen, a mozak počinje da atrofira (smanjuje mu se zapremina) brže nego kod ljudi koji nemaju MS.<sup>30-35</sup>

Kod zdravih osoba sa starenjem dolazi do manje **atrofije mozga**, otprilike 0.1-0.5% godišnje.<sup>36</sup> Međutim, kod mnogih ljudi sa MS mozak po pravilu atrofira mnogo brže, po stopi od oko 0.5-1.35% godišnje (**Slika 1**).<sup>36,37</sup>





**Slika 1.** Atrofija mozga je kod mnogih ljudi sa MS brža nego što je to uobičajeno, tokom celog toka bolesti. Ovaj primer ilustruje kako atrofija mozga može da se ubrza kod ljudi sa nelečenom MS,<sup>36</sup> kada bolest počne u 25. godini života, u poređenju sa zdravom osobom.<sup>37</sup>

Ubrzana atrofija mozga počinje rano, često pre nego što se postavi dijagnoza MS (**Slika 2a**), i nastavlja se tokom celog toka bolesti, ako se ostavi bez terapije.<sup>31</sup> Cilj terapije MS bi trebalo da bude da se spreči oštećenje mozga i kičmene moždine koji dovode do atrofije.

### Opterećenje simptomima se pogoršava kako se nagomilava oštećenje mozga

Izgleda da mozak ima ugrađenu **neurološku rezervu** – ograničeni kapacitet da se zadrži funkcija tako što se sam mozak remodeluje da bi kompenzovao gubitak nervnih ćelija, gubitak nervnih vlakana i atrofiju. Ovo se delimično postiže preusmeravanjem signala da idu preko neoštećenih delova koji preuzimaju nove funkcije.<sup>38,39</sup> Ova sposobnost je prisutna zajedno sa mehanizmima za oporavak fizičkih oštećenja u CNS-u. Neurološka rezerva i mehanizmi oporavka ('popravljanja') moždanih oštećenja povezanih sa MS mogu da prođu neprimećeno tokom rane faze bolesti i zbog toga MS može da ostane dugo nedijagnostikovana i nelečena. Postoje dokazi da je kognitivno propadanje prisutno kod značajnog procenta ljudi pre nego što se uopšte pojave simptomi MS – nekada i više godina ranije.<sup>40</sup> Stoga je važno da se MS dijagnostikuje što pre (**Odeljak 2**), pre nego što se iscrpi neurološka rezerva i započne progresivni stadijum bolesti (**Slika 2b**).

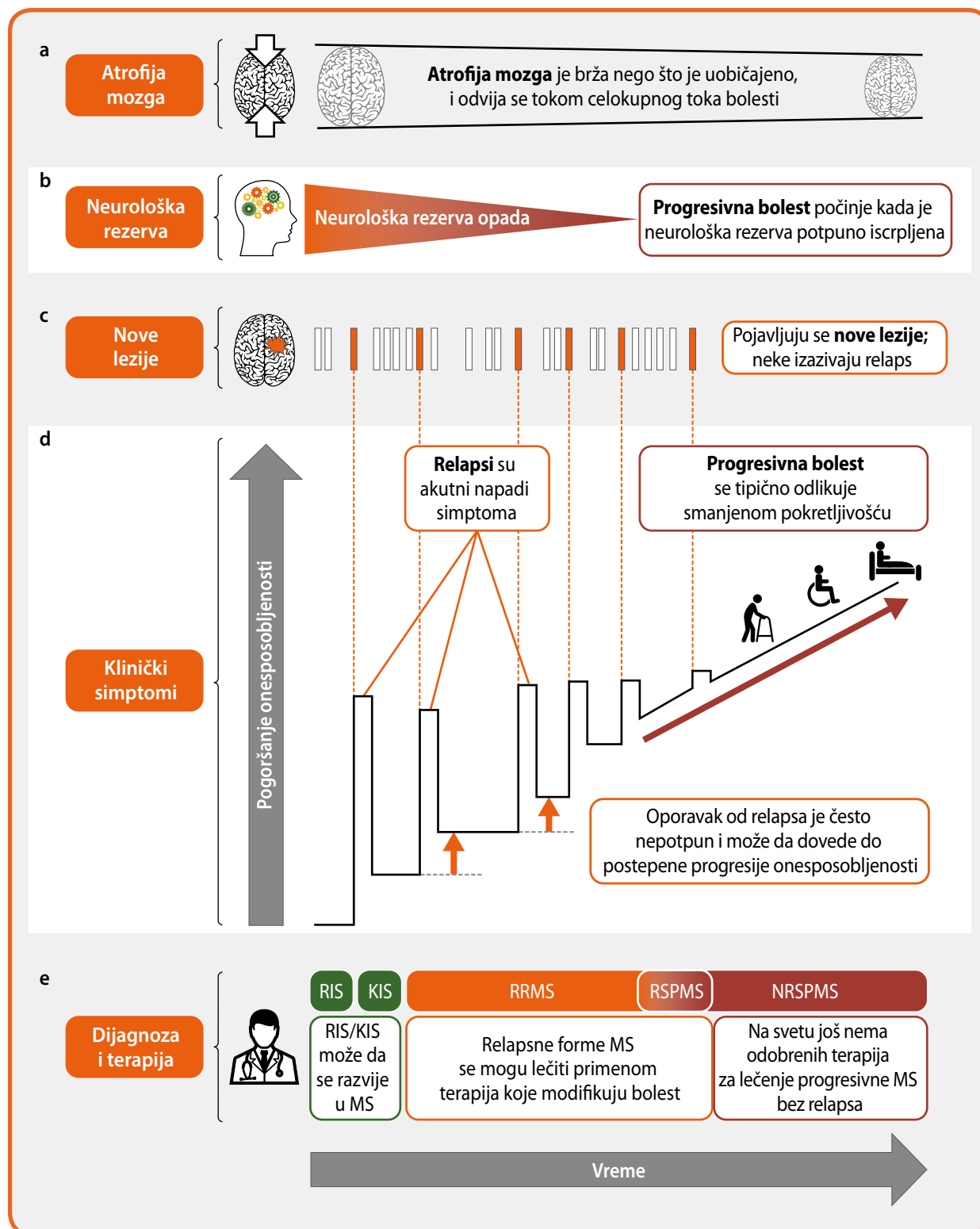
Obično se oštećenje CNS otkrije prvo kada se pojave klinički simptomi. Simptomi mogu da se pojave u obliku napada (koji se nazivaju i relapsi), kada se lezija razvije na mestu na kome primetno remeti funkciju nerva, iako većina lezija (~90%) ne izaziva relapse direktno (**Slika 2c, 2d**).<sup>41,42</sup> Klinički manifestna progresija simptoma može da se javi i od početka ako je neurološka rezerva iscrpljena pre pojave relapsa; međutim, progresivna bolest se najčešće manifestuje posle perioda relapsa i remisija. Lezije se povremeno otkrivaju i pre nego što se pojave klinički simptomi, na snimcima mozga<sup>43</sup> urađenih iz drugih razloga (na primer, glavobolje).

Raspon simptoma koji može da ima osoba sa MS (**Slika 3**)<sup>44-47</sup> može da zavisi od lokalizacije lezija u CNS. Najčešći klinički simptomi koji se prijavljuju kada odu kod lekara su senzorni

### Iskustvo iz prve ruke<sup>46</sup>

Fina motorna koordinacija moje leve šake je bila oštećena, povremeno mi je govor bio sliven, a ukočenost nogu mi je znatno otežavala hodanje i činila ga zamornim... Od veoma zdrave i fizički aktivne osobe, postala sam veoma hendikepirana. Ceo život mi se promenio.

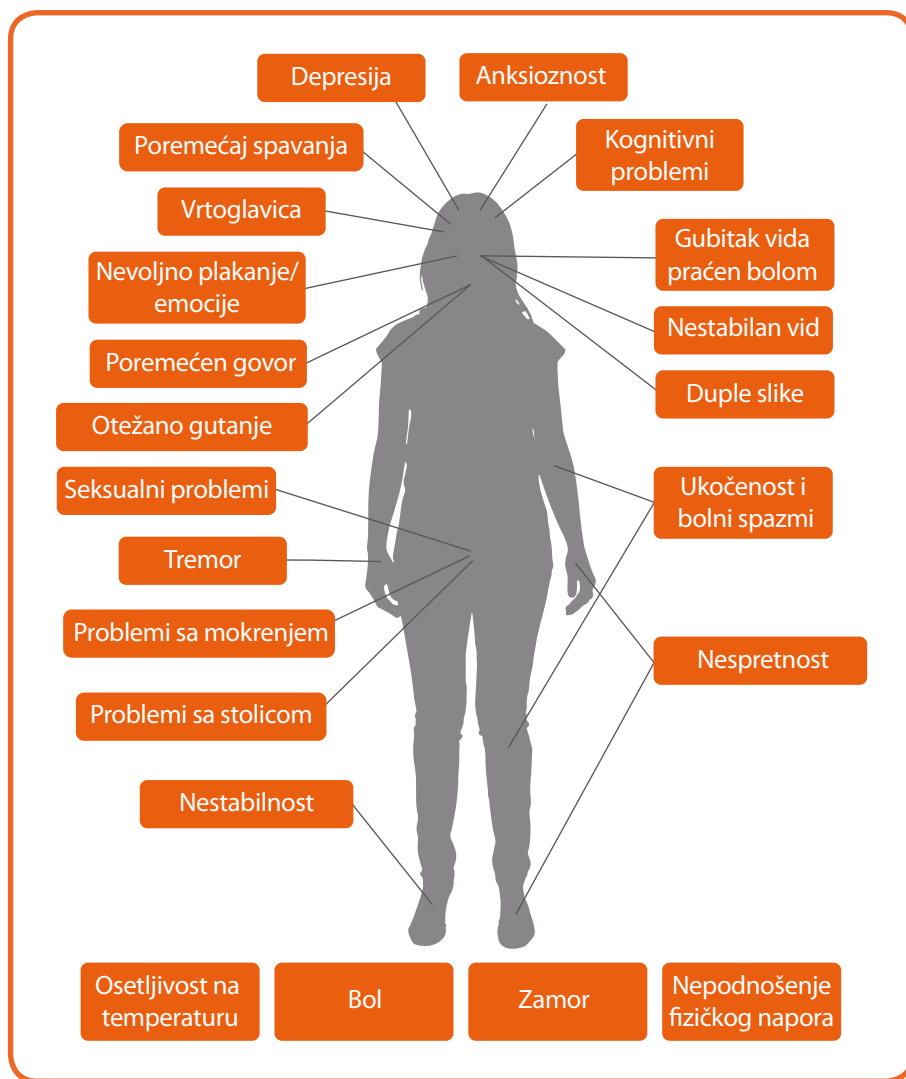
*S dozvolom, iz klinike Mejo*



**Slika 2.** Oštećenje koje izaziva MS po pravilu dovodi do relapsa posle čega sledi progresivna bolest. **a.** Mozgovi ljudi sa MS atrofiraju brže nego kod zdravih ljudi zbog oštećenja izazvanog bolešću. **b.** Mozak može da koristi svoju neurološku rezervu da kompenzuje oštećenje tako što će se sam remodelovati. Međutim, kada se ova neurološka rezerva potpuno iscrpi, tj. potroši, može da dođe do progresije bolesti. **c.** MS izaziva lezije – akutna polja oštećenja u mozgu i kičmenoj moždini koja se nagomilavaju tokom vremena. Ako neka lezija primetno remeti funkciju nerva, to dovodi do relapsa (napada kliničkih simptoma). **d.** Tipični tok bolesti MS uključuje relapse koje prati progresivna bolest, a može da uključi i progresiju fizičke onesposobljenosti i kognitivno propadanje. **e.** Terapije koje modifikuju bolest su najdelotvornije u ranim stadijumima bolesti kada su prisutni relapsi, akumulacija novih lezija i zapaljenje. Prema tome, rana intervencija lekovima koji modifikuju bolest je ključ za poboljšanje ishoda kod ljudi sa MS.

KIS, klinički izolovani sindrom; NRSPMS, ne-relapsna sekundarno progresivna multipla skleroza; RIS, radiološki izolovani sindrom; RRMS, relapsno remitentna multipla skleroza

## 1. Podići nivo svesti o globalnom teretu koji predstavlja multipla skleroza



**Slika 3.** Simptomi MS su neprijatni i iscrpljujući.<sup>44-47</sup>

(40% ljudi sa MS; utrnulost, mravinjanje, žareći bol), motorni (39% ljudi sa MS; slabost, ukočenost, nespretnost, otežan hod), vidni (30%) i zamor (30%; osećaj nedostatka fizičke ili mentalne energije koja remeti uobičajene ili željene aktivnosti).<sup>1</sup>

### Multipla skleroza tipično podrazumeva relapse i progresiju

Smatra se da ljudi sa moždanim lezijama koji još nisu imali kliničke simptome imaju radiološki izolovani sindrom (RIS) (**Slika 2d, 2e**). Otprilike jedna trećina ljudi sa RIS će kasnije imati

#### Iskustvo iz prve ruke<sup>47</sup>

Stalno mi je bila potrebna pomoć... Najgore je bilo što sam počela da se plašim da ću se upiškiti... Stalno se bojim iznenadne inkontinencije i da ću početi da smrdim.

najmanje jedan napad kliničkih simptoma u roku od 5 godina.<sup>48</sup> Inicijalni napad simptoma naziva se klinički izolovani sindrom (KIS) (**Slika 2d, 2e**).<sup>49</sup> Mnogi ljudi (približno 30-70%) koji imaju KIS razvije MS, iako u početku možda ne ispunjavaju sve dijagnostičke kriterijume za ovu bolest.<sup>49</sup>

Oko 80-90% ljudi sa MS će inicijalno imati relapsno remitentnu formu ove bolesti (RRMS) (**Slika 2d, 2e**).<sup>44,50</sup> Ljudi sa RRMS doživljavaju akutne (iznenadne) napade simptoma (relapse). Obično se jedan relaps razvija tokom nekoliko dana, pre nego što simptomi dostignu plato i počnu da se povlače tokom narednih nekoliko nedelja ili meseci,<sup>51</sup> za to vreme deluju mehanizmi oporavka CNS i koristi se neurološka rezerva za remodelovanje da se ovo oštećenje kompenzuje.<sup>38,39</sup> Iako često dolazi do potpunog oporavka posle ovakvog relapsa (verovatnije u početku bolesti),<sup>52</sup> relapsi mogu da budu povezani i sa održavanjem povećane

onesposobljenosti.<sup>53,54</sup> Nepotpuni oporavak od relapsa doprinosi korak po korak postepenoj progresiji onesposobljenosti.<sup>51,52</sup>

Ako i kada neurološka rezerva i mehanizmi oporavka budu potpuno istrošeni i više ne budu u stanju da kompenzuju oštećenje, počinje stadijum progresivne onesposobljenosti, koja se naziva sekundarno progresivna MS (SPMS).<sup>55</sup> Kod SPMS, onesposobljenost se progresivno pogoršava (sa relapsima ili bez njih),<sup>44,56,57</sup> posebno sposobnost hoda.<sup>58</sup> Tipično ovde postoji faza 'preklapanja' tokom kojih i dalje postoje relapsi (relapsna SPMS, RSPMS), posle čega sledi progresija bez relapsa (ne-relapsna SPMS, NRSPMS) (**Slika 2d, 2e**). Ako se RRMS ostavi bez terapije, 50-60% ljudi razvija SPMS u roku od 15-20 godina i u proseku je potrebno samo 14 godina da ljudi više nisu u stanju da bez tuđe pomoći pređu 100 metara.<sup>59</sup> Uz to, oko 10-15% ljudi sa MS imaju progresivni tok bolesti od samog početka, sa postepenom progresijom kliničkih simptoma u odsustvu relapsa (ovo se naziva primarno progresivna MS; PPMS).<sup>60</sup>

### Odgovarajuća terapija lekovima može da smanji aktivnost bolesti

Ključna terapijska strategija za MS treba da bude da se relapsi, lezije i atrofija mozga svedu na najmanju meru u svim stadijumima bolesti. Ovo je posebno važno u ranoj fazi bolesti, kada je moguće smanjiti broj novih lezija i količinu inflamacije u mozgu, a oba parametra dovode do atrofije. Ovaj pristup ima za cilj da obezbedi najbolje moguće zdravlje mozga, produktivnost i kvalitet života.

Izvestan broj terapija koje modifikuju bolest (DMT) odobren je u raznim zemljama za terapiju KIS i relapsnih formi MS. Ti lekovi mogu direktno da utiču na tok bolesti, tako

što smanjuju relapse, usporavaju progresiju onesposobljenosti, smanjuju broj novih lezija i usporavaju atrofiju mozga (**Odeljci 3-5**). Do danas još nijedna DMT nije odobrena za PPMS, a jedina DMT odobrena od strane malog broja regulatornih tela za NRSPMS uklonjena je sa tržišta SAD. Prema tome, relapsne forme MS su glavni fokus odeljaka ovog izveštaja koji se odnose na DMT.

## Multipla skleroza utiče na sve aspekte života

### Kvalitet života opada kako bolest napreduje

Onesposobljenost u MS se tipično meri primenom Kurckeove proširene skale stanja onesposobljenosti (EDSS), koja rastuće numeričke vrednosti dodeljuje višim nivoima fizičke onesposobljenosti (0.0 = normalno neurološko funkcionisanje; 10.0 = smrt).<sup>61</sup> Međutim mnogi faktori koji utiču na kvalitet života, kao što su mentalno zdravlje, vitalnost,<sup>62</sup> kognitivno propadanje<sup>63</sup> i zamor<sup>64</sup> ili uopšte nisu uključeni ili ih EDSS slabo meri. Čak i u ranim stadijumima MS, kognitivno propadanje može da ima za posledicu lošiji kvalitet života,<sup>65</sup> negativan uticaj na svakodnevne aktivnosti<sup>66,67</sup> i smanjenu sposobnost za rad.<sup>66,68</sup> Uporan ili sporadični zamor takođe dovodi do lošijeg kvaliteta života<sup>64</sup> (videti dole opis iz prve ruke) i pogađa otprilike 75% svih ljudi sa MS.<sup>69</sup>

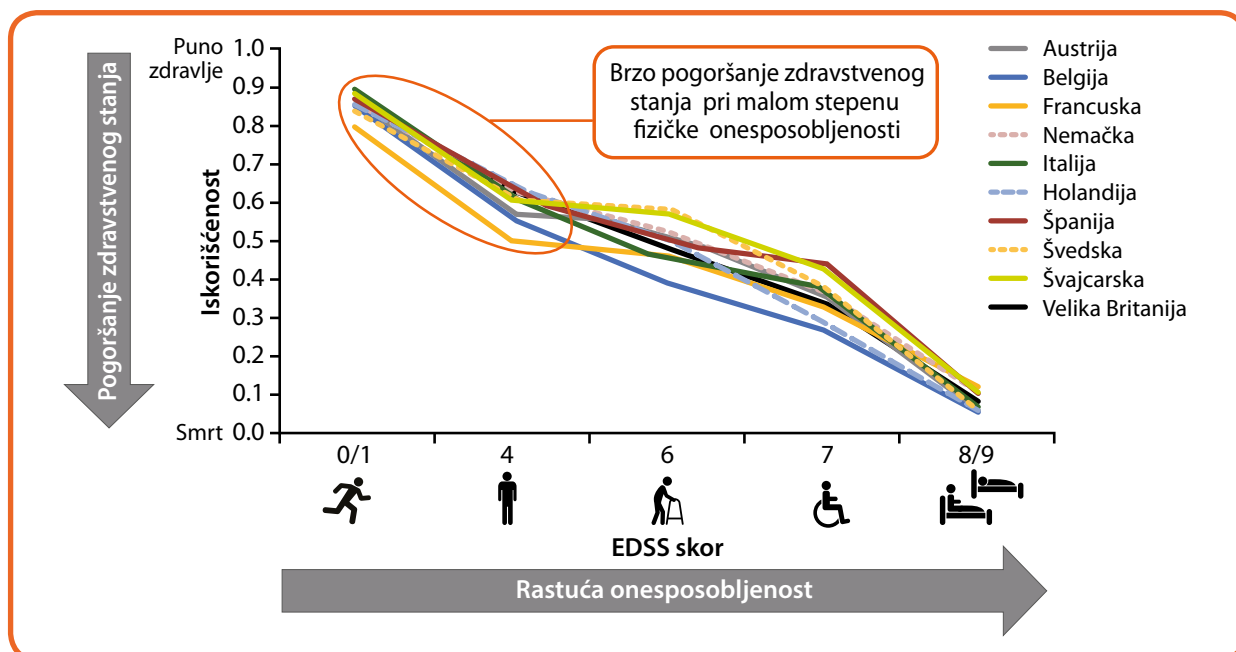
Kada se odlučuje o raspodeli sredstava za zdravstvenu zaštitu, neophodno je da se uporedi kako različite bolesti utiču na kvalitet života povezan sa zdravljem. U analizi ekonomičnosti koja pokreće takve odluke, stav pojedinca o njegovom zdravstvenom stanju se meri pomoću **korisnosti**, koja se ocenjuje između 1 (puno zdravlje) i 0 (smrt).

### Iskustvo iz prve ruke<sup>70</sup>

Kako je 'zamor' jedna glupa reč. Zvuči kao 'moram malo da sednem na sofuu'. U stvarnom životu to je više 'jedva se krećem, a mozak me izdaje, osećam se kao da imam najstrašniji grip'.

Teško je predvideti kada će zamor da napadne. Ponekad moram da otkažem viđanje sa prijateljima, ili da prekinem veoma zabavan izlazak jer mi je energija na nuli. Moram da se oporavljam narednih dana da izbegnem epizode zamora koje dovode do potpunog propadanja i iscrpljenosti. To izgleda kao da imam više obaveza nego što ih stvarno imam. 'Ne, ne mogu da se vidimo u sredu jer taj dan moram da se odmaram.' Imam sreće da moji prijatelji razumeju moj zamor.

Sa dozvolom, preneto iz Multiple Sclerosis Society



**Slika 4.** Ljudi sa MS prijavljuju brzo pogoršanje zdravstvenog stanja (korisnost) čak i rano tokom bolesti; ovo nastavlja da se pogoršava sa rastućom onesposobljenošću.<sup>71,72</sup>

EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti

Preuzeto i prilagođeno iz *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. 77, 918-26, © 2006 uz dozvolu BMJ Publishing Group Ltd.

Izvestan broj studija je pokazao da ljudi sa MS prijavljuju slabiju korisnost od opšte populacije, čak i u ranoj fazi bolesti kada je fizička onesposobljenost minimalna i da doživljavaju brzi pad korisnost sa porastom onesposobljenosti (**Slika 4**).<sup>62,63,71-73</sup>

Iako se može očekivati da korisnost opada sa starenjem, ljudi sa MS starosti 18-29 godina već ocenjuju svoje zdravstveno stanje lošije od ljudi u opštoj populaciji starih 80 ili više godina. Isto tako, kada se porede ljudi u istoj starosnoj grupi, prosečna korisnost je oko 0.2-0.3 bodova niža kod ljudi sa MS, odnosno na sa ljudima u opštoj populaciji (**Slika 5**).<sup>74</sup>

Mnoge studije su pokazale da pogoršanje simptoma koji su posledica progresije onesposobljenosti značajno utiču na svakodnevni život i kvalitet života.<sup>62,76-79</sup> Simptomi koji se pojavljuju tokom relapsa traju od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, pa i oni dovode do ograničene pokretljivosti,<sup>80</sup>

privremenog pogoršanja bolova,<sup>80</sup> povećanog rizika od simptoma depresije,<sup>81</sup> lošijeg kvaliteta života i pogoršane funkcije;<sup>62,82</sup> a sve ovo povrh opterećenja simptomima koji su se možda već nagomilali.

### Multipla skleroza često ima za posledicu nezaposlenost

Nivoi nezaposlenosti kod ljudi sa MS su veći nego u opštoj populaciji, čak i pri niskim nivoima fizičke onesposobljenosti (**Slika 6**).<sup>71,72,83</sup> To ukazuje na smanjenu sposobnost za rad već u ranom toku bolesti; najverovatniji razlozi su problemi kao što su kognitivno propadanje, zamor, depresija i anksioznost koje EDSS ne uzima u obzir u potpunosti. Ovo opažanje je podržano dokazima iz svakodnevne kliničke prakse (dokazi dobijeni izvan kliničkih studija), koji ukazuju da su kognitivno propadanje<sup>84,85</sup> i zamor, kao i problemi sa funkcijom ruku i pokretljivošću,<sup>84</sup> povezani sa povećanim rizikom od nezaposlenosti.

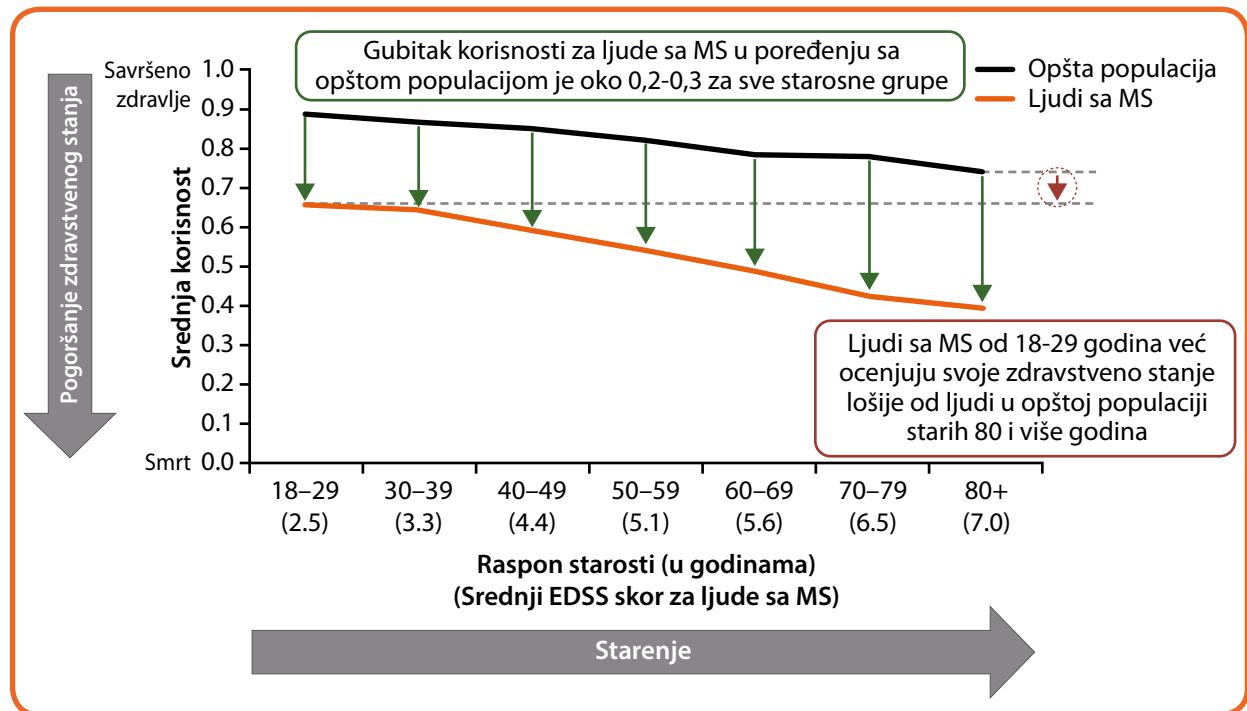
#### Iskustvo iz prve ruke<sup>75</sup>

Moja majka je 20 godina starija od mene, a ja ipak ne mogu da je pratim. Stvarno se osećam prevarenom. Postala sam starica pre vremena.

#### Iskustvo iz prve ruke<sup>75</sup>

Meni je posebno teško pao gubitak društvenja jer više nisam zaposlena. Bolest me je učinila prilično usamljenom.

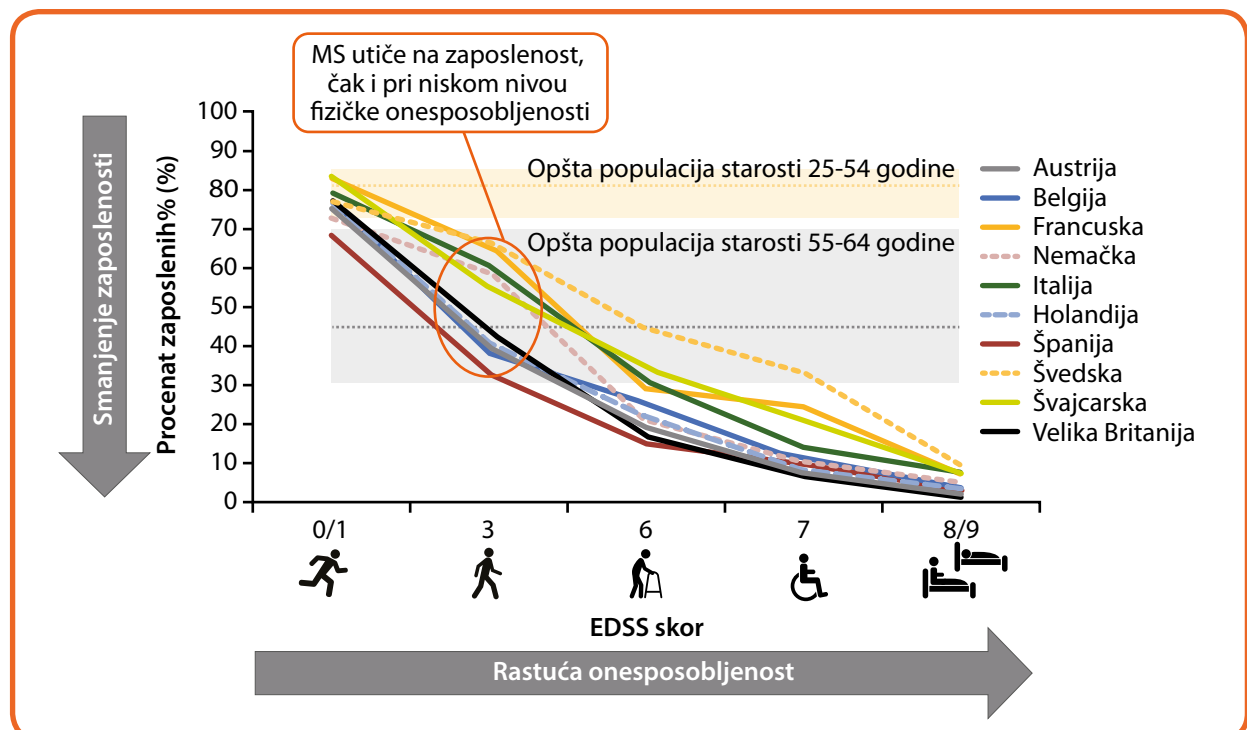
## Zdravlje mozga: Kod multiple skleroze vreme je važno



**Slika 5.** Ljudi sa MS prijavljuju lošije prosečno zdravstveno stanje (korisnost) od ljudi iste starosti u opštoj populaciji.<sup>74</sup>

EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti

Preuzeto i prilagođeno iz Gisela Kobelt iz Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) 2009.<sup>74</sup> © Gisela Kobelt 2009.



**Sliku 6.** Procenat ljudi sa MS koji su zaposleni značajno je smanjen čak i pri niskim nivoima fizičke onesposobljenosti, a ovaj procenat upadljivo opada kako onesposobljenost postaje sve veća.<sup>71,72,83</sup>

EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti.

Raspon (zasenčene površine) i medijana (isprekidane linije) procena opšte populacije koji su zaposleni pokazani su za navedene starosne grupe u zemljama sa spiska. Treba napomenuti da u mnogima od ovih zemalja ljudi odlaze u penziju pre navršenih 65 godina.

Preuzeto i prilagođeno iz *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. 77, 918-26, © 2006 uz dozvolu sa BMJ Publishing Group Ltd.

Kako se fizička onesposobljenost pogoršava, procenat ljudi sa MS koji više nisu zaposleni upadljivo raste (Slika 6).<sup>71,72,83</sup> Međutim, studije slučaja su pokazale da šanse ljudi sa MS da ostanu radno aktivni mogu da se poprave primenom pristupa koji se fokusiraju na sposobnost (a ne na onesposobljenost), kao što su prilagođeno radno okruženje, radno vreme i uloge na poslu.<sup>86</sup> I zaista, marta 2015. Evropska platforma za multiplu sklerozu pokrenula je širom Evrope kampanju koja se fokusirala na održivo zapošljavanje.<sup>87</sup>

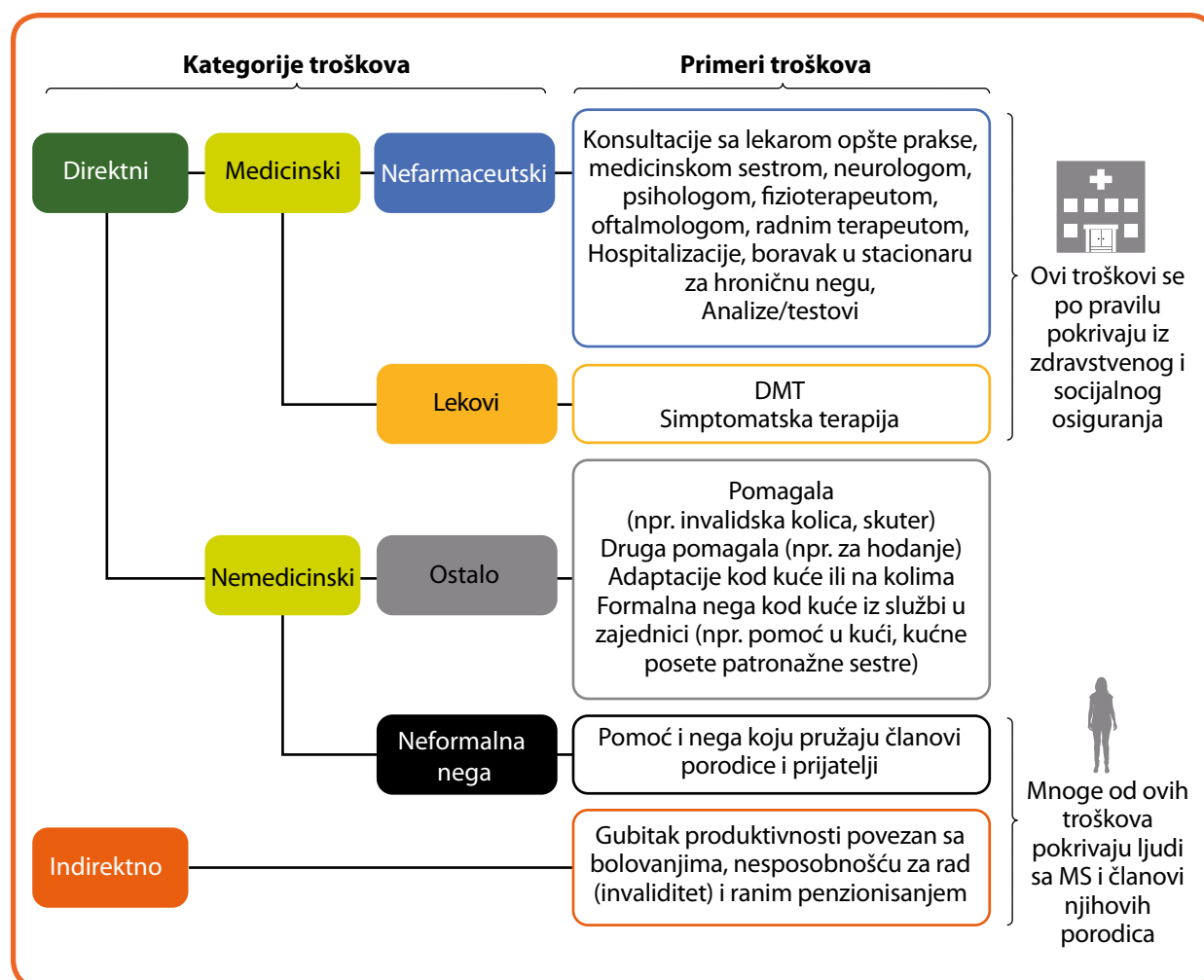
### Za neke je status negovatelja doživotna obaveza

Uprkos pogubnom uticaju bolesti, očekivano trajanje života ljudi sa MS skraćeno je za samo 5-10 godina;<sup>88-91</sup> što govori da mnogi žive dugo sa svojom teškom onesposobljenošću. Zbog toga je jednoj trećini ljudi sa MS potrebna nega, a oko 80% te nege pruža se 'neformalno'

### Iskustvo negovatelja<sup>47</sup>

Moja stari život je nestao. Sada postojimo samo ja, moj muž i njegova bolest. I to je sve. Ta bolest stoji između mene i mog muža. Nekada sam radila, a sada je moj život posvećen njemu. Sve je to jako depresivno i ne znam koliko dugo ću još moći da izdržim.

odnosno to rade neplaćeni negovatelji, kao što su članovi porodice.<sup>92</sup> Kako bolest napreduje i potreba za negom raste. Tipični neformalni negovatelj provodi više od 4 sata dnevno u aktivnostima nege i to traje dugi niz godina, što je i fizički i emocionalno iscrpljujuće.<sup>92</sup> Prema tome, lični troškovi progresije onesposobljenosti ne padaju samo na ljude sa MS, već i na članove njihovih porodica.



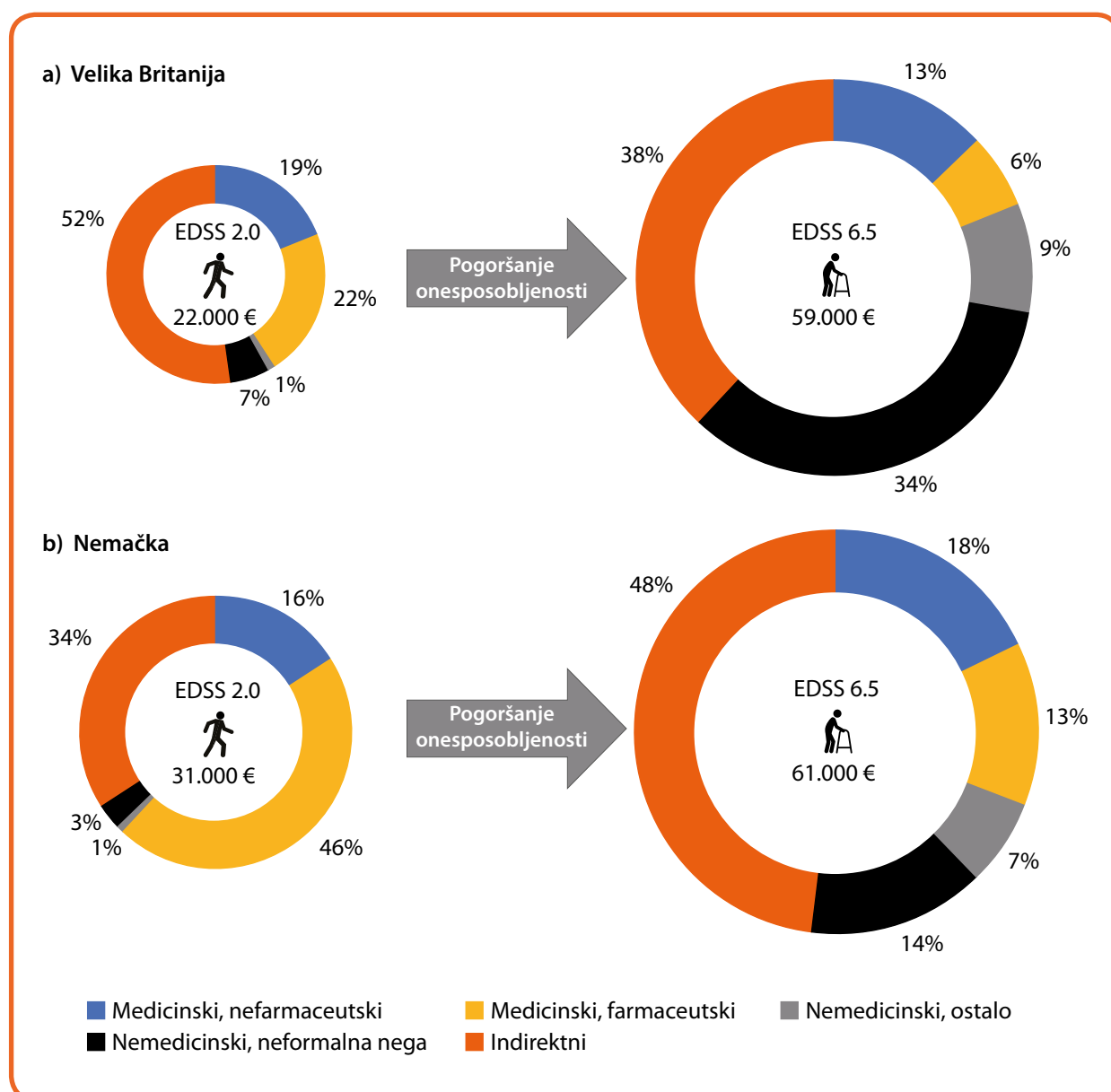
Slika 7. Ukupne društvene troškove MS uglavnom snose službe zdravstvenog i socijalnog osiguranja, ljudi sa MS i članovi njihovih porodica.

DMT – Terapija koja modifikuje bolest

### Kako bolest napreduje, troškovi za multiplu sklerozu drastično rastu

Ukupni troškovi MS po društvo uključuju direktne medicinske i nemedicinske troškove i indirektno troškove (**Slika 7**). U Evropi, sveukupni troškovi MS po društvo procenjeni su na 15.5 milijardi evra. Ovo predstavlja prosečne godišnje troškove od 37.000 evra po pacijentu sa MS,<sup>74</sup> dok u SAD ovo iznosi 52.000\$ (39.000€)<sup>77</sup> odnosno 49.000 AUD (33.000€) u Australiji.<sup>93</sup> (Zbog lakšeg poređenja sve novčane vrednosti u ovom odeljku podešene su na vrednosti iz 2010. primenom Indeksa

maloprodajnih cena). Ovi godišnji troškovi po pacijentu veći su nego za druga hronična stanja kao što su astma,<sup>94</sup> hronična opstruktivna bolest pluća (skup hroničnih problema sa plućima)<sup>95,96</sup> i dijabetes.<sup>97</sup> Veći su i od godišnjih troškova po pacijentu sa većinom drugih neuroloških oboljenja koje je u obzir uzeo Evropski savet za mozak u seriji procena ekonomskih troškova,<sup>98</sup> izuzev neuromišićnog oboljenja koje se zove Gilen-Bareov (Guillain-Barre) sindrom (koji košta približno 54.000€ po pacijentu,<sup>98</sup> od kojih oko 80% nemaju perzistentne neurološke probleme<sup>99</sup> – za razliku od pacijenata sa MS gde je nagomilana onesposobljenost uglavnom ireverzibilna).<sup>98</sup>



**Slika 8.** Kako se onesposobljenost pogoršava, neformalni (crno) i indirektni troškovi (tamno narandžasta) dramatično rastu i u mnogome prevazilaze troškove za lekove (svetlo narandžasto).<sup>71</sup>

Prosečni godišnji troškovi za MS **a)** u Velikoj Britaniji i **b)** u Nemačkoj pri vrednosti EDSS skorova 2.0 i 6.5, konvertovani u evre po vrednosti iz 2010. Primeri stavki u svakoj od kategorija troškova mogu se naći na **Slici 7**. Procenti su zaokruženi. EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti



Kako osoba sa MS postaje sve onesposobljenija, ukupni troškovi po društvo (detaljno prikazani na **Slici 7**) značajno rastu. U Evropi je procenjeno da su srednji godišnji troškovi za osobu sa MS 23.000€ za vrednost EDSS skora od 0.0-3.5, a rastu kako se onesposobljenost pogoršava do 46.000€ za vrednost EDSS skora od 4.0-6.5, odnosno do čak 77.000€ kada je EDSS skor između 7.0-9.5.<sup>74</sup> **Indirektni troškovi** (gubitak produktivnosti povezan sa bolovanjima, nesposobnošću za rad i ranim penzionisanjem) – a posebno **troškovi neformalne nege** – dramatično rastu kako se pogoršava onesposobljenost (**Slika 8**).<sup>71</sup> Ovaj dodatni teret troškova uglavnom se pokriva izvan sistema zdravstvene i socijalne zaštite, odnosno najveći deo pokrivaju sami ljudi sa MS i članovi njihovih porodica. Na lekove otpada relativno mali deo ukupnih troškova po društvo, posebno na većim nivoima onesposobljenosti (**Slika 8**).<sup>71</sup>

Relapsi takođe dovode do dodatnih troškova, a samo oko polovine snosi sistem zdravstvene zaštite (na primer, hospitalizacija, ambulantno

lečenje i stručna nega, konsultacije, testovi/analize i lekovi).<sup>100-104</sup> U nizu nedavno sprovedenih evropskih studija, troškovi po relapsu procenjuju se na 3.400€-9.600€ kod ljudi sa RRMS i EDSS skorom manjim od 5.0<sup>100-107</sup> i na 10.100\$ (7.600€) kod članova Američke grupe za podršku pacijentima sa RRMS.<sup>82</sup>

Ovi podaci pokazuju da najveći deo mase dodatnih troškova koje uzrokuje progresija onesposobljenosti i otprilike polovina troškova relapsa pada izvan sistema zdravstvene i socijalne zaštite. Međutim, u mnogim zemljama ovi značajni troškovi po društvo ne uzimaju se u obzir kada se procenjuju troškovi terapije za MS (**Odeljak 6**).

U sledećim odeljcima ovog izveštaja navodi se terapijska strategija koja ima potencijal da poboljša ishode za ljude sa relapsnim formama MS tako što će se smanjiti broj relapsa i progresija onesposobljenosti. To bi moglo da dovede i do smanjenja troškova kako formalne, tako i neformalne nege, pa i indirektnih troškova, koji naglo rastu sa višim nivoima onesposobljenosti.

## 2. Ubrzati upućivanje i postavljanje dijagnoze

- Što ranije MS bude dijagnostikovana, ranije se može započeti i lečenje.
- Idealno bi bilo da, u cilju postavljanja dijagnoze, ljudi kod kojih se sumnja na MS budu upućeni neurologu posebno opredeljenom za MS, koji ima na raspolaganju tim i resurse neophodne za lečenje. Najbolje je da ovakvi specijalisti dijagnostikuju, leče i kontrolišu MS.
- Sada je moguće da se MS dijagnostikuje ranije nego ikada pre – 10 puta brže nego osamdesetih godina 20. veka – i to tako što se koriste dokazi sa snimaka načinjenih magnetnom rezonancom (MR) u kombinaciji sa kliničkom procenom.
- Međutim i dalje može da dođe do značajnih zastoja između trenutka kada se primete prvi simptomi i postavljanja dijagnoze. Ti zastoji se mogu smanjiti ako se podigne nivo svesti o MS u opštoj populaciji i među zdravstvenim radnicima koji pišu upute, i tako što će se poboljšati pristup specijalistima za MS i dijagnostičkoj opremi.

### Vreme je presudno za očuvanje zapremine mozga i fizičkih funkcija

Kao što je navedeno u **Odeljku 1**, mnogi ljudi sa KIS<sup>108</sup> i ranom MS već trpe atrofiju mozga bržu nego što je to slučaj u opštoj populaciji (**Slika 1**).<sup>31</sup> Ovaj gubitak moždanog tkiva često je **subklinički** (nije praćen kliničkim simptomima), zbog mehanizama obnove u CNS i neurološke rezerve koja omogućava mozgu da se reorganizuje i preusmeri puteve tako da se izbegavaju oštećena polja, čak i kada je reparacija potpuna.<sup>38,39</sup> Da mozak nije tako fleksibilan, klinički simptomi MS bi se ranije manifestovali; ova izvanredna sposobnost kompenzovanja znači da tekuće oštećenje može da prođe neprimećeno sve dok se neurološka rezerva značajno ne istroši.

Imajući u vidu da ne postoji lek koji može da izleči MS, cilj započinjanja terapije DMT-om je smanjivanje subkliničke aktivnosti bolesti, očuvanje zapremine mozga i usporavanje ili sprečavanje progresije onesposobljenosti.<sup>109,110</sup> Rana dijagnoza omogućava nam da rano uvođenje DMT-a može da bude praćeno drugim odgovarajućim merama za očuvanje moždanog tkiva i optimizaciju zdravlja mozga (na primer, fizička aktivnost, prestanak pušenja, smanjenje telesne težine i kontrola komorbiditeta [drugih bolesti koje su prisutne uz MS] kao što je visok krvni pritisak). Ovaj pristup maksimalno povećava šanse da se izmeni tok bolesti pre narednih relapsa ili pre nego što dođe do progresije onesposobljenosti (**Odeljak 3**).

### Nužno je rano upućivanje neurologu

Obično, osoba sa simptomima koji odgovaraju ranoj MS prvo se obraća svom porodičnom lekaru ili lekaru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili odlazi u bolnicu. Odatle bi hitno trebalo da bude upućena neurologu – lekaru specijalizovanom za bolesti nervnog sistema.

### Iskustvo iz prve ruke<sup>142</sup>

Počeo sam da osećam jak bol u nogama i krstima. Uz bol počeo je da se javlja čudan osećaj u nogama, odnosno noge sam osećao kao sve slabije i slabije. Ovo se nastavilo od 2003. sve do danas. Bio sam kod specijaliste ortopeda devet puta, i on je taj problem pripisao išijasu. 2010. godine sam svoj karton prebacio kod novog lekara... On mi je rekao da me upućuje neurohirurgu [zamislite!] da se ovo dobro proveriti. Početkom 2011., poslat sam na snimanje celog tela magnetnom rezonancom i urađena mi je lumbalna punkcija i konačno, februara 2012. dijagnostikovana mi je primarno progresivna multipla skleroza... Punih 9 godina sam se borio da pokušam da utvrdim šta se dešava sa mojim nogama.

*Sa dozvolom iz Multiple Sclerosis Trust.*

Specijalistički aspekt	Opis
Neurolozi specijalizovani za MS imaju na raspolaganju specijalizovanu opremu i osoblju	Neurolozi specijalizovani za MS imaju direktan pristup specijalizovanoj opremi za dijagnostiku i praćenje (na primer, magnetnu rezonancu – MR i često rade sa iskusnim osobljem koje je specijalizovano za MS, uključujući medicinske sestre, fizioterapeute, psihologe i druge.
Neurolozi specijalizovani za MS su u toku sa svim najnovijim terapijskim opcijama	Neurolozi specijalizovani za MS poseduju temeljna znanja o svim najnovijim tehnikama i terapijskim opcijama MS. Samo u poslednjih 5 godina u SAD <sup>113-117</sup> i Evropi, <sup>118-122</sup> je odobreno 5 novih DMT; situacija je slična i u drugim regionima
Medicinske sestre specijalizovane za MS mogu da primenjuju programe i pružaju podršku ljudima sa MS	Medicinske sestre specijalizovane za MS su ključni članovi tima u mnogim kliničkim službama za MS. U njihove brojne uloge spadaju i primena programa praćenja efikasnosti i bezbednosti DMT, podrška i savetodavni rad, upravljanje slučajevima, skrining na prisustvo simptoma i njihova kontrola, kao i edukacija o samoj bolesti, MS i DMT. Postoje dokazi da ljudi sa MS visoko vrednuju medicinske sestre specijalizovane za MS, <sup>128</sup> da one mogu da pruže emocionalnu podršku <sup>123</sup> i da mogu da unaprede znanja, samopouzdanje i sposobnost pacijenata da se nose sa ovom bolešću <sup>124</sup>
Uključivanjem medicinskih sestara specijalizovanih za MS može se ostvariti ušteda sredstava	Potencijal za ekonomske uštede ilustrovan je u velikom broju slučajeva kada su medicinske sestre specijalizovane za MS uključene u tekuću negu, tako što je smanjen broj prijema u bolnicu i broj pregleda kod neurologa <sup>125</sup>
Specijalizovane službe omogućavaju brzo postavljanje dijagnoze	Dijagnoza MS i KIS brže je postavljena u specijalizovanim službama nego u nespecijalističkim ustanovama kada se radi o pacijentima kod kojih se sumnja na demijelinizirajuće bolesti (odnosno bolesti kod kojih je oštećen omotač nerava) <sup>126</sup>
Pristup zdravstvenim radnicima specijalizovanim za MS povećava verovatnoću da će ljudi sa MS uzimati DMT	Verovatnoća da će ljudi sa MS uzimati DMT dva puta je veća ako imaju pristup neurologu ili medicinskoj sestri specijalizovanim za MS. Ovo je utvrđeno jednom anketom sprovedenom 2013. u Velikoj Britaniji. U Severnoj Irskoj, regionu u kome se ljudi sa MS pozivaju da odu kod neurologa ili medicinske sestre specijalizovane za MS dva puta godišnje na kontrolu (što nije slučaj u drugim delovima Velike Britanije), 70% više ljudi sa MS koji ispunjavaju kriterijume za DMT u odnosu na nacionalni prosek, ovu terapiju i uzima <sup>127</sup>
Multidisciplinarni tim nudi integrisani pristup nezi i lečenju tamo gde različite aspekte bolesti kontrolišu specijalisti	U članove tima mogu da uđu: neurolog specijalizovan za MS, medicinska sestra specijalizovana za MS, fizioterapeut, oftalmolog, farmaceut, klinički psiholog, psihijatar, radni terapeut, logoped, specijalista za kontrolu bola, kiropraktičar, urolog, savetnik za kontinenciju, socijalni radnik, dijetetičar <sup>1</sup>

**Tabela 1.** Neurolozi s posebnim interesovanjem za MS (gore opisani kao neurolozi specijalizovani za MS) i njihovi multidisciplinarni timovi imaju na raspolaganju značajno iskustvo, znanja i resurse.

KIS, klinički izolovani sindrom; DMT, terapija koja modifikuje bolest; MR, snimanje magnetnom rezonancom

Neurologija je široka disciplina koja s godinama postaje sve složenija, pa imamo subspecijalizacije. Na primer, neurološko odeljenje vodeće svetske velike bolnice može da sadrži specijalističke službe za epilepsiju, glavobolju, bolest motornog neurona, motorne poremećaje (kao što je Parkinsonova bolest), poremećaj perifernih nerava, i MS (ponekad u kombinaciji sa drugim

autoimunim poremećajima pod imenom 'neuroimunologija').<sup>111</sup>

### Poželjno je upućivanje neurologu specijalizovanom za MS

MS je složena bolest, i najrelevantniji za rutinsko postavljanje dijagnoze i integrisani pristup specijalizovanoj nezi, lečenju i kontroli<sup>1,113-127</sup>

su neurolozi koji se specijalizuju za MS,<sup>112</sup> zajedno sa sa njihovim multidisciplinarnim timovima (**Tabela 1**). Oni imaju široko iskustvo u dugotrajnoj kontroli MS i stalnim inovacijama u razumevanju ove bolesti, dijagnostičkim kriterijumima, terapijskim mogućnostima i procesima monitoringa (praćenja).

Međutim, pristup zdravstvenim radnicima specijalizovanim za MS, specijalističkim timovima i dijagnostičkim kapacitetima drastično se razlikuju zavisno od toga na kojoj tački zemaljske kugle se nalazite. U razvijenim, bogatim zemljama imate oko 120 puta više aparata za MR i neurologa po glavi stanovnika nego u siromašnim zemljama, a po jednom istraživanju iz 2013.<sup>1</sup> Ove cifre po glavi stanovnika značajno se razlikuju i među samim bogatim zemljama. Uz to, u 36 od 52 zemlje koje su odgovorile na upitnik, potvrđeno je postojanje multidisciplinarnih bolničkih timova.<sup>1</sup> Ti podaci govore da postojanje specijalizovanog osoblja ili opreme ne mora nužno da podrazumeva i da su oni u praksi lako dostupni.

Savremena tehnologija može da se koristi za rešavanje nekih aspekata nejednakosti u pristupu dijagnostičkim uslugama, tekućem specijalističkom lečenju i nezi za ljude sa MS,

### Iskustvo iz prve ruke<sup>128</sup>

Moja medicinska sestra za MS je moja spasiteljka. Bez nje bih bio izgubljen. Pruža mi tačno onoliko koliko ja tražim, bilo da je to malo ili mnogo.

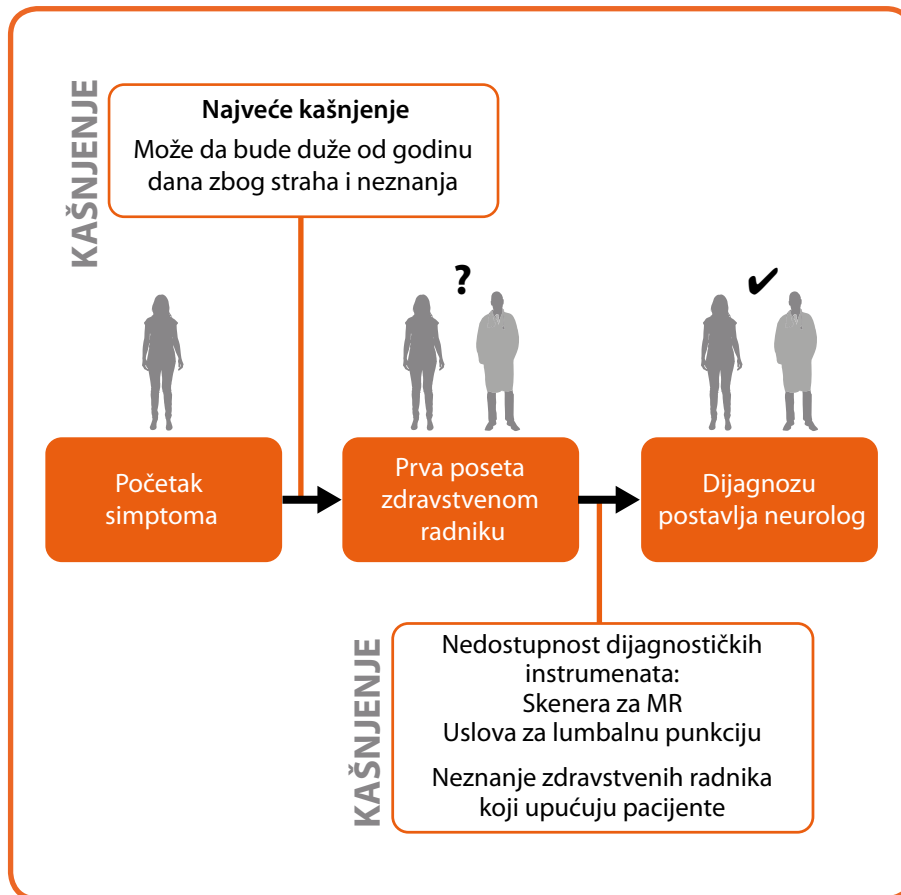
što se potvrđuje brojnim pilot studijama na polju telemedicine (postavljanje dijagnoze na daljinu, propisivanje terapije ili tekuća kontrola primenom tehnologije telekomunikacije) (**Tabela 2**).<sup>129-136</sup> Iako se telemedicina pokazala izuzetno korisnom za zbrinjavanje na daljinu populacija, ona ne rešava problem kada je prisutan nedovoljan broj zdravstvenih usluga po glavi stanovnika.

Tehnologija može da obezbedi i veći pristup specijalističkim obukama za zdravstvene radnike koji se bave MS. Na primer, 2.379 medicinskih sestara iz 30 zemalja širom sveta<sup>137</sup> prijavilo se za stručni seminar za medicinske sestre za MS, koji je sproveden na Evropskoj platformi za multiplu sklerozu u saradnji sa Međunarodnom organizacijom medicinskih sestara za multiplu sklerozu i rehabilitaciju u MS,<sup>138</sup> tokom 2 godine do marta 2015.

Vrsta telemedicinskog resursa	Ishod
Analiza lezija na snimcima magnetnom rezonancom (MR) primenom softvera koji koristi veb pretraživač	Slični rezultati onima koji se dobijaju konvencionalnim softverom <sup>129</sup>
Procena onesposobljenosti na daljinu	Klinički validne informacije i slični ukupni EDSS skorovi primenom video-konferencijske veze <sup>130</sup> ili jeftine veb kamere <sup>131</sup> u poređenju sa procenom u ordinaciji
Programi rehabilitacije koji se sprovode kod kuće	Poboljšanje funkcija kao što su hodanje, ravnoteža <sup>132</sup> i posturalna kontrola <sup>133</sup> Na osnovu sistematskog pregleda devet randomizovanih kontrolisanih ispitivanja <sup>134</sup> , dobijeni su dokazi niskog nivoa dokaza da se primenom rehabilitacije postiže ublažavanje problema (kao što su zamor, bol i nesаница), i poboljšanje funkcionalnih aktivnosti i učestvovanja.
Kraće savetodavne sesije na daljinu, i kućni monitoring	Bolja adherencija, redovnije uzimanje lekova nego kod ljudi kojima ove usluge nisu pružane <sup>135</sup>
Praćenje kod kuće	Simptomi blaži nego kod onih koji nisu primali ovu uslugu; uz to, medicinski troškovi kod dve trećine onih koji su kod kuće praćeni daljinski (imali uslugu telemonitoringa) su doveli do smanjenja medicinskih troškova za najmanje 35%. <sup>136</sup>

**Tabela 2.** Telemedicina može da pomogne u obezbeđivanju pristupa dijagnostičkim uslugama i kontinuiranoj specijalističkoj nezi i lečenju tako što će ove usluge da obezbedi i za udaljene populacije, po rezultatima nekolicine pilot studija.

EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti, MR snimanje magnetnom rezonancom



**Slika 9.** Kašnjenja između početka prvih simptoma MS i dijagnoze su česta<sup>126,139,140</sup> i mogu da traju i do dve godine.<sup>139</sup>

### Česta su kašnjenja u putevima upućivanja

Do kašnjenja između početka prvih simptoma MS i dijagnoze MS može da dođe u dve ključne tačke. Kašnjenja između početka prvih simptoma i prvog pregleda koji obavlja zdravstveni radnik su česta<sup>126,139</sup> i mogu da budu duža od godinu dana.<sup>139</sup> Ovo ukazuje na potrebu da se u opštoj populaciji podigne nivo svesti o simptomima MS.<sup>139</sup>

Do daljih kašnjenja dolazi pre nego što na kraju dijagnozu postavi specijalista (neurolog ili neurolog specijalizovan za MS). Uz liste čekanja do kojih neizbežno dolazi kada je broj neurologa po glavi stanovnika mali, ovakva kašnjenja mogu da budu i posledica nedostatka dijagnostičkih instrumenata kao što su aparati za snimanje magnetnom rezonancom (MR) ili kapaciteti za lumbalnu punkciju, zatim mogu da budu posledica administrativnih pitanja (na primer, duge liste čekanja za neurološke službe po upućivanju)<sup>140</sup> i odsustva svesti o problemu kod lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (**Slika 9**).<sup>126,139,140</sup>

Postoje dokazi o vezi između kašnjenja u upućivanju neurologu specijalizovanom za

MS i nivoa onesposobljenosti u trenutku prvog pregleda: što je duže ovo kašnjenje, veći je i inicijalni nivo onesposobljenosti u tom trenutku.<sup>141</sup> Dejstva kašnjenja između postavljanja dijagnoze i započinjanja terapije opisana su u **Odeljku 3**.

### Dokazi dobijeni magnetnom rezonancom pomažu u ranom postavljanju dijagnoze

Simptomi slični onima koji se beleže kod MS pojavljuju se i u mnogim drugim stanjima.<sup>142</sup> Prema tome, kada se postavlja dijagnoza, neophodno je da se napravi jasna razlika između ovih drugih stanja i MS. Kada se nekome dijagnostikuje hronična, nepredvidljiva, progresivna, neizlečiva bolest kao što je MS, to ima ogromne lične implikacije, uključujući smanjenu mogućnost zapošljavanja, pojačanu anksioznost i mentalno opterećenje, kao i uzimanja lekova godinama.<sup>143</sup>

### Rani dijagnostički kriterijumi iziskivali su dva ili tri akutna klinička relapsa

Istorijski posmatrano, bilo je teško da se postavi dijagnoza MS jer su lezijeu CNS mogle da se posmatraju samo neposredno na autopsijskom

pregledu. Prema tome, rani dijagnostički kriterijumi za MS (Šumacher-ovi kriterijumi<sup>144</sup> objavljeni 1965. i Poser-ovi kriterijumi<sup>145</sup> objavljeni 1983.) oslanjali su se samo na ono što se moglo neposredno uočiti: dijagnoza klinički definitivne MS iziskivala je **najmanje dva akutna klinička relapsa**. Poserovi kriterijumi uključivali su dokaze dobijene merenjem električne aktivnosti mozga kada se stimulišu određeni nervi ('evocirani potencijali') i lumbalnu punkciju da pomogne u održavanju kliničke dijagnoze.<sup>145</sup>

### Dokazi koji se dobijaju snimanjima mozga omogućavaju bržu i tačniju dijagnozu

Sa pojavom snimanja magnetnom rezonancom (MR) postalo je moguće da se klasifikuju lezije u CNS koje ukazuju na MS. Kako se naše razumevanje snimaka načinjenih magnetnom rezonancom poboljšalo, 2001. su uvedeni MekDonaldovi dijagnostički kriterijumi<sup>146</sup> koji su dodatno unapređeni 2005.<sup>147,148</sup> i 2010.<sup>149</sup> MekDonaldovi kriterijumi omogućavaju da se postavi dijagnoza MS i kod osobe koja je imala samo **jedan relaps**, tako što će se uzeti u obzir dokazi dobijeni pomoću MR. Ovaj kriterijum prepoznaje da se dijagnostička izvesnost može popraviti kada se lezije nalaze na tipičnim lokalizacijama i kada može da se pokaže da se pojavljuju tokom određenog perioda (a ne sve odjednom).<sup>150</sup>

Kao rezultat uključivanja dokaza dobijenih pomoću MR i dijagnostičkih kriterijuma, ljudima sa MS njihovo stanje može da se dijagnostikuje brže nego što je to ranije bilo moguće i to na osetljiviji i dosledniji način.<sup>151</sup> Broj ljudi kojima je MS tačno dijagnostikovana u roku od godinu dana po prvom relapsu više je nego udvostručen<sup>152</sup> ili utrostručen<sup>153</sup> kada se koriste originalni MekDonaldovi kriterijumi u poređenju sa Poserovim kriterijumima. Uz to, dijagnoza se može postaviti na osnovu prvih snimaka MR kod otprilike svakog petog čoveka koji je imao samo jedan relaps ako se koriste MekDonaldovi kriterijumi iz 2010.<sup>154</sup> Treba, međutim, napomenuti i da se MekDonaldovi kriterijumi ne koriste uvek dosledno u kliničkoj praksi.<sup>155</sup>

### Veća dijagnostička izvesnost omogućava ranije uvođenje terapije

MekDonaldovi kriterijumi su sada široko prihvaćeni i koriste se za postavljanje dijagnoze MS. Od ukupno 105 zemalja za koje su dobijeni

Početak simptoma	Srednje (SD) kašnjenje (u godinama) od početka simptoma do postavljanja dijagnoze
1980–1984	7.2 (5.7)
1985–1989	5.3 (4.4)
1990–1994	3.7 (3.2)
1995–1999	1.8 (1.7)
2000–2004	0.63 (0.8)

**Tabela 3.** U SAD je od 1980. do sada postignuto desetostruko smanjenje kašnjenja između početka simptoma MS i postavljanja dijagnoze.<sup>157</sup>

SD, standardna devijacija

podaci u ispitivanju sprovedenom 2013., prijavljeno je da koristi 92% neku verziju MekDonaldovih kriterijuma.<sup>156</sup> Podaci iz svakodnevnih kliničkih prakse u SAD pokazuju da je prosečno kašnjenje od postavljanja dijagnoze smanjeno deset puta, sa 7.2 godine koliko je iznosilo 1980–1984. na 0.63 godine u periodu 2000–2004. (**Tabela 3**).<sup>157</sup> U istom vremenskom periodu, procenat ljudi koji su patili od umerene ili teške onesposobljenosti (za razliku od blage onesposobljenosti) na njihovoj prvoj poseti lekaru pao je sa preko 50% na oko 25%.<sup>157</sup> Rana dijagnoza znači da je moguća i rana terapija – što će poboljšati dugoročnu prognozu za ljude sa MS tako što će smanjiti sledstveno oštećenje CNS i sprečiti nepotrebne kliničke relapse ili progresiju onesposobljenosti (**Odeljak 3**).

Evolucija i potom primena dijagnostičkih kriterijuma za MS predstavlja odličan primer za upotrebu baze podataka da se unapredi klinička praksa i ishodi za ljude sa MS. Međutim, uprkos postojanju jasnih dijagnostičkih dokaza, vodiči za prepisivanje terapije za MS koje izdaju nacionalna tela za zdravstvo u nekim zemljama i dalje iziskuju da pacijent ima najmanje **dva klinička relapsa, a u nekim slučajevima i invalidizirajuće relapse**, pre nego što može da se započne DMT (**Odeljak 3**). To znači da tokom vremena koje se provede čekajući na drugi relaps može da dođe do daljih ireverzibilnih oštećenja u CNS, a i kao posledica samog tog relapsa.

### Preporuke

**Kašnjenja u dijagnozi MS treba svesti na najmanju meru jer ona mogu da dovedu do progresije ireverzibilne onesposobljenosti.**

- **Da se edukuje opšta populacija da se brzo deluje ako se pojave rani simptomi MS i da se odmah ode lekaru.** Informativne kampanje u kojima se naglašavaju tipični početni simptomi, negativni uticaj odlaganja terapije kao i troškovi koje ova bolest nameće pojedincima i društvu treba da podrže ovaj stav.
- **Da se edukuju porodice i lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o važnosti brzog upućivanja ljudi kod kojih se sumnja na MS prvo neurologu,** a onda i specijalističkoj službi da bi se ubrzalo postavljanje dijagnoze i uvođenje terapije.
- **Da se preporuči da opšti neurolozi upućuju ljude kod kojih sumnjaju na ovu bolest neurolozima specijalizovanim za MS.**
- **Da se unapredi pristup specijalističkom lečenju za MS:** da dijagnostički postupci i monitoring budu šire dostupni, da se poveća broj zdravstvenih radnika koji su specijalizovani za lečenje i kontrolu MS i da se obezbedi da ti specijalisti pružaju brze dijagnostičke i potporne usluge ljudima kod kojih se sumnja na MS i onima kojima je tek dijagnostikovana ova bolest.
- **Da se usvoje najnoviji prihvaćeni dijagnostički kriterijumi,** da bi se MS dijagnostikovala najranije moguće

### 3. Intervenirati rano kako bi se očuvalo maksimalno moguće zdravlje mozga tokom života

#### Ključne tačke

- Cilj terapije MS treba da bude da se očuva moždano tkivo i da se doživotno očuva najbolje moguće zdravlje mozga tako što će se smanjiti aktivnost bolesti.
- Ima puno dokaza koji podržavaju terapijsku strategiju rane intervencije primenom DMT. Ovo treba da prati i usvajanje načina života koji pogoduje zdravlju mozga kao deo sveobuhvatnog pristupa terapiji.
- Međutim, započinjanje terapije primenom DMT često se odlaže i podleže ograničenjima kod izdavanja dozvola, vodiča za prepisivanje i politike nadoknade troškova (pozitivne liste).
- Terapijske opcije se brzo razvijaju i DMT su sada dostupne. Nisu sve jednako efikasne kod svih ljudi sa MS, a i profili neželjenih dejstava im se u mnogome razlikuju.
- Odluka da se uvede terapija treba da bude informisana, zajednička odluka koju donose pacijent sa MS i njegov klinički lekar i treba da se uzmu u obzir sve odgovarajuće DMT. Potrebno je da se paralelno sa potencijalnim koristima i rizicima od svake pojedine DMT, procene tok bolesti, vrednosti, potrebe, ograničenja i način života konkretne osobe sa MS.

**Intervencija treba da ima za cilj da se očuvaju maksimalno moguće zdravlje mozga i fizičko funkcionisanje**

#### Ključ je u ranoj intervenciji

MS izaziva ireverzibilno oštećenje mozga i kičmene moždine. Iako mehanizmi oporavka i remodelovanja CNS mogu neko vreme da ovo delimično kompenzuju, ni ti mehanizmi posle nekog vremena više nisu u stanju da se nose sa štetom koju uzrokuje zapaljenska aktivnost bolesti. Na kraju i **neurološka rezerva** – kapacitet CNS da se kompenzuje povreda tako što se sam CNS remodeluje – biva iscrpljena (**Slika 2b**). Tada kliničke posledice MS postaju jasnije – stalni porast posledica MS postaje vidljiv – nezaustavljivi porast fizičke i mentalne onesposobljenosti bez remisija, kao što se vidi kod ljudi koji su prešli u SPMS.

Posle ovog prelaza, prilika za promenu toka bolesti je smanjena. Na svetu još nema nijedne DMT odobrene za NRSPMS i – čak i da je terapija moguća – korekcija trajne onesposobljenosti je praktično nemoguća. Uz to, deplecija (istrošenost) neurološke rezerve znači da ostaje manje resursa za borbu protiv kognitivnih

i fizičkih dejstava normalne atrofije mozga povezane sa starenjem.<sup>55</sup> Stoga se efikasne DMT i intervencije na načinu života moraju uvesti čim bolest bude dijagnostikovana da bi se zaštitila neurološka rezerva i doživotno očuvalo najbolje moguće zdravlje mozga. Ovaj pristup je u skladu sa principima o zdravlju mozga koje je utvrdila Svetska neurološka federacija, a promovisala Svetska alijansa za mozak na polju brojnih oblasti bolesti mozga i mentalnog zdravlja.<sup>158</sup>

#### Lečenje i kontrola multiple skleroze iziskuju sveobuhvatan pristup

**Doživotno očuvanje maksimalno mogućeg zdravlja mozga** zapravo znači očuvanje neurološke rezerve. Rezultati jednog novijeg ispitivanja govore da neurološka rezerva ima dve komponente: moždanu rezervu (zapremina mozga) i kognitivnu rezervu (videti **uokvireni tekst na sledećoj strani**). Očuvanje zapremine mozga<sup>159-163</sup> i kognitivne rezerve<sup>55</sup> štite od progresije onesposobljenosti, a ova dva faktora nezavisno štite od kognitivnog propadanja povezanog sa bolešću.<sup>164</sup> Terapijska strategija u MS treba da ima za cilj da očuva što više moždane i kognitivne rezerve primenjujući DMT, da se uspori tok bolesti i usvoji način života koji pogoduje zdravlju mozga.



## Neurološka rezerva uključuje moždanu rezervu i kognitivnu rezervu

**Moždana rezerva** se može zamisliti i kao fizička količina prisutnog moždanog tkiva. Inicijalna zapremina mozga je genetski i/ili kongenitalno određena,<sup>165,166</sup> i normalno je da i kod zdravih odraslih sa starenjem dolazi do izvesne atrofije mozga (**Slika 1**). Pokazano je da stariji ljudi sa većom moždanom rezervom (tj. koji imaju veći mozak) trpe kognitivno propadanje kasnije od onih koji imaju manji mozak.<sup>167-170</sup>

**Kognitivna rezerva** se može sagledati i kao sposobnost mozga da obavlja poslove i aktivno kompenzuje svoja fizička oštećenja.<sup>171</sup> Ako su svi ostali uslovi jednaki, ljudi sa MS koji imaju veliku kognitivnu rezervu gube manje kognitivne funkcije od onih čija je kognitivna rezerva manja kada trpe isto fizičko oštećenje (mereno kroz atrofiju mozga<sup>172-174</sup> ili lezije<sup>172,173</sup>).

**Kardiovaskularna kondicija** je u korelaciji sa zdravljem mozga i kognitivnom rezervom (brzina obrade) kod ljudi sa MS<sup>175</sup> i njeno poboljšanje **aerobnim vežbama** treba da bude deo tretmana MS. **Izbegavanje pušenja** treba da bude druga komponenta načina života koji pogoduje zdravlju mozga. Pušenje cigareta dovodi se u vezu sa smanjenjem volumena mozga kod ljudi sa MS,<sup>176</sup> kao i sa većom stopom relapsa,<sup>177</sup> ubrzanom progresijom onesposobljenosti,<sup>177,178</sup> pojačanim kognitivnim propadanjem<sup>179</sup> i smanjenim preživljavanjem<sup>180</sup> u poređenju sa nepušačima. Uz to, kod pušača sa KIS skoro je dva puta verovatnije da će se razvijati dodatne zapaljenske lezije nego kod nepušača, pa tako i MS.<sup>181</sup> **Važno je i ograničavanje količine alkohola**, jer postoje dokazi da nebezbedne količine alkohola (tekuće ili u prošlosti) dovode do smanjenja preživljavanja kod ljudi sa MS.<sup>180</sup>

Pokazalo se da **aktivnosti koje povećavaju kognitivnu rezervu tako što su intelektualno obogaćujuće** (kao što su obrazovanje, čitanje, hobiji i kreativno izražavanje) štite od kognitivnog propadanja u MS kada se upražnjavaju celoga života<sup>172-174,182,183</sup> i u svakodnevnom životu im treba davati prioritet.

**Smanjivanje komorbiditeta** (drugih bolesti prisutnih uz MS) **na najmanju meru** pomoći će da se smanji njihovo negativno dejstvo na tok bolesti MS i ograniči potencijal za onesposobljenost nezvanu za MS, što inače može da dovede do povećanja sveukupnog opterećenja.

- Kod ljudi sa MS, visoki krvni pritisak i srčane bolesti su dodatno povezani sa smanjivanjem zapremine mozga, a gojaznost je povezana sa većim brojem lezija.<sup>176</sup>

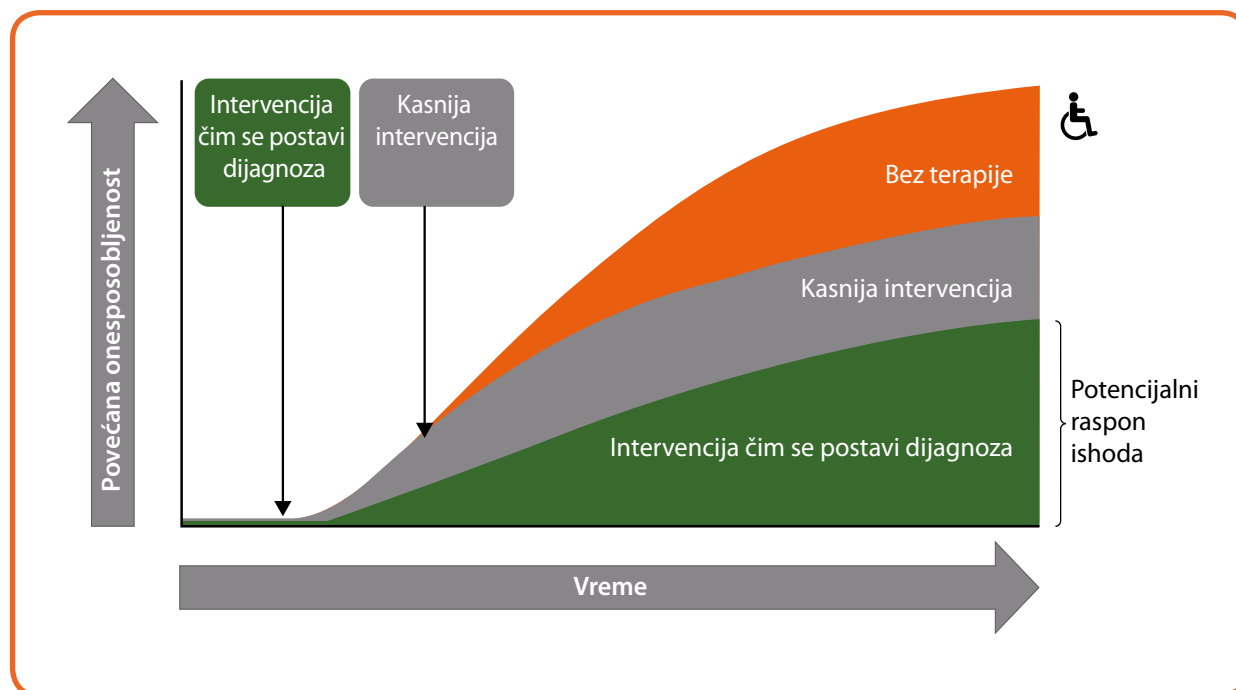
- Visoki krvni pritisak, dijabetes tipa 2, dislipidemija (visoki nivoi holesterola i/ili masti u krvi) i bolest perifernih arterija (sužavanje arterija izvan srca i mozga) takođe su povezani sa većom progresijom onesposobljenosti ako su prisutni uz MS u bilo kom trenutku u toku bolesti;<sup>184</sup> što se odnosi na sve vaskularne bolesti uopšte (one koje utiču na sistem krvnih sudova).<sup>185</sup>
- Kardiološke bolesti, grip, pneumonija, infekcije mokraćnih puteva i kancer su sve prediktori smanjenog preživljavanja među ljudima sa MS.<sup>180</sup>

Da rezimiramo, doživotno održavanje najboljeg mogućeg zdravlja mozga u MS uključuje sveobuhvatni pristup koji uključuje mere vezane za način života, aerobne vežbe, izbegavanje pušenja i prekomernog unošenja alkohola, aktivnosti koje povećavaju kognitivnu rezervu i korake da se smanje komorbiditeti, uz intervenisanje primenom DMT (na čemu je fokus u preostalom delu ovog odeljka).

## Brojni dokazi podržavaju ranu intervenciju primenom DMT

Dugoročne studije su jasno pokazale da je verovatnije da će rana intervencija DMT da dovede do boljeg ishoda kod ljudi sa KIS i RRMS u odnosu na kasnu (**Slika 10**).<sup>186</sup> Ovo poktrepljuju tri glavne grupe dokaza.

- Kod ljudi sa dijagnozom KIS, terapija primenom DMT produžava vreme do drugog relapsa (odnosno konverzije u RRMS po bilo kom dijagnostičkom kriterijumu) i poboljšava ishode koji se ilustruju snimcima magnetnom



**Slika 10.** Smatra se da rana intervencija primenom DMT kod ljudi sa MS i KIS daje najbolju dugoročnu prognozu.

KIS, klinički izolovani sindrom; DMT, terapija koja modifikuje bolest

rezonancom, uključujući i brzinu atrofije mozga (**Prilog 1a**).<sup>187-194</sup>

- Kod ljudi sa dijagnozom KIS, započinjanje primene DMT rano u toku bolesti povezuje se sa boljim dugoročnim ishodima nego ako se terapija odlaže (**Prilog 1b**).<sup>195-197</sup>
- Kod ljudi sa dijagnozom RRMS, uvođenje DMT ranije u toku bolesti povezuje se sa boljim dugoročnim ishodima nego ako se terapija odlaže (**Prilog 1c**).<sup>198-209</sup>

Važno je napomenuti da bi u današnje vreme mnogim učesnicima u studijama sa KIS čiji su rezultati sažeto prikazani u **Prilozima 1a i 1b** zapravo bila dijagnostikovana RRMS u skladu sa revizijom MekDonaldovih dijagnostičkih kriterijuma iz 2010.<sup>210</sup> Prema tome, i ovi dokazi podržavaju ranu terapiju u slučajevima RRMS.

U većini studija čiji su rezultati sažeto prikazani u **Prilozima 1b i 1c**, učesnici su nasumično raspoređivani da primaju ili DMT ili placebo ('inaktivnu' terapiju bez terapijskog dejstva) u početnom periodu, a potom DMT tokom dužeg perioda. Ove studije 'prebacivanja sa placebo' pokazuju razliku između uvođenja DMT rano u toku bolesti i kasnijeg uvođenja.

Dodatne dokaze da su DMT najefikasnije rano u toku bolesti daje nam jedna skorašnja meta-analiza objavljenih randomizovanih

kliničkih ispitivanja kod RRMS. Ovo je pokazalo da DMT efikasnije usporavaju progresiju onesposobljenosti koju izaziva MS kod mlađih nego kod starijih ljudi; ovi lekovi takođe efikasnije smanjuju stopu relapsa mlađih (u poređenju sa starijim ljudima) i kod pacijenata sa niskim EDSS skorom (u poređenju sa onima čiji je skor visok) i kod onih sa aktivnim lezijama (tj. lezijama koje su tekuće zapaljene) u poređenju sa onima bez aktivnih lezija.<sup>211</sup>

Podršku za ranu terapiju u slučajevima RRMS daju i podaci iz svakodnevne kliničke prakse iz baza podataka i registara (**Prilog 1c**).<sup>208,209</sup> Uz to, za ljude sa KIS, analiza podataka iz jednog internacionalnog registra pokazuje da što je duže vreme provedeno na DMT u prvih 12 meseci po početku bolesti, manji je rizik od potvrđenog povećanja skora na EDSS za najmanje 1 bod u istom vremenskom periodu.<sup>212</sup> Štaviše, podaci iz jednog švedskog registra pokazuju da je ranija primena DMT povezana sa sporijom progresijom onesposobljenosti (od postavljanja dijagnoze MS do skora EDSS > 4.0) u poređenju sa kasnijim započinjanjem terapije.<sup>213</sup>

Započinjanje terapije DMT što pre kod podobnih pacijenata 'preporučuje se i u Vodiču Udruženja britanskih neurologa (ABN) iz 2015.<sup>112</sup> Kada dođe do prelaska iz RRMS u SPMS, međutim, DMT postaju neefikasni za sprečavanje progresije onesposobljenosti,<sup>214-216</sup> iako su neka klinička ispitivanja pokazala značajno dejstvo na stopu

relapsa,<sup>214,215</sup> broj novih lezija<sup>215-217</sup> i ukupnu zapreminu lezija što se vidi na snimcima MR.<sup>216,217</sup> Do danas nijedna DMT nije odobrena za PPMS i jedina DMT koja je odobrena u malom broju regulatornih tela za NRSPMS u međuvremenu je sklonjena s tržišta SAD.

#### Nisu sve terapije koje modifikuju bolest jednako efikasne

Tokom devedesetih godina, nekoliko DMT su odobrene za relapsne forme MS; u ovom izveštaju zajednički se nazivaju '**utvrđene DMT**'. Podaci iz svakodnevne kliničke prakse o njihovoj dugoročnoj efektivnosti su mešoviti; u nekim studijama pokazano je da određena klasa utvrđenih DMT može da uspori (ali ne i da spreči) progresiju onesposobljenosti<sup>208,209</sup> i konverziju u SPMS,<sup>209,218</sup> ali drugi pišu o odsustvu dejstva na progresiju onesposobljenosti<sup>219</sup> ili o riziku od razvoja SPMS.<sup>220</sup> Rezultati ovih ispitivanja ukazuju da su utvrđene DMT, u najboljem slučaju, umereno efikasne u uticaju na prirodni tok bolesti MS.

Od 2000. na ovamo razvijeno je i odobreno nekoliko '**novijih DMT**'. Neke od njih su se pokazale efikasnijim za smanjenje progresije onesposobljenosti, stopa relapsa i/ili opterećenja lezijama kada su direktno poređenje sa utvrđenim DMT u kliničkim ispitivanjima.<sup>221-226</sup> (Trebalo bi napomenuti da je mnogim učesnicima u kliničkim ispitivanjima MS dijagnostikovana pred sam početak ispitivanja, pa su stoga započinjali lečenje novijim DMT.) Neke novije DMT koje su odobrene za kliničku upotrebu nisu podvrgavane direktnim poređenjima već su poređene samo sa placebo<sup>227,228</sup> ili su testirane u studijama osmišljenim da uključe utvrđene DMT kao 'referentnu grupu' (videti Rečnik pojmova) umesto direktnog poređenja.<sup>229</sup> Štaviše izvestan broj drugih DMT su u različitim fazama razvoja – a ova činjenica naglašava sve složeniju kontrolu MS i potrebu za ranim upućivanjem specijalisti.

Sve novije DMT povezane su sa posebnim skupovima rizika i koristi (npr. moguća neželjena dejstva) i klasifikuju se u posebne klase lekova. Imaju i različite mehanizme dejstva (biohemijske interakcije kojima lekovi vrše svoje dejstvo), formulacije (načine na koje se aktivni lek kombinuje sa drugim sastojcima da se dobije gotov proizvod) i načine primene (na primer, tablete, injekcije, infuzije). Stoga

nije jednostavno uvek da se odabere DMT koja je najprimerenija za konkretni tok bolesti, vrednosti, potrebe, ograničenja i način života svake pojedine osobe sa MS (videti dalje i ovom odeljku).

#### Terapija koja modifikuje bolest se često započinje kasnije, kada je izbor ograničen

#### Kriterijumi za započinjanje terapije mogu da kaskaju za dijagnostičkim kriterijumima

Revidirani MekDonaldovi (2010) dijagnostički kriterijumi omogućavaju da se dijagnoza MS postavi na osnovu samo jednog napada (relapsa) i MR dokaza sa snimka koji pokazuje početno stanje (**Odeljak 2**). Međutim, u globalnoj studiji koja je sprovedena 2013. godine i obuhvatila 106 zemalja, ispitanici u 14 od 27 zemalja koji su dali podatke o kriterijumima za započinjanje DMT kod ljudi kojima je dijagnostikovana RRMS, odgovorili su da je potrebno da su zabeležena najmanje dva klinički signifikantna relapsa u prethodne 2 godine.<sup>230</sup> Ovo oslikava Poserove dijagnostičke kriterijume, koji se smatraju zastarelim već više od jedne decenije, otkako su usvojeni MekDonaldovi kriterijumi.

Trebalo bi da se vodiči za prepisivanje po kojima se uvodi i DMT razvijaju paralelno sa dijagnostičkim kriterijumima da bi se sprečio nepotrebni gubitak kognitivne rezerve, gubitak moždanog tkiva, pogoršanje zdravlja mozga i progresija onesposobljenosti kao rezultat čekanja da se pojave naredni relapsi pre nego što se započne terapija.

#### Mogućnosti za početnu terapiju mogu da budu ograničene

Kada se donese odluka da se započne terapija, na izbor inicijalne DMT utiče nekoliko faktora, uključujući i da li je neka DMT registrovana, smernice za prepisivanje, sistem plaćanja (pozitivna lista), tok bolesti i lični stavovi, znanje i životni izbori ljudi sa MS i njihovih ordinirajućih lekara (**Tabela 4**).<sup>230-232</sup> Čak i ako je nekoliko mogućih DMT odobreno od strane regulatornih organa vlasti, ovaj izbor ipak može da bude ograničen zbog nacionalnih/lokalnih smernica za prepisivanje i politike nadoknade troškova. Neka regulatorna tela i osiguravajuće kompanije/fondovi nameću ograničenja u

Faktori koji utiču na inicijalni terapijski izbor	Donosioci odluka	Ko utiče na šta i zašto?
Dozvola (registracija)	Nacionalna/regionalna regulatorna tela (npr. EMA, FDA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dozvola za DMT diktira uslove pod kojima DMT može da se koristi</li> <li>Utvrđene DMT su odobrene kao inicijalna terapija za MS u svim zemljama u kojima su dostupne</li> <li>Za novije DMT, postoje regionalne razlike. Neke su dostupne za započinjanje terapije, a druge mogu da se koriste tek kada osoba sa MS manifestuje neadekvatan odgovor na najmanje jednu utvrđenu DMT – a ovo se razlikuje od zemlje do zemlje (regiona)</li> </ul>
Vodič za prepisivanje	Nacionalna / regionalna tela zadužena za zdravstvenu zaštitu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vodiči za prepisivanje mogu da budu restriktivniji od dozvole za DMT<sup>231</sup></li> <li>Vodiči za prepisivanje ne moraju da budu u skladu sa tekućim dijagnostičkim kriterijumima<sup>230</sup></li> </ul>
Nadoknada troškova	Nacionalni/regionalni donosioci odluka, kompanije za osiguranje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nacionalni i lokalni kreatori politika (npr. u konkretnoj bolnici ili poliklinici) i kompanije za zdravstveno osiguranje mogu da odluče koju DMT će staviti na pozitivnu listu (tj. za koju će platiti troškove)</li> <li>Ove odluke zapravo praktično regulišu koje DMT će biti dostupne ljudima sa MS</li> </ul>
Tok bolesti	Ljudi sa MS, neurolozi, regulatorni organi vlasti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Težina bolesti i brzina progresije treba da utiču na izbor inicijalne DMT<sup>232</sup></li> <li>Neka regulatorna tela ograničavaju pristup DMT zavisno od toka bolesti</li> </ul>
Lični stavovi, znanje i životni izbori	Ljudi sa MS, neurolozi, medicinske sestre specijalizovane za MS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Svi akteri treba da uzmu u obzir važnost nekolicine faktora, uključujući zaposlenost, nameru da se oformi (proširi) porodica, način života, verovatnoću urednog korišćenja terapije, stav prema riziku, averziju prema injekcijama, i postojeće prateće bolesti</li> <li>Važan je i razgovor o relativnom komforu, delotvornosti i rizicima od DMT koja se razmatra</li> </ul>

**Tabela 4.** Inicijalni izbor za započinjanje DMT zavisi od toga da li je za lek izdata dozvola, šta kaže Vodič za prepisivanje, i ko plaća terapiju, kao i od samog toka bolesti i ličnih stavova

DMT, terapija koja modifikuje bolest; EMA, Evropska agencija za lekove (regulatorno telo za EU); FDA, Uprava za hranu i lekove (regulatorno telo za SAD)

vezi redosleda terapije, pa se ljudima sa MS dozvoljava pristup nekim DMT tek pošto se potvrdi neuspeh neke utvrđene DMT. To znači da neka DMT može po registraciji da bude dostupna i za inicijalnu upotrebu, ali u stvari ipak ne može da bude dostupna u praksi – što ćemo ilustrovati sledećim primerima.

- U SAD neke osiguravajuće kompanije iziskuju da osoba sa DMT mora prvo da pokaže neuspeh terapije DMT sa njihovog 'preporučenog spiska' (po pravilu manje

skupe utvrđene DMT) pre nego što pristanu da pokriju troškove druge DMT.<sup>233</sup>

- U Španiji i Italiji, vodiči za prepisivanje i farmakopeje funkcionišu na regionalnom nivou, a koje će DMT biti na raspolaganju za inicijalnu upotrebu može da zavisi i od nacionalne pozitivne liste (za koje DMT će se troškovi pokrivati).<sup>230,231</sup>
- Vodiči za nacionalne pozitivne liste u evropskim zemljama su restriktivniji u načinu na koji će se neke novije DMT plaćati nego

Zemlja	Izvor podataka	Datum kada su uključeni pacijenti	Nalaz
Australija	Registar (1.113 osoba)	Ljudi kojima je dijagnostikovana RRMS 1998-2010. <sup>a</sup>	18% nisu počeli sa DMT tokom srednjeg perioda praćenja od 2 godine <sup>239</sup>
Holandija	Anketa (1.572 osoba, stopa odgovora 89%)	Ljudi sa MS 2011.	31% nisu nikada primili DMT. Kao razlozi navode se briga zbog neželjenih dejstava, neizvesnost oko efikasnosti DMT, tok bolesti (blag ili progresivan) i savet dobijen od neurologa <sup>240</sup>
USA	Baza podataka zahteva za plaćanje podnetih osiguranju (11.061 osoba)	Ljudi kojima je dijagnostikovana MS 2001-2007. <sup>a</sup>	57% nisu počeli sa DMT tokom srednjeg perioda praćenja od 3 godine <sup>241</sup>
USA	Baza podataka zahteva za laćanje podnetih osiguranju (7.993 osoba)	Ljudi kojima je dijagnostikovana MS 2007-2011. <sup>a</sup>	28% nisu počeli sa DMT u roku od 6 meseci po postavljanju dijagnoze <sup>241</sup>

**Tabela 5.** Mnogi ljudi sa MS uopšte ne započinju terapiju DMT.

<sup>a</sup>Razlozi za nezapočinjanje terapije nisu bili uključeni u ovaj skup podataka. DMT, terapija koja modifikuje bolest; RRMS, relapsno-remitentna multipla skleroza

što navodi dozvola koju izdaje Evropska agencija za lekove (EMA) (**Odeljak 6**).<sup>231</sup>

- U nekim zemljama nikakvi troškovi za DMT nisu na pozitivnoj listi (ne snosi ih ni država, niti osiguravajuće kompanije), a u drugima se finansiraju samo utvrđene DMT.<sup>235-238</sup> O tome dodatno govori **Odeljak 6**.

sa 8% od ukupne upotrebe DMT 2011. na 33% koliko je iznosila 2013.<sup>246</sup> Ova studija ne pravi razliku između započinjanja DMT, nastavka i prebacivanja sa jedne na drugu ali ovi rezultati ukazuju na brzu promenu stavova u zemlji u kojoj ima manje prepreka nego u drugim delovima sveta i gde se terapija može započeti bilo kojim odobrenim lekom.

#### Kako se terapija započinje u kliničkoj praksi?

MS je specijalnost koja se brzo razvija i datumi objavljivanja rezultata studija koje ispituju kako da se započne lečenje kaskaju za raspoloživim opcijama DMT. Prema rezultatima mnogih studija, od kojih neke uključuju podatke iz 2011. mnogi ljudi sa MS ne započinju terapiju DMT (**Tabela 5**),<sup>239-242</sup> a mnogi od onih koji je primaju, zapravo dobijaju samo utvrđene DMT (**Tabela 6**).<sup>117,119,122,239,243-245</sup> Iako ti rezultati verovatno oslikavaju kliničku praksu u to vreme, određeni broj novijih DMT odobren je pošto su te studije sprovedene; za neke od tih DMT postoji na dokazima zasnovana superiornija efikasnost od utvrđene DMT. Nedavno objavljeni rezultati iz Australije pokazuju da je upotreba novijih DMT porasla

#### Izbor terapije bi trebalo da bude informisana zajednička odluka

Pošto se postavi dijagnoza MS, cilj bi trebalo da bude da se započne i nastavi terapija primenom DMT koja je najpogodnija za tok bolesti, vrednosti, potrebe, ograničenja i način života pacijenta. Koalicija za multiplu sklerozu u SAD je 2014. objavila konsenzus, dokument u kome preporučuje da o složenim faktorima koji se moraju uzeti u obzir kada se odlučuje o izboru DMT moraju zajedno da razgovaraju pacijent oboleo od MS i lekar koji ga leči.<sup>210</sup> Stav koji je 2015. objavila Američka akademija za neurologiju (AAN) takođe podržava mišljenje da odluku o individualizovanoj terapiji treba da donesu ljudi sa MS u saradnji sa timom koji ih leči.<sup>247</sup> Vodič koji je 2015. objavila ABN takođe preporučuje da se o

Zemlja/region	Izvor podataka	Datum kada su uključeni pacijenti	Nalaz
Australija	Registar (771 osoba)	Ljudi kojima je dijagnostikovana RRMS 1998-2010. koji su počeli da primaju DMT	Skoro 99% onih kojima je uvedena terapija počeli su da primaju utvrđene DMT. Međutim, novije DMT postale su dostupne tek tokom poslednja 24 meseca ove studije <sup>239</sup>
Evropa	EMA	Septembar 2015.	EMA je isključila neke novije DMT za inicijalnu upotrebu kod većine ljudi sa RRMS <sup>122, 243</sup>
SAD	Anketa (75 osoba)	Neurolozi iz centara za MS, 2010.	Svi su preporučivali da se DMT započne kod mladih odraslih sa blagom RRMS, u 90-98% slučajeva se preporučuje utvrđeni DMT zavisno od ostalih faktora rizika <sup>244</sup>
SAD	Baza podataka zahteva za plaćanje podnetih osiguranju (6.181 osoba)	Ljudi sa MS kojima je započeta terapija DMT između januara 2007. i septembra 2009.	93% su počeli terapiju utvrđenim DMT <sup>245</sup>
SAD	FDA	Septembar 2015.	Postoji nesklad između SAD i Evrope u odobrenim indikacijama za upotrebu konkretnih DMT kod ljudi sa aktivnom RRMS <sup>117, 119</sup>

**Tabela 6.** Većina ljudi sa MS koji primaju DMT počće sa utvrđenom terapijom

DMT, terapija koja modifikuje bolest, EMA, Evropska agencija za lekove (regulatorno telo za EU); FDA, Uprava za hranu i lekove (regulatorno telo za SAD), RRMS, relapsno remitentna multipla skleroza

rizicima, koristima i ličnim faktorima mora razgovarati i da se mišljenja ljudi sa MS moraju uzeti u obzir kada se odlučuje o DMT.<sup>112</sup>

Postoje dokazi da je takav dijalog važan ljudima sa MS i to se već dešava u praksi. Anketa sprovedena 2014. kojom je obuhvaćeno 105 ljudi sa MS u Velikoj Britaniji pokazala je da 84% njih žele da budu deo procesa odlučivanja.<sup>128</sup>

U jednoj anketi sprovedenoj 2015. na oko 5000 ljudi sa MS u SAD, 43% su rekli da terapijske odluke donose zajedno s svojim lekarom, 42% su kazali da su konačnu odluku doneli pošto su saslušali mišljenje svog lekara.<sup>248</sup>

Naša je preporuka da zdravstveni radnici specijalizovani za MS treba da imaju vremena da pomognu ljudima sa MS da razumeju sledeće kako bi mogli potpuno informisano da izaberu inicijalnu DMT:

- Moguće ishode svoje bolesti bez ikakve terapije, sa neadekvatnom ili suboptimalnom terapijom
- Koristi od ranog uvođenja terapije
- Cilj da se aktivnost bolesti svede na najmanju meru a istovremeno optimalizuje bezbednost
- Potencijalne koristi i rizike od DMT
- Ulogu koju mogu da igraju u kontroli svoje bolesti tako što će usvojiti način života koji pogoduje zdravlju mozga i donositi informisane, zajedničke odluke o svom lečenju
- Sva ograničenja u aktuelnom razumevanju MS i DMT.

Potrebno je da ljudi sa MS budu potpuno svesni činjenice da imaju ireverzibilnu bolest i da atrofija mozga i pogoršanje kognitivne rezerve ne moraju da se manifestuju kao klinički simptomi sve dok bolest ne odmakne. Pokazalo se da informisanje ljudi sa MS o njihovoj bolesti povećava njihova znanja o samoj bolesti, bez ikakvih negativnih dejstava.<sup>249</sup> I zaista, u jednoj nedavnoj anketi sprovedenoj u Velikoj Britaniji pokazano je da 59% ljudi koji su smatrali da su adekvatno informisani o terapiji za MS koriste DMT, u poređenju sa samo 27% onih koji su smatrali da nisu adekvatno informisani.<sup>127</sup>

Pridržavanje propisanoj DMT povezuje se sa manje relapsa koji iziskuju hospitalizaciju i sa nižim medicinskim troškovima od nepridržavanja propisanoj DMT<sup>250</sup> – ali pridržavanje propisanoj DMT je nepotpuno i promenljivo u praksi i kreće se od 88% do zabrinjavajuće niskih 41% u različitim studijama.<sup>251</sup> Međutim, kada ljudi sa MS kažu da su dobro informisani o svojoj bolesti i njenom lečenju<sup>252</sup> i kada imaju dobar, otvoren, na poverenju zasnovan odnos sa zdravstvenim radnicima,<sup>253,254</sup> pridržavanje terapiji se poboljšava. Kao što se navodi u **Odeljku 2**, medicinske sestre specijalizovane za MS igraju ključnu ulogu u kliničkim službama za MS. Kao članovi tima koji su obično u najbližoj vezi sa ljudima sa MS, one su u odličnoj poziciji da podstaknu urednost uzimanja terapije tako što će da uspostave poverenje i razumevanje, pruže potrebna obaveštenja, emocionalnu podršku i utehu.<sup>255</sup>

Korist od DMT koju najviše žele ljudi sa MS su kontrola simptoma i prevencija progresije onesposobljenosti.<sup>256</sup> Iako se neurolozi i ljudi sa MS po pravili slažu da je sposobnost za rad i druge svakodnevne aktivnosti najvažnija komponenta zdravstvenog stanja, neurolozi su skloni da smatraju da je fizičko funkcionisanje

ključno, dok ljudi sa MS snažno naglašavaju emocionalnu dobrobit (da se osećaju smireno, staloženo i srećno).<sup>257</sup> Ovo naglašava značaj dobrog dijaloga između zdravstvenih radnika specijalizovanih za MS i ljudi sa MS.

Kada se ljudima sa MS ponudi teorijski izbor DMT sa neželjenim dejstvima koja su samo blaga, najvažniji faktori koje oni prepoznaju su način primene (na primer, tableta, injekcija ili infuzija) i učestalost primene.<sup>258</sup> Međutim, 1% rizika od ozbiljnog neželjenog dejstva može petostruko da smanji preference za konkretnu DMT.<sup>256</sup> Ovo oklevanje među ljudima sa MS da koriste DMT sa većim potencijalom za ozbiljna neželjena dejstva zapravo naglašava potrebu da se zajednički, informisano razgovara o mogućnosti izbora, jer na stav ljudi sa MS prema potencijalnim koristima i rizicima od DMT može da utiče i izbor koji predstavi neurolog i kako se te opcije predstave.

Da rezimiramo: Za osobu sa MS koja ima mogućnost da prima DMT i može da bira između nekoliko različitih DMT, odluke o terapiji i kontroli se oslanjaju na to koliko dobro oni razumeju svoju bolest, meru u kojoj se klone rizika, iskustva drugih ljudi koje poznaju, kao i sve razloge za i protiv raspoloživih terapija i spremnosti njihovog neurologa da prepíše novije DMT.

#### Iskustvo iz prve ruke<sup>47</sup>

Kontrola mi se zakazuje samo jednom godišnje, a ja smatram da to nije dovoljno. Želela bih da budem obaveštena o novim istraživanjima i kliničkim ispitivanjima. Za ovo sam jako zainteresovana, ali sve ove informacije moram da tražim sama.

## Preporuke

**Rana intervencija u MS je od presudnog značaja i zahteva da se ljudi sa MS proaktivno uključe u zajedničko donošenje odluka i kontrolu svoje bolesti.**

- **Uskladiti terapijske vodiče sa najnovijim dijagnostičkim kriterijumima** da bi ljudi sa MS imali prilike da brzo započnu terapiju i dobiju podršku, odmah po potvrdi dijagnoze.
- **Da se obezbedi da zdravstveni radnici specijalizovani za MS mogu da odvoje dovoljno vremena da edukuju ljude sa MS o strategijama za kontrolu svoje bolesti.** Naglasiti važnost načina života koji pogoduje zdravlju mozga, koristi od ranog uvođenja terapija koje mogu da izmene tok bolesti, verovatne posledice neadekvatne ili suboptimalne terapije i cilj da se aktivnost bolesti smanji na najmanju meru, a istovremeno optimizuje bezbednost.
- **Da se primenjuje proces zajedničkog odlučivanja** koji podrazumeva dijalog između ljudi sa MS i zdravstvenih radnika. Informisana, proaktivna saradnja između ljudi sa MS i tima koji brine o njihovom zdravlju je presudna za uspešnu kontrolu ove bolesti.
- **Obezbediti dostupnost celokupnog spektra terapija koje modifikuju bolest** ljudima sa aktivnim relapsnim formama MS, bez obzira na njihovu terapijsku istoriju, ubrzati usvajanje najprimerenije strategije koja optimizuje efikasnost i bezbednost za svakog pacijenta.
- **Tražiti regulatornu dozvolu i odobrenja ljudi koji se bave procenom zdravstvenih tehnologija** za primenu ovih preporuka.



## 4. Praćenje aktivnosti bolesti i lečenje do cilja

### Ključne tačke

- Praksa monitoringa da se obezbedi da aktivnost bolesti ostane ispod ciljnog nivoa je rutinski pristup u mnogim oblastima medicine.
- Kada se radi o MS, svi parametri koji predviđaju buduće relapse i progresiju onesposobljenosti treba da budu uključeni u definiciju aktivnosti bolesti. Ova definicija treba da se razvija kako dodatni dokazi postaju dostupni.
- Redovni klinički i radiološki monitoring aktivnosti bolesti i beleženje ovih informacija treba i formalno da postanu uobičajeni u kontroli MS da bi se identifikovala suboptimalna kontrola bolesti i donosila informisana odluka o terapiji.

### Praćenje (monitoring) aktivnosti bolesti omogućuje individualizovano lečenje

Postoje dva glavna razloga za monitoring: da se **proceni efikasnost terapije** i da se **proceni bezbednost**. Monitoring parametara koji ukazuju na aktivnost bolesti omogućava procenu efikasnosti svake DMT za svakog pacijenta sa MS i omogućava da se preduzmu brze mere u slučaju terapijskog neuspeha (**Slika 11**)<sup>259</sup> – odnosno kada aktivnost bolesti kao odgovor na terapiju nije svedena na minimum (**Odeljak 5**). Proces monitoringa treba da uključi i parametre bezbednosti i podnošenja, individualizovano za svaku DMT, da se obezbedi da ljudi sa MS ne budu izloženi nepotrebnom riziku ili neželjenim dejstvima lekova koje uzimaju.<sup>112</sup>

- Monitoring može da bude ili rutinski ili uzrokovan kliničkim događajima kao što su relapsi ili neželjena dejstva lekova. Parametri koji se mogu pratiti mogu da se mere klinički (na primer, progresija onesposobljenosti i relapsi), radiološki (primenom MR) ili u laboratoriji (na primer, iz uzoraka krvi) ili može da ih prijavljuje osoba sa MS (ishodi po prijavi pacijenata; na primer, ograničenja aktivnosti, kognitivni status i nivo zamora). Parametri koji se ne mogu meriti ili opservirati (uočiti) tokom kliničkog pregleda poznati su kao subklinički parametri.

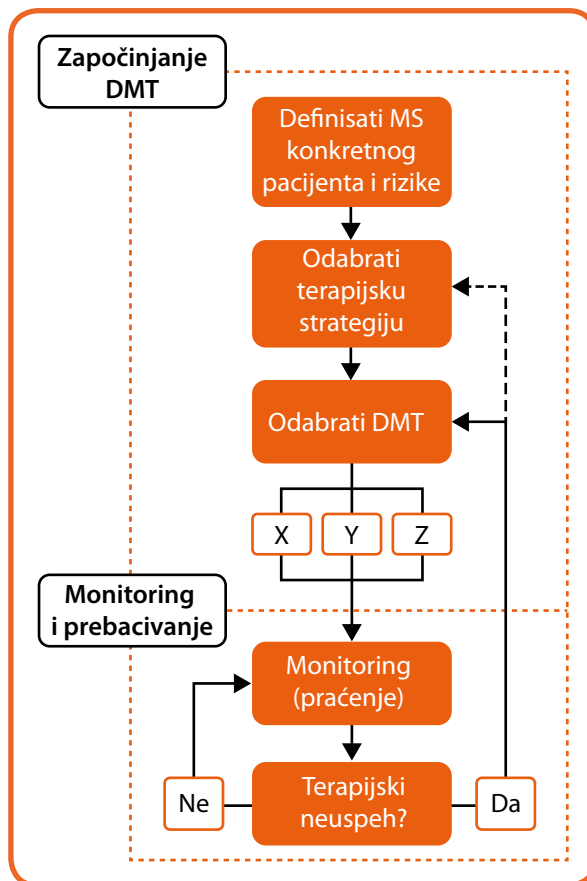
Praksa monitoringa da se osigura da aktivnost bolesti ostane ispod ciljnog nivoa je rutinska za nekolicinu stanja koja mogu da izazovu nepovratna oštećenja važnih organa.

- Kod ljudi sa **dijabetesom**, koncentracije glukoze u krvi se određuju rutinski, sa ciljem da se one održe u normalnom rasponu da se spreči dugoročno oštećenje brojnih organskih sistema, uključujući srce, oči, nerve i bubrege.<sup>260-262</sup>
- Kod ljudi sa **kardiovaskularnim bolestima** (bolestima koje se odnose na srce i krvne sudove), krvni pritisak i nivo holesterola se prate i terapija podešava da se oba ova parametra dovedu u normalni raspon. Ovo se radi da bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja koji bi mogli da oštete organe kao što su srce (zbog srčanog udara, na primer) ili mozak (zbog šloga).<sup>263</sup>
- Kod ljudi sa **reumatoidnim artritisom**, pokazano je da terapija koja se bazira na mesečnim kontrolama, poboljšava fizičku funkciju i kvalitet života u poređenju sa rutinskom negom, bez dodatnih troškova (ovde se rutinskom negom smatra kontrola kod specijaliste jednom u 3 meseca, ali bez formalnih složenih merenja aktivnosti bolesti). Praćenje broja otečenih zglobova, bolne osetljivosti zglobova, markera zapaljenja u krvi i mera aktivnosti bolesti prijavljenih od pacijenta, daju osnovu za terapijske odluke kojima se smanjuje oštećenje zglobova.<sup>264</sup> Posledično je jedna

međunarodna radna grupa preporučila strategiju „terapije do postizanja cilja“ koja se bazira na redovnom praćenju kompozitnih mera aktivnosti bolesti sa ciljem da se postigne klinička remisija – u ovom slučaju odsustvo značajne zapaljenske aktivnosti bolesti.<sup>265</sup>

Iako i MS i reumatoidni artritis izazivaju ireverzibilne promene na različitim telesnim sistemima, imaju i nekoliko zajedničkih osobina. Obe bolesti su degenerativna, autoimunska, inflamatorna stanja koja utiču na fizičko funkcionisanje i u terapiji se primenjuju DMT usmerene na odgovarajuće inflamatorne procese. Međutim, u jednom ključnom aspektu lečenje i kontrola MS zaostaje za reumatoidnim artritismom – u MS, pristup 'lečenje do cilja' još nije usvojeno u rutinskoj kliničkoj praksi. **Redovno praćenje (monitoring) kliničke i subkliničke aktivnosti bolesti** mora da postane stub na koji se oslanja lečenje MS (Slika 11).<sup>259</sup>

Postoje i dokazi da monitoring može da unapredi pridržavanje propisanoj DMT (što se povezuje sa manjim brojem težih relapsa i manjim medicinskim troškovima u poređenju sa nepridržavanjem propisanoj DMT<sup>250</sup>) kao i da podaci dobijeni monitoringom mogu da se iskoriste da se podstakne razgovor i saradnja između ljudi sa MS i zdravstvenih radnika koji brinu o njima.<sup>266</sup> Povećana uključenost ljudi sa MS u zajedničke terapijske odluke, kako se to preporučuje u ovom izveštaju, verovatnije će se



Slika 11. Monitoring je od ključnog značaja za prepoznavanje neuspeha terapije i omogućavanje blagovremenog prebacivanja na drugu DMT<sup>259</sup>

X, Y i Z predstavljaju opcije za DMT.

DMT, terapija koja modifikuje bolest.

Preuzeto i prilagođeno sa dozvolom iz Gavin Giovannoni iz Personalizing treatment choice. International MS Physician Summit, 22-23 mart 2014., Prag, Češka Republika.<sup>259</sup> © Gavin Giovannoni 2014

## Iskustvo iz prve ruke

Pošto mi je 2015. postavljena dijagnoza MS, počela sam terapiju jednom DMT. U narednih 5 ili 6 godina pokušavala sam dve ili tri različite terapije, ali sam i dalje imala relapse, pa sam zamolila mog specijalistu da mi prepíše neki drugi lek. Stvarno sam želela da vidim snimke mog mozga načinjene magnetnom rezonancom da znam šta se to dešava u mom mozgu, ali moj neurolog nije bio spreman da mi ih pokaže.

Morala sam da budem veoma proaktivna, da se borim za sebe i insistiram da se čuje i moje mišljenje. Na kraju sam prebačena na jednu noviju terapiju. Onda sam shvatila da je ona mnogo efikasnija od lekova koje sam ranije uzimala. Prestali su da se javljaju relapsi, manje sam osećala zamor i ona 'magla' u mozgu je počela da se razvedrava, što mi je zaista popravilo kvalitet života. Sada odlazim kod jednog drugog neurologa, specijaliste za MS koji mi pokazuje sve snimke mog mozga. Sada i sama mogu da vidim da nema novih lezija vidljivih magnetnom rezonancom otkako uzimam ovu novu DMT.

Drago mi je što svoje mišljenje mogu da saopštím neurologu, ali to nije svima sasvim lako. Međutim, savetovala bih i drugima koji imaju MS da se aktivno uključe u sve odluke o njihovom lečenju. Neki neurolozi su 'konzervativniji' od drugih i možda oklevaju da isprobaju nove terapije. Kao osoba koje se to ipak najviše tiče, ja volim da učestvujem u takvoj diskusiji.

postići ako rutinski monitoring aktivnosti bolesti i parametara bezbednosti postanu uobičajeni.

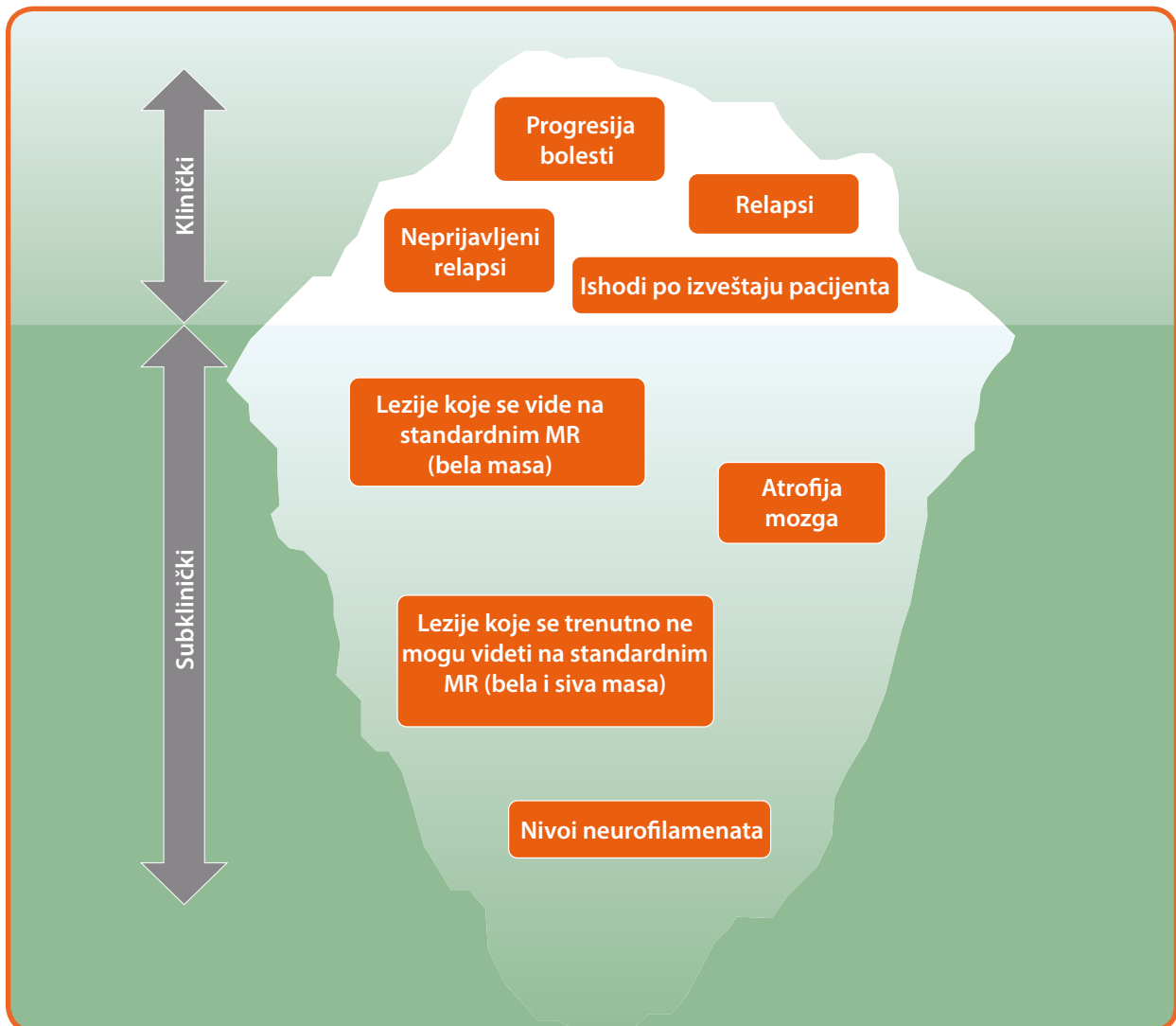
U preostalom delu ovog odeljka predstavljamo dokaze o predloženim parametrima za sveukupnu definiciju aktivnosti bolesti.

### Potrebno je da se prate klinički i subklinički indikatori aktivnosti bolesti

Istorijski, terapijski cilj za MS bio je da se spreči ili ublaži klinička aktivnost bolesti – relapsi i posebno progresija onesposobljenosti.<sup>267,268</sup> Potreba da se spreči progresija onesposobljenosti je naglašena u podacima iz svakodnevnog

kliničke prakse iz međunarodnih velikih baza podataka ljudi sa MS, koji govore da EDSS skor 5 godina posle početka MS predviđa progresiju onesposobljenosti i kada onesposobljenost počne da progredira, da se brže pogoršava pošto dostigne EDSS skor 4.0 nego posle skora 2.0.<sup>269</sup>

Međutim, neurološka rezerva je pod uticajem oštećenja CNS čak i kada ono ne vodi neposredno u progresiju onesposobljenosti ili relaps (**Odeljak 1**). Prema tome, ima smisla da se uzmu u obzir svi indikatori aktivnosti bolesti, a ne samo klinički simptomi na 'vrhu ledenog brega'. U preostalom delu ovog odeljka diskutuje se o kliničkim i subkliničkim parametrima ilustriranim na **Slici 12**,<sup>270</sup> gde se najviše fokusiraju subklinički parametri za koje postoji najobimnija baza dokaza (lezije na MR i atrofija mozga).



**Slika 12.** Monitoring progresije onesposobljenosti i relapsa može da se dopuni drugim merama aktivnosti bolesti.<sup>270</sup>

MR, snimci magnetnom rezonancom

Preuzeto i prilagođeno sa dozvolom iz Gavin Giovannoni, Biomarkers in MS. EFNS/ENS Joint Congress of Neurology, 31. maj do 3. juni 2014, Istanbul, Turska.<sup>270</sup> © Gavin Giovannoni

## Relapsi ukazuju na aktivnost bolesti i predviđaju progresiju onesposobljenosti

Studije dosledno pokazuju korelaciju između relapsa u prvih nekoliko godina bolesti i kasnijih nivoa onesposobljenosti.<sup>59,267,271,272</sup> Ako između prvog i drugog relapsa ne prođe dugo vremena, to je izgleda posebno jak prediktor progresije onesposobljenosti.<sup>59,271</sup> Zbog toga meta-analize i podaci iz svakodnevne kliničke prakse govore da postoji i korelacija između dejstava DMT na relapse i progresiju onesposobljenosti i da ti relapsi predviđaju progresiju onesposobljenosti (**Prilog 2a**).<sup>161-163,212,273-280</sup> Prema tome, postoje ozbiljni razlozi za uključivanje relapsa u definiciju aktivnosti bolesti.

Međutim, relapsi nisu jedini faktori implicirani u buduću progresiju onesposobljenosti i postoje drugi problemi kada se koristi samo izraz 'stopa relapsa'. Mnogi relapsi prođu neprijavljeno – skoro polovina ljudi sa MS koji su odgovorili na anketu nedavno sprovedenu u Velikoj Britaniji navode da neke od svojih relapsa nisu prijavili zdravstvenom radniku, a preko jedne četvrtine kaže da nisu prijavili najnoviji relaps.<sup>281</sup> Da li će relaps biti prijavljen ili neće može da zavisi i od toga koliko često osoba sa MS odlazi kod neurologa.<sup>232</sup>

## Lezije koje pokazuju snimci magnetnom rezonancom ukazuju na aktivnost bolesti, i predviđaju relapse i progresiju onesposobljenosti

Lezije koje se otkrivaju magnetnom rezonancom već se koriste kao dokaz o aktivnosti bolesti

u dijagnozi MS (**Odeljak 2**)<sup>149</sup> i u kliničkim ispitivanjima i kao osnova za uvođenje DMT u mnogim zemljama.<sup>230</sup> Zbog toga EMA je nedavno navela da MS može da se definiše kao 'aktivna' na osnovu kliničkih dokaza i/ili MR.<sup>119</sup> Na osnovu analiza i meta-analiza podataka iz kliničkih ispitivanja i izvora iz svakodnevne lekarske prakse koje uključuju desetine hiljada ljudi sa MS postoje ubedljivi dokazi za korišćenje lezija potvrđenih MR kao prediktora relapsa i progresije onesposobljenosti (**Tabela 7**).<sup>161-163, 273-276,278</sup> Dokazi iz svake od ovih studija na tabeli prikazani su veoma detaljno u **Prilogu 2a**.

Kako skeneri za MR postaju sve dostupniji<sup>1</sup> i mogućnost rutinskog praćenja aktivnosti moždanih lezija postaje izvodljiva u mnogim zemljama. Ovo povećava verovatnoću otkrivanja aktivnosti bolesti pre nego što dođe do ireverzibilnog gubitka moždanog tkiva i neurološke rezerve. Prema tome, dokazi koje daju MR o subkliničkoj aktivnosti bolesti mogu da pomognu da blagovremenije usmere terapijske odluke nego što to mogu samo klinički dokazi o aktivnosti bolesti (relapsi i progresija bolesti). Međutim, uprkos velikoj ulozi koju MR igra u postavljanju dijagnoze MS i odluci da se uvede DMT, mnogi ljudi sa MS se prebacuju na drugu DMT samo ako im se pojave novi klinički simptomi, a ne samo na osnovu dokaza koje o novim lezijama pruža MR (**Odeljak 5**). Štaviše, praćenje pomoću MR se ne sprovodi svuda na rutinskom nivou u kliničkoj praksi. U svojim smernicama iz 2015. ABN, predlaže da se snimanje magnetnom rezonancom uključi u rutinski godišnji proces

Postoji korelacija između dejstava DMT i:

- relapsa i progresije onesposobljenosti<sup>273,276</sup>
- lezija vidljivih pomoću MR i progresije onesposobljenosti<sup>273, 276</sup>
- lezija vidljivih pomoću MR i relapsa<sup>274, 275</sup>

Kod ljudi sa KIS, broj novih lezija predviđa rizik od drugog relapsa (odnosno konverzije u RRMS po svim dijagnostičkim kriterijumima)<sup>162, 163</sup>

Kratkoročno (6-9 meseci) terapijsko dejstvo na lezije vidljive pomoću MR predviđa srednjoročno (12-24 meseci) terapijsko dejstvo na relapse<sup>275</sup>

Promene u ukupnom opterećenju lezijama (ukupna zapremina lezija vidljivih na snimcima MR tokom prvih 1-2 godina terapije) predviđaju dugoročno (10 godina) progresiju onesposobljenosti<sup>161</sup>

Inicijalno terapijsko dejstvo na lezije vidljive pomoću MR predviđa dugoročno (do 16 godina) terapijsko dejstvo na relapse i progresiju onesposobljenosti<sup>278</sup>

**Tabela 7.** Lezije vidljive pomoću MR predviđaju relapse i progresiju onesposobljenosti.

KIS, klinički izolovani sindrom; DMT, terapija koja modifikuje bolest; MR, snimanje magnetnom rezonancom; RRMS, relapsno-remitentna multipla skleroza

kontrole.<sup>112</sup> Međutim, anketa koja u Velikoj Britaniji sprovedena 2014. na 108 neurologa posebno zainteresovanih za MS otkrila je da iako je 59% anketiranih koristilo MR da prati odgovor na terapiju, samo 9% su to radili rutinski.<sup>282</sup>

### Atrofija mozga ukazuje na aktivnost bolesti i predviđa progresiju onesposobljenosti

Centralna tema ovog izveštaja je da cilj terapije MS treba da bude da se sačuva moždano tkivo i na taj način doživotno očuva maksimalno moguće zdravlje mozga. Atrofija mozga nastaje kao rezultat opterećenja koje se odvija preko brojnih različitih mehanizama. To podrazumeva da je potrebno pratiti i zapreminu mozga uz broj aktivnih i ukupnih lezija, što predstavlja samo jednu vrstu opterećenja. Uz to, zapremina mozga je merljivi pokazatelj moždane rezerve, pa stope atrofije mozga veće od onih u opštoj populaciji ukazuju na aktivnost bolesti MS.

Dole sažeto prikazujemo dokaze iz ispitivanja koji govore da atrofiju mozga treba uključiti u definiciju aktivnosti bolesti kao prediktora kliničkih simptoma MS. Dodatni detalji svake od ovih studija prikazani su u **Prilogu 2b**.<sup>159-163</sup>

- Meta-analize podataka iz kliničkih studija pokazuju korelaciju između dejstva terapije na atrofiju mozga i progresiju onesposobljenosti.<sup>159,160</sup> Ovo je potpuno nezavisno od korelacije između dejstva terapije na lezije vidljive pomoću MR i progresije onesposobljenosti<sup>159</sup> jer atrofija mozga nastaje usled difuznog oštećenja i lezija koje je teško uočiti, kao i od lezija koje se mogu uočiti na MR.<sup>29</sup>
- Ispitivanja kod ljudi sa KIS koji primaju DMT pokazala su da je verovatnije da će onima sa većim stepenom atrofije mozga MS da bude dijagnostikovana u roku od 2 godine<sup>163</sup> i da je verovatnije da će imati drugi relaps u roku od 4 godine<sup>162</sup> nego što je to slučaj sa onima koji imaju manju atrofiju mozga.
- Dugoročna (10 godina) progresija onesposobljenosti može da se predvidi po brzini atrofije mozga tokom prvih 1-2 godine terapije.<sup>161</sup>

Značaj merenja atrofije mozga već je prepoznat. U anketi koja u Velikoj Britaniji sprovedena

među neurolozima posebno zainteresovanim za MS, više od polovine od 56 anketiranih verovalo je da je atrofija mozga relevantan parametar za merenje.<sup>282</sup> Međutim, tehnologija MR koja je potrebna da se meri atrofija mozga još uvek nije široko dostupna u kliničkoj praksi.

### Ostali parametri koji bi eventualno mogli da ukažu na aktivnost bolesti još uvek nisu potvrđeni

Dokazi zasnovanih na podacima za ostale potencijalne markere aktivnosti bolesti uključene na **Slici 12** (lezije u sivoj masi mozga, nivo neurofilamenata u spinalnoj tečnosti i ishodi po oceni samih pacijenata) sve je više, ali ne dovoljno da podrži njihovo rutinsko uključivanje u klinički monitoring aktivnosti bolesti kod ljudi sa MS. Mi po pravilu preporučujemo da terapijske ciljeve zasnovane na dokazima treba razvijati kada dokazi postaju dostupni.

Tehnike snimanja magnetnom rezonancom koje se koriste u sadašnjoj kliničkoj praksi mogu da otkriju lezije u beloj masi mozga (koja se uglavnom sastoji od nervnih aksona koji prenose signale između različitih delova mozga), ali MS utiče i na sivu masu mozga (koja je uglavnom odgovorna za kogniciju i obradu informacija). Razvijeni su novi protokoli za MR da se otkriju lezije u sivoj masi,<sup>283</sup> ali ova tehnologija i dokazi zasnovani na podacima još uvekne postoje da bi se lezije u sivoj masi mogle uključiti u aktuelnu definiciju aktivnosti bolesti.

Neurofilamenti su proteini koji predstavljaju 'skelu' za nervna vlakna i oslobađaju se kada dođe do njihovog oštećenja. U jednoj skorašnjoj studiji u kojoj su ljudi sa RRMS primali jednu od novijih DMT tokom godinu dana, smanjenje nivoa nekih neurofilamenata u cerebrospinalnoj tečnosti bilo je u korelaciji sa manjim brojem relapsa i manjim brojem novih lezija tokom tog istog perioda.<sup>284</sup> Uz to, jedna novija studija kod ljudi sa KIS pokazala je da su nivoi istih neurofilamenata u krvi visoki u poređenju sa nivoima kod zdravih ljudi, kao i da su viši nivoi kod osoba sa KIS povezani sa većim skorovima onesposobljenosti, brojevima lezija i brojevima aktivnih lezija.<sup>285</sup> Štaviše, pokazano je i da su viši nivoi jednog drugog neurofilamenta u krvi povezani sa većim brojem lezija i većim skorovima onesposobljenosti nego što je slučaj sa nižim nivoima kod ljudi sa MS.<sup>286</sup> Ako rezultati poput ovih budu potvrđeni i u narednim

studijama, nivoi neurofilamenata u krvi imaju potencijal da budu usvojeni kao indikatori subkliničke aktivnosti bolesti što se može raditi čak i u zemljama u kojima su skeneri za MR malobrojni.

Panel stručnjaka za MS je 2015. godine predložio da se uključe mere kognicije, zamora i depresije u definiciju aktivnosti bolesti, budući da ovi ishodi koje procenjuju sami pacijenti značajno utiču na kvalitet života ljudi sa MS.<sup>267</sup>

### Redovni monitoring daje jaku osnovu za kliničko odlučivanje

Proaktivni pristup ovakvom praćenju (monitoringu), sa jasnim terapijskim ciljem, treba da se usvoji kao ključni princip lečenja i kontrole MS, a ljude sa MS treba podstaći da ovo traže od svojih ordinirajućih kliničara. Predloženi detalji kliničkih smernica prevazilaze obim ovog izveštaja, ali mi preporučujemo da svaki terapijski cilj treba da bude zasnovan na dokazima i treba da se razvija kako dolazimo do novih dokaza.

Podaci zasnovani na dokazima predstavljeni u ovom odeljku govore da dokazi o aktivnosti bolesti (ili njenoj neaktivnosti) dobijeni primenom MR dopunjuju klinička merenja progresije bolesti i mogu da pomognu da se blagovremeno donesu terapijske odluke. U svetlu snažne veze između zapaljenskih lezija i potonjih kliničkih relapsa i progresije onesposobljenosti, pojava novih lezija treba da se prospektivno i tačno prati pomoću MR koja se obavlja u prethodno utvrđenim intervalima. I zaista, najnoviji dokumenti u

kojima se iznose konsenzusi međunarodnih<sup>57</sup> i kanadskih<sup>287</sup> stručnjaka preporučuju da aktivnost bolesti treba procenjivati pomoću MR najmanje jednom godišnje.

Idealno bi bilo da se prati i zapremina mozga, jer je to merljivi pokazatelj moždane rezerve i budući da velika brzina atrofije mozga kod nekih ljudi sa MS po svojoj prilici predviđa loš ishod. Nama je jasno da će se rutinsko praćenje zapremine mozga oslanjati na uključivanje tehnika merenja ovog parametra u radiološku praksi i da tehnologija koju ovo iziskuje još nije široko dostupna. Međutim, kvalitetno praćenje razvoja lezija (brojanje novih lezija) na snimcima dobijenim pomoću MR trenutno jeste izvodljivo, i treba rutinski da se obavlja kod ljudi sa MS.

Upisivanje rezultata ovakvog praćenja u bazu podataka ili registar kome se može pristupiti preko alata za kliničko postupanje može da olakša donošenje odluka o doživotnom lečenju i nezi za svaku osobu sa MS jer omogućava da zdravstveni radnici specijalizovani za MS imaju uvid u njihovu celokupnu istoriju aktivnosti bolesti i terapije na jednom mestu. Sistematski monitoring kliničkih i subkliničkih indikatora aktivnosti bolesti može da pomogne da se prepozna terapijski neuspeh (suboptimalni odgovor na tekuću DMT). Ovo pak omogućuje da se razmotri brzi prelazak na alternativnu DMT; dokazi da se ishodi mogu poboljšati ovakvim prebacivanjima prikazani su u **Odeljku 5**. Podaci iz registara mogu da se analiziraju i da bi se generisali podaci iz svakodnevne kliničke prakse koji se mogu koristiti kao temelj za buduću kliničku i regulatornu praksu i pokažu vrednost onima koji plaćaju,<sup>288,289</sup> o ovome detaljnije u **Odeljku 6**.

## Preporuke

**Redovni klinički i radiološki monitoring aktivnosti bolesti i formalno beleženje ovih informacija predstavlja ključ za terapijsku strategiju koja se preporučuje u ovom izveštaju.**

- **Uključiti dokaze iz ovog praćenja (monitoringa) u redovnu kliničku procenu i redovna/ vanredna snimanja mozga magnetnom rezonancom u sve definicije aktivnosti bolesti ili suboptimalnog odgovora**, da bi se moglo pomoći u brznoj identifikaciji terapijskog neuspeha i odluci da se promeni terapija.
- **Obezbediti da zdravstveni radnici specijalizovani za MS imaju dovoljno vremena da prate aktivnost bolesti** kod ljudi sa MS.
- **Usaglasiti i primeniti standardizovane tehnike prikupljanja podataka, protokole i baze podataka**, na nacionalnom i internacionalnom nivou, da se mogu pratiti klinički i subklinički događaji u rutinskoj praksi. **Uključiti ih kao alat za kliničku terapiju i negu** da se olakša individualizovani pristup u praksi.

## 5. Reagovati brzo na svaki dokaz o aktivnosti bolesti

### Ključne tačke

- Kada rezultati monitoringa ukažu na suboptimalnu kontrolu bolesti, treba brzo reagovati i razmotriti mogućnost prebacivanja pacijenta sa MS na drugu DMT.
- Tradicionalni pristup prebacivanju bio je da se poveća doza ili učestalost ubrizgavanja ili da se proba druga DMT sa istim mehanizmom delovanja.
- Sada na raspolaganju imamo veći broj novijih DMT, sa različitim mehanizmima dejstva, a za neke od njih imamo i dokaze o superiornoj efikasnosti u odnosu na utvrđene DMT.
- Mnogi ljudi sa MS mogu da imaju koristi od prebacivanja na neku od ovih novijih DMT, kao što pokazuje rastući broj dokaza na parametrima iz kliničkih studija i ispitivanja u uslovima svakodnevne kliničke prakse.

### Rano otkrivanje suboptimalnog odgovora na terapiju je od ključnog značaja

MS je bolest sa izuzetno mnogo varijacija. Još uvek se nijedna pojedinačna DMT nije pokazala delotvornom kod svih ljudi sa MS, a verovatnoća da će neka konkretna osoba da odgovori odnosno da neće da odgovori na bilo koju konkretnu DMT u ovom trenutku ne može da se predvidi. Prema tome, mnogi ljudi sa MS će možda morati da probaju nekoliko DMT pre nego što se postigne optimalna kontrola aktivnosti bolesti. Studije su pokazale da aktivnost bolesti tokom primene neke DMT predviđa lošu prognozu.<sup>290</sup> To znači da je brzo otkrivanje aktivnosti bolesti koje ukazuje na suboptimalni odgovor na DMT veoma važno, da bi se moglo razmisliti o prebacivanju na neki alternativni agens.

### Nema konsenzusa oko definicije 'suboptimalnog odgovora'

U ovom trenutku ne postoji šire usvojena definicija suboptimalnog odgovora na DMT, niti postoje univerzalno prihvaćene smernice za kontrolu MS kod ljudi koji ne odgovaraju na terapiju. Različite ugledne grupe su objavile svoje vodiče, ali nema konsenzusa.<sup>210,232, 267,290-292</sup>

Za kontrolu drugih hroničnih progresivnih bolesti, kao što su reumatoidni artritis,<sup>265</sup>

spondiloartritis,<sup>293</sup> lupus<sup>294</sup> i kancer<sup>295,296</sup> usvojen je cilj terapije kao **'odsustvo dokaza o aktivnosti bolesti'** (NEDA). Slično tome, grupa stručnjaka je i za MS predložila da terapijski cilj bude NEDA i to se definiše kao odsustvo relapsa, pogoršanja onesposobljenosti i odsustvo aktivnosti na MR (bez novih ili povećanih lezija ili aktivnih lezija).<sup>291,297</sup> Ovi stručnjaci predlažu da se ljudima sa MS ponudi mogućnost da se prebace na alternativnu DMT kada u skladu sa ovim kriterijumima postoje dokazi o aktivnosti bolesti. Prediktivna snaga mere NEDA ilustrovana je u skorašnjoj studiji na 219 ljudi sa KIS ili RRMS. Ovde je pokazano da ako se NEDA kod pojedinačnog pacijenta dostigne posle 2 godine primene neke DMT, postoji skoro 80% šanse da njihova onesposobljenost neće progredirati 7 godina kasnije (za više od 0.5 EDSS bodova).<sup>298</sup>

Možda postizanje i održavanje NEDA nije moguće za svaku osobu sa MS. U istoj studiji, stanje NEDA postignuto je kod 27.5% učesnika posle 2 godine, a samo kod 7.9% posle 7 godina.<sup>298</sup> Međutim, većina učesnika uzimala je utvrđene DMT (jer su se uključili u studiju pre nego što su novije DMT postale dostupne), a i broj uključenih je bio previše nizak da bi se na osnovu njega mogla proceniti relativna vrednost strategije prebacivanja sa jedne terapije na drugu. Slično pitanje pojavilo se i u analizi četiri klinička ispitivanja novijih DMT (gde je baza dokaza podržavala njihovu superiornu efikasnost u odnosu na utvrđene



DMT), a rezultati su pokazali da je NEDA dostignuta samo kod 32-39% učesnika posle 2 godine lečenja<sup>298</sup> – učesnici koji su ostali u tim ispitivanjima nisu imali mogućnost da se prebace na drugu DMT ako su imali suboptimalni odgovor. Još uvek nemamo podatke zasnovane na dokazima koji bi nam rekli koji procenat ljudi sa MS može da očekuje da dostigne NEDA ako bi na raspolaganju imali sve DMT i ako bi se snimci magnetnom rezonancom kao indikatori aktivnosti bolesti rutinski ponavljali da se obezbedi pravovremeno prebacivanje.

Nedavno se pojavila ideja da bi i brzinu razvoja atrofije mozga trebalo uključiti u definiciju NEDA;<sup>299</sup> ovo bi prebacilo fokus terapije MS na sprečavanje oštećenja organa i podsticanje zdravlja mozga. Uz to, jedna grupa stručnjaka za MS predložila je da se uključi mera kognitivne funkcije u definiciju NEDA jer kognicija, zamor i depresija značajno doprinose kvalitetu života kod ljudi sa MS.<sup>267</sup> Štaviše, pokazano je da parametar zasnovan na broju novih lezija na MR i broju relapsa tokom prve godine terapije ('modifikovani Rio skor') predviđa loš odgovor na određenu utvrđenu DMT tokom 3 godine<sup>300</sup> i tokom 5 godina.<sup>301</sup>

### Manifestna aktivnost bolesti treba da dovede u pitanje terapijsku strategiju

Malo je verovatno da bi potpuno odsustvo aktivnosti bolesti koju identifikuje MR moglo biti moguće za sve ljude sa MS koji koriste sada DMT; međutim, neurolozi bi trebalo da imaju u vidu princip i da teže da bar postignu najniži nivo subkliničke aktivnosti bolesti koji ne predviđa dalji suboptimalni odgovor. Kanadska radna grupa za MS je u dokumentu koji je objavila 2013. preporučila da se terapija ljudi sa MS oslanja na praćenje tri domena: relapse, progresiju onesposobljenosti i aktivnosti koju potvrđuje MR (nove lezije). Promenu u terapiji iziskivali bi visoki nivoi zabrinutosti u jednom, srednji u dva ili niži u sva tri od ovih domena.<sup>232</sup> Koalicija za multiplu sklerozu u SAD je u konsenzusu koji je objavila 2014. preporučila da se uzme u obzir prebacivanje na drugu DMT ako postoje dodatni klinički dokazi o aktivnosti bolesti ili ako na nju ukazuje MR; to znači da bi odluka da se promeni terapija mogla da se bazira i samo na dokazima dobijenim magnetnom rezonancom. Ovaj

dokument takođe preporučuje da suboptimalni odgovor treba da utvrdi "sam pacijent i njegov ordinirajući lekar".<sup>210</sup> U smernicama ABN iz 2015. navodi se da su "nove lezije koje pokazuje MR osetljiviji indeks zapaljenske aktivnosti bolesti od kliničkih relapsa."<sup>112</sup>

Međutim, u praksi se prebacivanje obično vodi isključivo kliničkim dokazima. Regulatorni organi vlasti navode okolnosti pod kojima se može uvesti neka DMT, ali oni ne definišu suboptimalni odgovor i retko daju smernice kada da se pređe sa jedne DMT na drugu. U ovom trenutku, neki neurolozi neće da prebace osobu sa MS na drugu DMT ako nema kliničkih dokaza o postojanju aktivnosti bolesti (relapsa ili progresije onesposobljenosti), čak i kada postoje nedvosmisleni dokazi o aktivnosti bolesti dobijeni pomoću MR.<sup>244,302</sup> U jednoj anketi medicinskih sestara specijalizovanih za MS sprovedenoj januara 2014. u Velikoj Britaniji 72% anketiranih je odgovorilo da bi čekale na dva ili više relapsa pre nego što bi uputile sobu sa MS da se ponovo proceni tekuća DMT. Uz to, većina neurologa u SAD preporučuje da terapija traje najmanje 6-12 meseci pre prebacivanja na drugu DMT iz razloga neadekvatne kontrole bolesti,<sup>244</sup> jer je potrebno da prođe neko vreme da terapija počne da deluje.

Razvoj kliničkih smernica prevazilazi obim ovog izveštaja, ali mi preporučujemo da i cilj terapije, i definicije 'aktivnosti bolesti' i 'suboptimalnog odgovora' treba da budu bazirani na dokazima, da treba da se dopunjuju kako novi dokazi postaju dostupni i treba da imaju za cilj doživotno očuvanje najboljeg mogućeg zdravlja mozga.

### Šta se dešava u tekućoj kliničkoj praksi?

#### Prebacivanje sa jedne na drugu utvrđenu terapiju je uobičajeno

Većina ljudi sa relapsnim formama MS započinje lečenje jednom od utvrđenih DMT koje su odobrene pred kraj prošlog veka (**Odeljak 3**). U roku od 2 godine započinjanja neke utvrđene DMT, između jedne i dve trećine ljudi sa MS klasifikuju se kao 'bez odgovora' ili 'sa suboptimalnim odgovorom', što se definiše širokim spektrom različitih kliničkih mera koje uključuju relapse i/ili progresiju onesposobljenosti.<sup>303,304</sup> Ovaj procenat bi mogao da bude i veći ako bi se uključile i mere opisa aktivnosti bolesti dobijene pomoću MR.<sup>41</sup>

Među utvrđenim DMT, samo su dva mehanizma dejstva. Zbog ograničenog broja raspoloživih opcija, tradicionalna strategija za prebacivanje sa jedne na drugu terapiju bila je da se poveća doza ili poveća učestalost ubrizgavanja (injekcija) ili da se proba sa nekom drugom DMT koja ima isti mehanizam dejstva. U jednoj studiji u SAD koja je obuhvatila 6.181 ljudi sa MS koji su terapiju DMT započeli 2007-2009, 79% od onih koji su promenili inicijalno utvrđenu DMT prešli su na drugu utvrđenu DMT; preostali su prešli na novije DMT. Od onih koji su i drugi put menjali terapiju, oko dve trećine su opet dobili jednu od utvrđenih DMT.<sup>245</sup> Ovaj pristup bi mogao da ilustruje oklevanje da se prepišu skorije odobrene DMT sve dok se potpuno ne iscrpe opcije sa utvrđenim DMT. Sada kada imamo nekoliko novijih DMT sa većim brojem različitih mehanizama dejstva, međutim, Konsenzus koalicije za multiplu sklerozu iz 2014. preporučuje da oni koji ne odgovaraju na terapiju treba da se prebace na drugačiji režim DMT, na primer sa drugačijim mehanizmom dejstva.<sup>210</sup>

### Stavovi prema novijim terapijama se razlikuju

Odluka da se prepiše neka novija DMT može da bude pod uticajem vodiča za prepisivanje, politike nadoknade troškova za lekove (pozitivna lista), pravila osiguravajućih kompanija na lokalnom, regionalnom ili nacionalnom nivou, izborom samog pacijenta, ili zabrinutošću zbog eventualnih neželjenih dejstava (**Tabela 4 Odeljak 3**). Štaviše, neki neurolozi oklevaju da promene svoju rutinsku kliničku praksu da bi izbegli zahteve za monitoring za neke novije DMT. Neurolozi uglavnom znaju kako da kontrolišu neželjena dejstva utvrđenih terapija; međutim, novije DMT imaju drugačije profile bezbednosti od utvrđenih DMT i neke iziskuju viši nivo monitoringa.<sup>109,305</sup> Prema tome, ljudi sa MS i zdravstveni radnici koji ih leče treba da uspostave ravnotežu između potencijalno višeg nivoa efikasnosti nekih novijih DMT i njihovih pojedinačnih profila rizika.<sup>109,305</sup>

Ne treba potcenjivati različite stavove profesionalaca prema inovacijama na posebnim poljima, kao što je neurologija; oni mogu da dovedu do geografskih razlika u pristupu kontroli bolesti ili brzini usvajanja novijih terapija. Ova sociološka pojava poznata je kao 'difuzija inovacija'<sup>306</sup> i uz faktore kao što

su nedostatak najnovijih informacija može da objasni razlike u sveukupnim modelima prakse.

Procenat ljudi koji primaju terapiju za MS koji su dobili novije DMT pokazivao je 2013. velike razlike (**Slika 13**)<sup>8,231,246,307,308</sup> pa čak i unutar pojedinih zemalja. Na primer, podaci iz Australije pokazuju da je upotreba novijih DMT skočila sa 8% (2011.) do 33% (2013.) ukupne upotrebe DMT. Kada se podaci za upotrebu novije DMT iz 2013. razlože po državama i teritorijama u zemlji, kreću se u rasponu od 17% do 40% ukupne upotrebe DMT.<sup>246</sup>

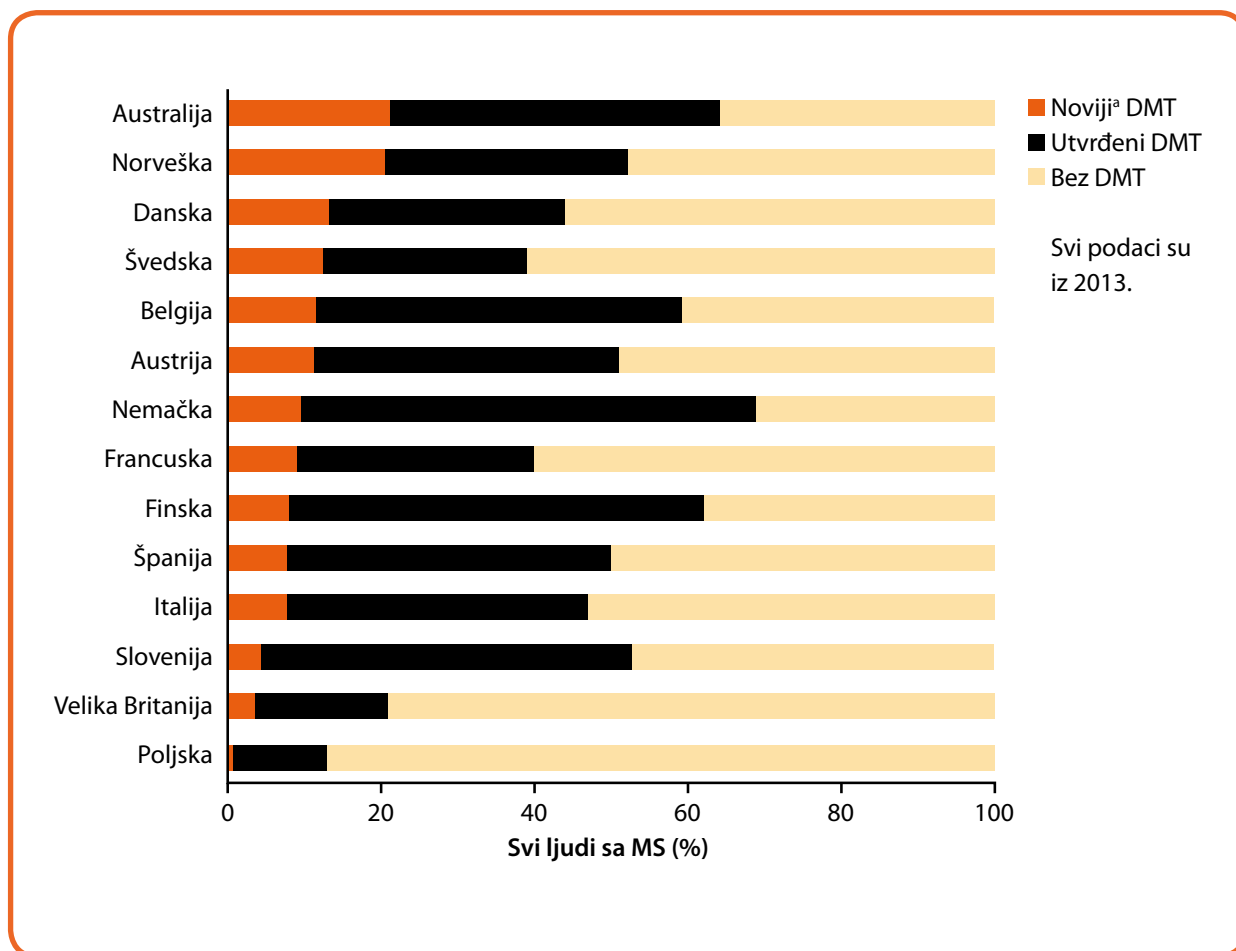
Kombinovana terapija (tj. istovremeno uzimanje više od jednog leka) uspešno se koristi za lečenje nekih vrsta raka,<sup>309</sup> složene bolesti kod koje lekovi sa različitim mehanizmima dejstva mogu da imaju aditivni efekat. Takav pristup je ispitivan i kod ljudi sa MS čija se bolest neadekvatno kontroliše, ali su klinička iskustva za sada ograničena.<sup>232</sup>

### Često dolazi do prekida terapije

Smatra se da su prekidi u terapiji ljudi sa aktivnom MS jednaki kao i neredovno uzimanje terapije ili još gori od toga, pa ti prekidi imaju negativan uticaj na tok bolesti. Kada se menja terapija, 30% ljudi sa MS prave pauzu u uzimanju lekova dužu od 30 dana i skoro 20% pravi pauzu dužu od 60 dana.<sup>241</sup> Neki regulatorni organi vlasti preporučuju pauzu u terapiji kada se prelazi sa jedne DMT na drugu, da se izbegnu neželjena dejstva na imuni sistem koja bi mogla da dovedu do veće verovatnoće razvoja ozbiljnih infekcija.<sup>122,243</sup> Podaci iz svakodnevne kliničke prakse govore da ove pauze mogu da povećaju i rizik od relapsa; ovi dokazi bi se mogli iskoristiti kao osnova za ažuriranje preporuke o najdužem dozvoljenom trajanju prekida terapije.<sup>310</sup>

### Izbor terapije treba da bude odluka zasnovana na dokazima

Odlaganje promene terapije ili isključivanje upotrebe novijih DMT može da bude štetno po uspostavljanje brze kontrole bolesti pre nego što dođe do narednih relapsa ili progresije onesposobljenosti. I zaista najnoviji stav AAN preporučuje da ljudi sa MS treba da imaju pristup svim DMT "kada ove imaju potencijal da daju kliničku korist" i da svaki sled terapija koji nameću oni koji plaćaju ili osiguravajuće kompanije treba da bude vođen podacima zasnovanim na dokazima, a ne na ceni DMT.<sup>247</sup>



**Slika 13.** Procenat ljudi sa svim oblicima MS koji su primali novije DMT 2013. godine značajno se razlikovao među zemljama.

<sup>a</sup>Za sve novije DMT dostupne u trenutku kada su rađena ova ispitivanja postoji baza dokaza koja potvrđuje njihovu superiornu efikasnost u odnosu na utvrđene DMT.

Podaci su dobijeni na osnovu prodaje DMT navedene u originalnim izvorima,<sup>231,246</sup> i stoga potencijalno uključuju sve ljude sa svim oblicima MS (relapsnim ili progresivnim), a ne prave razliku između započinjanja terapije i prelaska sa neke druge terapije. Sve DMT za Australiju: izračunavanja bazirana na podacima o prodaji,<sup>246</sup> populaciji<sup>307</sup> i broju ljudi sa MS.<sup>308</sup> DMT, terapija koja modifikuje bolest.

Sve je više dokaza da bi ljudi sa MS čija se bolest neadekvatno kontroliše nekom od utvrđenih DMT imali koristi od odgovarajućih novijih DMT. Nekoliko studija je pokazalo da je verovatnije da će ljudi sa MS koji pređu sa utvrđene DMT na neku od novijih DMT (gde dokazi zasnovani na podacima potvrđuju superiornu efikasnost u odnosu na utvrđenu DMT) biti bez relapsa,<sup>311-314</sup> progresije onesposobljenosti<sup>311,313,314</sup> i nove aktivnosti<sup>311</sup> koja se registruje pomoću MR, a mogu čak i da osele poboljšanje u statusu onesposobljenosti<sup>314</sup> – u poređenju sa prelaskom na neku drugu utvrđenu DMT.

Izvestan broj drugih studija pokazao je moguće smanjenje onesposobljenosti,<sup>315-318</sup> poboljšanje izraženo u merama kvaliteta života,<sup>319</sup> zamora<sup>316</sup> i kognicije<sup>316</sup> kada ljudi sa MS prime neku noviju DMT (jer dokazi

zasnovani na podacima potvrđuju njihovu superiornu efikasnost u odnosu na utvrđene DMT; **Prilog 3**).<sup>311-322</sup> Kako se adekvatna kontrola aktivnosti bolesti neće uvek postići kod svih ljudi sa MS koji uzimaju bilo koju DMT, redovni monitoring treba da bude temelj svake terapijske strategije (**Odeljak 4**).

Povoljni rezultati dobijeni u studijama u kojima je poređen prelazak sa jedne na drugu terapiju govore da bi neurolozi trebalo da koriste pristupe zasnovane na dokazima i koriste novije DMT kod ljudi sa relapsnim formama MS i suboptimalnom kontrolom aktivnosti bolesti. Kao i kada se terapija započinje (**Odeljak 3**), puni spektar DMT treba uzimati u obzir i kada se menja terapija, da bi se omogućilo da ljudi sa MS i zdravstveni radnici koji ih leče zajednički donesu potpuno informisanu odluku.

## Preporuke

**Brzi prelazak na drugu DMT ako monitoring otkrije suboptimalni odgovor maksimalno će povećati šanse da se postigne najbolji mogući ishod za svaku osobu sa MS koja bi bila u riziku od zapaljenske aktivnosti bolesti da ne prima terapiju.**

- **Da se obezbedi da zdravstveni radnici koji se bave MS mogu da odvoje vreme da edukuju ljude sa MS o strategijama za kontrolu njihove bolesti.** Da se naglasi značaj načina života koji pogoduje zdravlju mozga, koristi od rane primene terapija koje mogu da izmene tok bolesti, verovatne posledice neadekvatne ili suboptimalne terapije i cilj postizanja minimalne aktivnosti bolesti uz istovremenu optimalnu bezbednost.
- **Pribegavati procesu zajedničkog odlučivanja** koji podrazumeva dijalog između ljudi sa MS i zdravstvenih radnika. Dobro informisana proaktivna saradnja između ljudi sa MS i timova koji vode računa o njihovom zdravlju je od vitalnog značaja za uspešnu kontrolu bolesti.
- **Staviti na raspolaganje puni spektar terapija koje modifikuju bolest** ljudima sa aktivnim relapsnim formama MS, bez obzira na njihovu terapijsku istoriju, ubrzati usvajanje najadekvatnije terapijske strategije koja optimizuje efikasnost i bezbednost za svakog pojedinca.
- **Održavati primenu terapije koja modifikuje bolest** sve dok bi osoba sa MS bila u riziku od zapaljenske aktivnosti bolesti da terapiju ne prima; u slučaju suboptimalnog odgovora, brzo doneti odluku o tome da li da se terapija menja ili ne.
- **Tražiti odobrenje regulatornih tela i lica koja procenjuju zdravstvene tehnologije** za primenu tih preporuka.

## 6. Koristiti sveobuhvatni ekonomski pristup kako bi se procenila ekonomičnost terapije

### Ključne tačke

- Kako se onesposobljenost osobe sa MS pogoršava, troškovi izvan Sistema zdravstvene zaštite brzo rastu i dostižu dve trećine ukupnih troškova.
- Terapijska strategija koja se navodi u ovom izveštaju, sa ranom intervencijom, redovnim praćenjem (monitoringom) i pravovremenim prelaskom na drugu terapiju da se doživotno održi najbolje moguće zdravlje mozga, ima potencijal da smanji progresiju onesposobljenosti i stoga izbegne neke od ovih dugoročnih troškova.
- Međutim, najveći broj tela za procenu zdravstvenih tehnologija (HTA) i agencija za nadoknadu troškova uzimaju u obzir samo troškove koje snosi sistem zdravstvene i socijalne zaštite. Zbog toga donose suboptimalne odluke, budući da se DMT koje imaju potencijal da donesu ekonomsku korist društvu u celini ne smatraju ekonomičnim.
- Cene DMT na globalnom nivou – kao što je to slučaj i sa ostalim farmaceutskim proizvodima – po pravilu se utvrđuju na osnovu uslova u razvijenim, bogatijim zemljama. Stoga u drugim zemljama mogu da imaju problema u obezbeđivanju pristupa tim terapijama.
- Tekući modeli finansiranja fokusiraju se na cene pojedinačnih DMT; međutim, to onda podstiče ograničavanje pojedinačnih lekova, umesto da se fokusira na nalaženje optimalne terapije za svaku osobu sa MS. Zbog toga je potrebno da se ispituju i alternativni modeli finansiranja.
- Za ljude sa MS u siromašnijim zemljama pristup DMT može da se poboljša razvojem finansijskih modela podrške i manje skupim DMT.
- Upisivanje rezultata monitoringa u baze podataka ili registre obezbediće dokaze iz svakodnevne kliničke prakse o efikasnosti i bezbednosti pojedinačnih DMT i terapijskih strategija. To se onda može koristiti u oblikovanju buduće kliničke i regulatorne prakse.

### U ekonomske procene treba uključiti sve koristi i sve troškove

#### Kako onesposobljenost raste, rastu i troškovi izvan sistema zdravstvene zaštite

Kako onesposobljenost osobe sa MS raste, značajno rastu i troškovi izvan sistema zdravstvene zaštite, kao što su neformalna nega i proizvodnja gubitaka zbog nesposobnosti za rad i konačno dostižu udeo od dve trećine u ukupnim troškovima (**Slika 8 u Odeljku 1**).<sup>71</sup> Rano dijagnostikovanje i lečenje MS mora se kombinovati sa strategijom kontrole koja se zasniva na monitoringu, a potrebna je i veća fleksibilnost platilaca za prelazak sa jedne DMT na drugu na prvi znak aktivnosti bolesti;

ovo će pomoći da se očuva moždano tkivo, doživotno očuva najbolje moguće zdravlje mozga i smanji verovatnoća pojave relapsa i progresija onesposobljenosti (**Odeljci 2-5**). Iako je verovatno da će sa ovakvim pristupom porasti neposredni troškovi za DMT i pritisak na resurse zdravstvene zaštite (kao što je MR),<sup>323</sup> visoki troškovi koji se pojavljuju u poznim stadijumima MS biće smanjeni ako bi se mogla izbeći nepotrebna progresija onesposobljenosti.

#### Nacionalna procena zdravstvenih tehnologija odlučuje šta će se finansirati iz javnog budžeta

Kada relevantno regulatorno telo odobri neku terapiju, obično njegovu vrednost procenjuje

telo za procenu zdravstvenih tehnologija – poredi zdravstvene koristi sa troškovima – da odluči da li će se to finansirati iz javnog budžeta. U većini zemalja kao osnova za ovakvu odluku koristi se formalna **ekonomska procena zdravstvenih ishoda i troškova**.<sup>324</sup>

**Zdravstveni ishodi** se često mere godinama života korigovanim u odnosu na kvalitet života (QALY). Njima se meri dejstvo terapije na dužinu i kvalitet života i mogu se porediti različite bolesti.<sup>325</sup> Terapija koja smanjuje verovatnoću da će neko umreti rano ili poboljšava kvalitet života vezan za zdravlje, imaće pozitivan uticaj na QALY. Neke ekonomske procene uzimaju u obzir i uticaj neformalne nege na zdravlje članova porodice. Ovo se u velikoj meri može primeniti na MS – i zaista, rezultati jedne nedavne ankete ukazuju da se kvalitet života vezan za zdravlje negovatelja pogoršava sa rastom onesposobljenosti obolelog lica koje neguju.<sup>326</sup>

### Troškovi neformalne nege i nesposobnosti za rad se ne uzimaju uvek u obzir

Široko je prihvaćeno da ekonomske procene zdravstvenih ishoda treba da uključe sve potencijalne zdravstvene koristi za sve aktere. Stoga je logično da ekonomske procene treba da uzmu u obzir i potencijalne **troškove** za sve aktere;<sup>327</sup> drugim rečima, potrebno je da stvari sagledaju sa **društvene tačke gledišta**. Međutim, većina ovih tela i agencija za nadoknadu troškova stvari sagledaju sa **tačke gledišta onoga koji plaća** gde se uzimaju u obzir samo troškovi koje trpe sistemi zdravstvene i socijalne zaštite. Troškovi po šire društvo, kao što su neformalna nega i nesposobnost za rad često se uzimaju u obzir tek u sekundarnoj analizi ili se uopšte ne uzimaju u obzir.

### Obično se troškovi nagomilavaju u jednom delu društva, a koristi u drugom

Usvajanje **tačke gledišta onoga koji plaća** (uski model troškova) dovodi do suboptimalnih odluka, čiji je rezultat da može da se smatra da terapije koje imaju potencijal da donesu ekonomsku korist društvu (a ne samo uštede sistemu zdravstvene zaštite) nisu ekonomične.<sup>327</sup> Sasvim je normalno da se troškovi nagomilavaju u jednom delu društva, a koristi u drugom. Kako koristi povezane sa zdravljem uživaju ljudi koji imaju bolest i njihove porodice, onda je

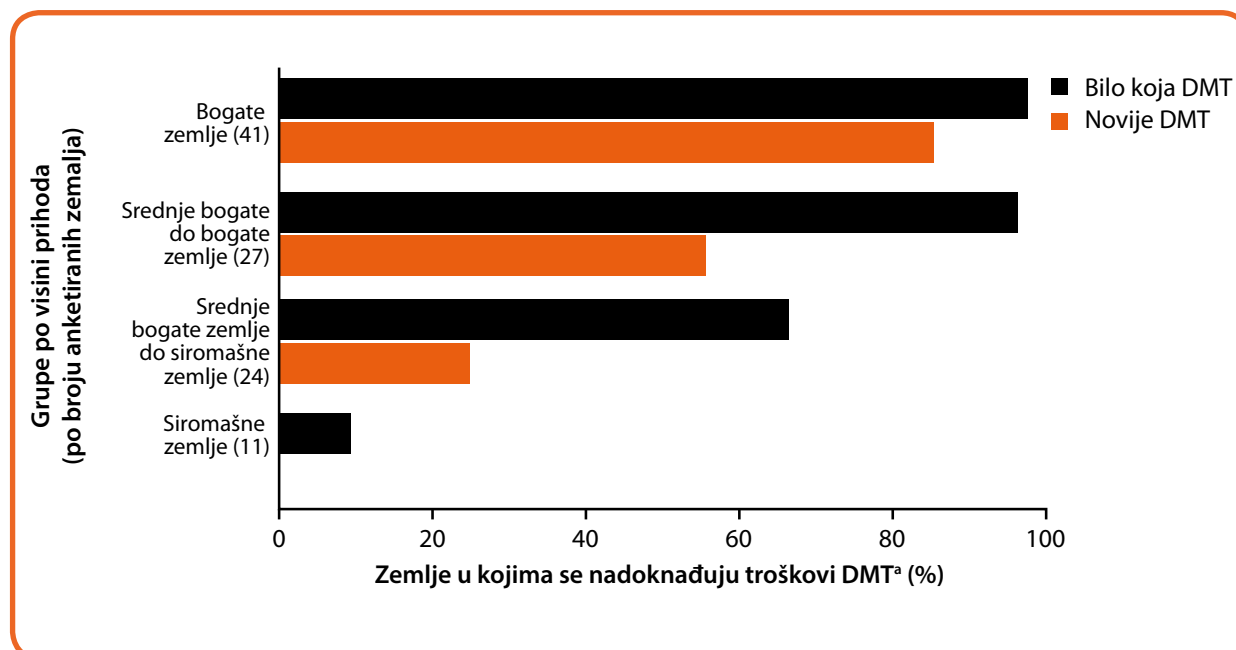
prosto fer da se uključi i teret neformalne nege i indirektnih troškova koji bi inače u velikoj meri snosili ti isti ljudi. Posebno kada se radi o MS – hroničnoj, progresivnoj bolesti koja počinje u mlađem uzrastu – nužno je da se stvari posmatraju sa društvene tačke gledišta kada se procenjuje potencijal da dugoročne koristi od rane DMT budu veće od troškova. Naša je preporuka da se ekonomske procene obavljaju sa društvene tačke gledišta; drugim rečima, treba uzeti u obzir zdravstvene koristi i troškove za sve aktere.

### Potrebno je poboljšati pristup terapijama koje modifikuju bolest

#### Pristup DMT se značajno razlikuje

Pristup DMT zavisi ne samo od kliničke efektivnosti i odluka regulatornih organa vlasti (**Odeljak 3**) već i od toga može li se priuštiti. U SAD cene su porasle pet do sedam puta brže od inflacije lekova koji se izdaju na recept, pa trenutno nijedna DMT ne košta manje od 50.000 US\$ (37.500€) godišnje po pojedinačnom pacijentu sa MS. Ovi troškovi u SAD su dva do tri puta veći nego u Australiji, Kanadi ili Velikoj Britaniji.<sup>328</sup> Kako se cene za DMT na globalnom nivou po pravilu utvrđuju po uslovima u bogatim, razvijenim zemljama, pružaoci zdravstvene zaštite u nekim drugim zemljama mogu da imaju poteškoća u obezbeđivanju pristupa svojim građanima. U poređenju sa bogatijim zemljama, troškovi za zdravstvenu zaštitu u siromašnijim zemljama su ne samo manji u apsolutnim iznosima, već često predstavljaju i niži procenat ukupnih troškova budući da se zdravstvena zaštita bori za sredstva sa drugim osnovnim potrebama. Zbog toga se nadoknada troškova za DMT u različitim zemljama razlikuje od potpune, preko delimične pokrivenosti do nepokriivanja nikakvih troškova za DMT (**Slika 14**).<sup>235-238,329</sup>

Kreatori politika bi mogli da podstaknu farmaceutsku industriju da proširi obim postojećih programa finansijske podrške da bi se pristup povećao tamo gde je sada ograničen. Međutim, ovakva vrsta popusta bi mogla da stvori problem paralelne trgovine (uvoz DMT kupljene jeftinije na drugom mestu), što bi se moralo kontrolisati – ali ova tema je izvan okvira našeg izveštaja. Razvoj i upotreba jeftinijih DMT (na primer, generičke verzije) takođe bi mogli da doprinesu da ovi lekovi budu pristupačniji ljudima sa MS u siromašnijim zemljama.



**Slika 14.** Verovatnije je da će troškovi za DMT, posebno za novije DMT da budu pokriveni u bogatijim nego u siromašnijim zemljama<sup>235-238, 329</sup>

<sup>a</sup>Troškove pokriva vlada i/ili zdravstveno osiguranje.

Grupe po visini prihoda su definisane u Rečniku pojmova. DMT, terapija koja modifikuje bolest

### Pristup novijim DMT se značajno razlikuje

Čak i u bogatim i srednje bogatim zemljama u kojima se troškovi za novije DMT u celini nadoknađuju, pristup tim terapijama se značajno razlikuje. Budući da su novije uglavnom DMT skuplje od utvrđenih DMT,<sup>328</sup> ova razlika je u mnogome određena raspoloživim novcem. Postoji korelacija između procenta ljudi sa MS koji su na terapiji i primaju novije DMT i novca koji se troši na zdravstvenu zaštitu po glavi stanovnika (**Slika 15**).<sup>231,246,329</sup>

Ponekad se postavljaju dodatna administrativna ograničenja da se limitira broj ljudi sa MS koji mogu da prime terapiju i tako se ograniči budžet koji se može potrošiti na DMT. U nekim istočnoevropskim zemljama raspoloživa sredstva su istorijski dovodila do lista čekanja ili ograničavanje vremena tokom koga se osobi sa MS može prepisivati neka DMT.<sup>231</sup>

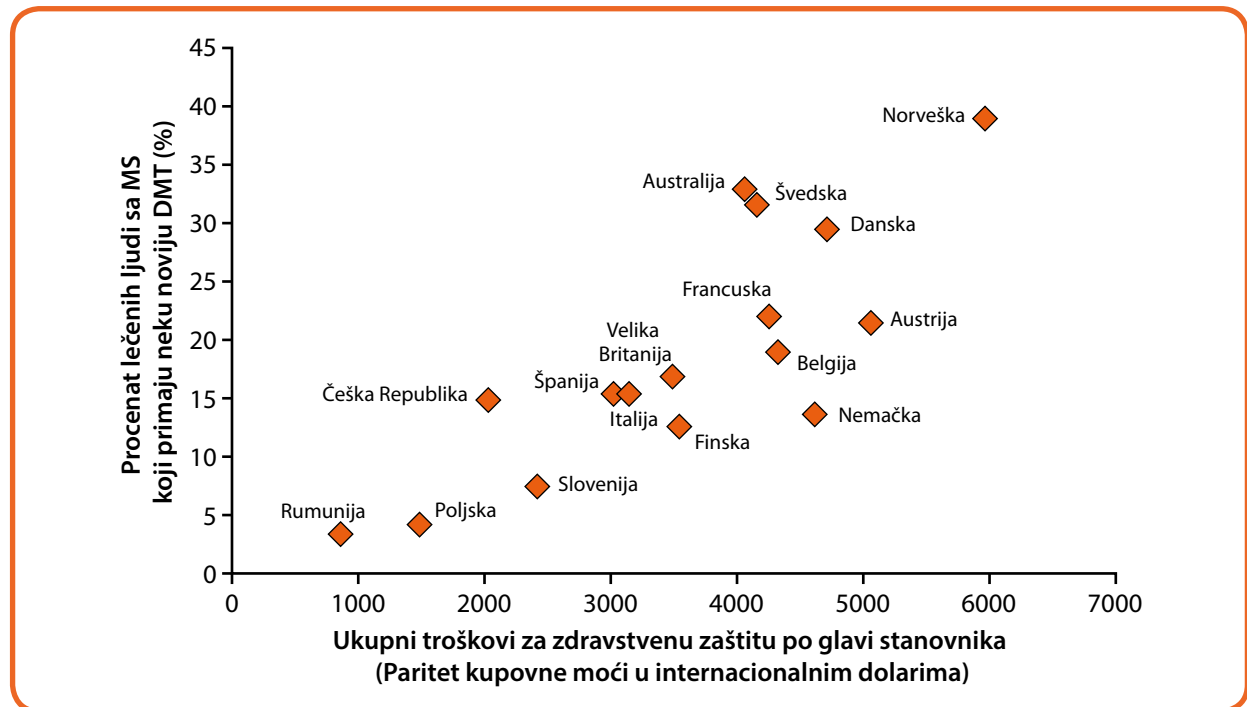
Tela za procenu zdravstvenih tehnologija su ograničila nadoknadu troškova na užu grupu ljudi sa MS nego što to konkretizuje EMA u nekim bogatim zemljama. Na primer, EMA ukazuje da neke, posebno novije DMT mogu da se koriste i kod ljudi sa RRMS čija bolest nije odgovorila na najmanje godinu dana lečenja utvrđenom DMT, ili (b) kod onih čija se teška

RRMS brzo razvija.<sup>243</sup> U Holandiji, međutim, nadoknada je ograničena na ljude u grupi (a), dok je u Engleskoj ograničena na ljude u grupi (b). U Italiji, ograničenja za grupu (a) kada se radi o skorijim relapsima su strožija od indicacija koje propisuje EMA, dok će u Belgiji troškovi za DMT biti pokriveni samo za ljude sa određenim nivoom onesposobljenosti na EDSS skali.<sup>231</sup>

### Nastaviti proučavanja alternativnih modela finansiranja

Naša je preporuka da za ljude sa aktivnim relapsnim formama MS treba da bude na raspolaganju pun spektar DMT bez obzira na istoriju njihove bolesti tako da i oni i zdravstveni radnici koji ih leče mogu da donesu informisane odluke o terapiji. Utvrđene DMT su uglavnom predviđene iz budžeta koji se ostavljaju po strani za specijalne lekove koji se koriste u svim oblastima oboljevanja.<sup>330</sup> Da bismo obezbedili veći pristup novijim DMT, treba nastaviti sa ispitivanjem alternativnih modela finansiranja.

Tekući sistemi plaćanja se uglavnom fokusiraju na cenu pakovanja/bočice leka, što je bio važan faktor devedesetih kada je broj DMT bio mnogo manji nego danas. U ovom kontekstu, pojava biološki sličnih lekova (generičkih verzija bioloških lekova koji se



**Slika 15.** Prepisivanje novijih DMT (izraženo kao procenat svih DMT)<sup>231,246</sup> je najviše u zemljama u kojima su izdvajanja za zdravstvenu zaštitu po glavi stanovnika najviša.<sup>329</sup>

Sve prikazane zemlje pokrivaju u celini ili delimično troškove utvrđene terapije i najmanje jednu od novijih DMT. DMT, terapija koja modifikuje bolest; PPP, paritet kupovne moći

mogu izneti na tržište kada istekne originalni patent) i odobranje dodatnih novijih DMT po svoj prilici će sada biti u fokusu kao način da se smanji cena po pakovanju/bočici DMT. Međutim, poboljšani ishodi za ljude sa MS su retko posledica lečenja samo jednom DMT. Umesto toga, oni su rezultat terapijske strategije koja ima za cilj da nađe najprimereniju DMT za svakog pacijenta tako što će menjati terapije ako postoje dokazi o aktivnosti bolesti. Stoga nije logično, sa društvene tačke gledišta, da se sistem plaćanja fokusira na troškove pojedinačne DMT, umesto na optimalnu terapiju za svakog pacijenta sa MS.

Kapitacija je jedno od mogućih rešenja, ili shema 'plaćanja po pacijentu mesečno' u kojoj se vrši isplata fiksnog iznosa za ugovoreni spektar usluga.<sup>331</sup> Ta plaćanja se mogu kombinovati sa dodatnim uplatama koje su uslovljene ispunjavanjem odabranih standarda kvaliteta ili ishoda. To bi moglo da podstakne napore da se svaka osoba sa MS održava u najboljem mogućem stanju i može da promovise integrisani pristup lečenju i nezi, sa optimalizovanim procedurama za postavljanje dijagnoze, monitoring i promenu terapije

### Podaci iz svakodnevne kliničke prakse treba da usmeravaju regulatorne odluke i odluke o finansiranju

Terapijska strategija ranog lečenja, monitoringa i promena terapije, sa dostupnošću punog spektra DMT promeniće ekonomsku sliku MS i ima potencijal da značajno smanji dugoročne troškove ove bolesti. Regulatorni organi vlasti i platioci, međutim, inicijalne odluke o DMT donose na osnovu njihove efikasnosti i bezbednosti u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima – okruženju u kome nije moguće da se pređe na drugi DMT ako se aktivnost bolesti neadekvatno kontroliše. Uzimanje u obzir podataka iz svakodnevne kliničke prakse iz registara i baza podataka o dugoročnoj efikasnosti i bezbednosti DMT i terapijskih strategija pomoći će regulatornim organima vlasti, telima za procenu zdravstvenih tehnologija i platiocima da obezbede da te odluke ne postanu zastarele ili krute i da uskraćuju ljudima sa MS fleksibilnost da iskoriste najnovije dokaze.

Međutim, iz različitih razloga registri koji trenutno postoje moraju se uspostavljati



nezavisno jedni od drugih i oni obuhvataju različite vrste populacija. Zbog toga prikupljeni parametri, tehnike prikupljanja podataka i protokoli po kojima se postupa često nisu standardizovani.<sup>332</sup> U ovom kontekstu, vredni pomenuti dve međunarodne baze podataka koje su prevazišle neke od ovih prepreka:

- MS Base je onlajn registar u koji mogu da se uključe pojedinačne službe ili odeljenja za MS.<sup>288</sup> Do jula 2015. ovde je bilo sadržano preko 35.000 kartona pacijenata iz 199 službi/odeljenja u 69 zemalja<sup>333</sup> i ovo je dovelo do objavljivanja brojnih radova, uključujući i neke koji su prikazali dokaze o efikasnosti DMT dobijene iz svakodnevne kliničke prakse (**Odeljak 5**).<sup>310,313,314,318,334, 336</sup>
- Evropski registar za multiplu sklerozu (EUREMS) ima za cilj da objedini nacionalne registre MS oko ključnog skupa podataka.<sup>337</sup> Do danas su obezbeđeni podaci iz 13 registara, iako samo tri uključena nacionalna registra sadrže parametre neophodne za uključivanje u studiju za procenu efikasnosti i dostupnosti DMT.<sup>338</sup>

Rutinski monitoring ljudi sa MS preko dogovorenog minimuma baze podataka još nije široko prihvaćen iako smo ranije preporučili standardizaciju i upisivanje rezultata terapije i rutinskog i monitoringa u kontekstu alata za kliničku kontrolu da bi se olakšala individualizovana praksa (**Odeljak 4**). Uz to, preporučujemo da se ovi rezultati uključe u nacionalne i internacionalne registre i baze podataka za MS da bi se generisali podaci iz svakodnevne lekarske prakse o dugoročnoj efikasnosti i bezbednosti pojedinačnih DMT. Ovo bi omogućilo i da se proceni delotvornost opštih terapijskih strategija, na primer prediktivna snaga NEDA (po bilo kojoj definiciji koju koristi taj skup podataka) za kliničke ishode ili dejstvo varijacija u modelima praksi na aktivnost bolesti i zdravstvene ishode ljudi sa MS. Da bi se ovo omogućilo, mi dalje preporučujemo da menadžeri baza podataka i registara obezbede pristup podacima za one koji obavljaju procenu zdravstvenih tehnologija i ekonomske procenene.

### Preporuke

**Terapijska strategija rane terapije, monitoring i prelazak sa jedne na drugu terapiju, s dostupnošću punog spektra DMT promeniće ekonomsku sliku MS i ima potencijal da značajno smanji dugoročne troškove ove bolesti.**

- **Obavljati ekonomske procene terapije i drugih zdravstvenih intervencija sa društvene tačke gledišta**, uzimajući u obzir zdravstvene koristi i troškove za sve aktere, da se poboljša procena i prava ekonomičnost.
- **Podsticati nastavak ispitivanja, razvoj i primenu ekonomičnih terapijskih strategija**, za pristupe kojima se smanjuje cena kontrole MS, kao i za alternativne modele finansiranja, da bi se poboljšao pristup terapijama.
- **Dogovoriti i primeniti standardizovane tehnike prikupljanja podataka, protokole i baze podataka** na nacionalnom i internacionalnom nivou, da bi se klinički i subklinički događaji pratili u rutinskoj praksi. **Ovo uključiti u nacionalne i internacionalne registre i baze podataka za MS da bi se generisali podaci iz svakodnevne kliničke prakse o dugoročnoj efektivnosti i bezbednosti terapijskih strategija**; te dokaze onda mogu da koriste regulatorna tela i oni koji plaćaju i to će omogućiti da se procene i rešavaju razlike u modelima praksi.
- **Obezbediti pristup registrima za multiplu sklerozu i bazama podataka za MS** za one koji obavljaju procenu zdravstvenih tehnologija i ekonomske procene.



# Prilog 1. Dokazi podržavaju korist od ranog lečenja

**Rezultati kliničkih ispitivanja i dokazi iz svakodnevne kliničke prakse podržavaju ranu intervenciju primenom DMT u slučajevima KIS i RRMS.**

a. U randomizovanim kliničkim ispitivanjima kod ljudi sa dijagnozom KIS, primena DMT produžava vreme do drugog relapsa i poboljšava ishod koji potvrđuju snimci magnetnom rezonancom.

Trajanje primene DMT ili placebo <sup>a</sup>	Rezultati
3 godine	DMT u poređenju sa placebo <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa<sup>b, 187,188</sup></li><li>■ Manje novih lezija<sup>187</sup></li><li>■ Manje aktivnih lezija posle 18 meseci<sup>187</sup></li><li>■ Ukupno manja zapremina lezija<sup>187</sup></li></ul>
2 godine	DMT u poređenju sa placebo <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa<sup>189</sup></li><li>■ Produženo vreme do drugog relapsa<sup>189</sup></li><li>■ Niža stopa relapsa<sup>189</sup></li><li>■ Manje novih lezija<sup>189</sup></li><li>■ Ukupno manja zapremina lezija<sup>189</sup></li><li>■ Snižena stopa atrofije mozga<sup>190</sup></li></ul>
2 godine	DMT u poređenju sa placebo <sup>191</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Produženo vreme do drugog relapsa</li></ul>
3 godine	DMT u poređenju sa placebo <sup>192</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa</li><li>■ Produženo vreme do drugog relapsa</li></ul>
2 godine	DMT u poređenju sa placebo <sup>193</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa</li></ul>
2 godine	DMT u poređenju sa placebo <sup>194</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa</li><li>■ Smanjeni rizik od novih lezija<sup>187</sup></li></ul>

Učesnicima u svim studijama dijagnostikovani su KIS i imali su klinički nemanifestne lezije vidljive na MR. Svi pozitivni ishodi bili su statistički signifikantni.

<sup>a</sup>Ili do drugog relapsa

<sup>b</sup>I u glavnoj studiji i u *post hoc* analizi podgrupe sa najmanje jednom aktivnom lezijom KIS, klinički izolovani sindrom; DMT, terapija koja modifikuje bolest; MR, magnetna rezonanca

**b.** Kod ljudi sa a dijagnozom KIS, u randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima koja su potom produžena, započinjanje terapije rano u toku bolesti povezuje se sa boljim dugoročnim ishodima od odlaganja terapije.

Trajanje primene DMT ili placebo <sup>a</sup>	Trajanje potonje primene DMT	Rezultati
3 godine	2 godine	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>195</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa</li><li>■ Produženo vreme do drugog relapsa</li><li>■ Manja atrofija mozga</li><li>■ Manji broj novih lezija godišnje</li><li>■ Ukupno manja zapremina lezija</li></ul>
3 godine	10 godina	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>196</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjuje rizik od drugog relapsa</li><li>■ Niža stopa relapsa u periodu od 5 do 10 godina produžetka studija</li><li>■ Nema dejstva na progresiju onesposobljenosti, nove lezije ili procenat ljudi koji razvijaju progresivnu MS</li></ul>
2 godine	9 godina	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>197</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Produženo vreme do drugog relapsa</li><li>■ Niža stopa relapsa</li><li>■ Nema dejstva na progresiju onesposobljenosti</li></ul>

Učesnicima u svim studijama dijagnostikovani su KIS i imali su klinički nemanifestne lezije vidljive na MRI. Svi pozitivni ishodi bili su statistički signifikantni.

<sup>a</sup>Ili do drugog relapsa

KIS, klinički izolovani sindrom; DMT, terapija koja modifikuje bolest; MRI, magnetna rezonanca

c. Kod ljudi sa RRMS započinjanje terapije rano u toku bolesti povezuje se sa boljim dugoročnim ishodima od odlaganja terapije.

Vrsta studije	Trajanja primene DMT ili placebo	Trajanje naknadnog ispitivanja: trajanje i terapija	Rezultati
Randomizovana, potom produžena	2 godine	2 godine, DMT	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>198</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Produženo vreme do potvrđene progresije bolesti</li> <li>Manji broj novih lezija</li> <li>Ukupno manja zapremina lezija</li> </ul>
Randomizovana, potom produžena kao otvorena	2 godine	4 godine, DMT	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>199</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Manji rizik od progresije bolesti</li> <li>Niža stopa relapsa</li> <li>Manja atrofija mozga</li> </ul>
Randomizovana, potom produžena kao otvorena	2 godine	4 godine, DMT, potom po odluci ordinirajućeg lekara	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>201</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Manji rizik od progresije bolesti</li> <li>Niža stopa relapsa</li> <li>Manja ukupna zapremina lezija u mozgu</li> <li>Bez dejstva na atrofiju mozga</li> </ul>
Randomizovana, potom produžena kao otvorena	2 godine	9 meseci DMT, potom 3.8-4.9 godina terapije po odluci ordinirajućeg lekara	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>20</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Manji procenat ljudi kojima su potrebna pomoćna sredstva za hodanje</li> <li>Bez dejstva na ukupnu zapreminu lezija, normalizovanu zapreminu mozga ili brzinu atrofije mozga</li> </ul>
Randomizovana, potom produžena kao otvorena	2.5 godine	5.5 godina, DMT	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>202</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veći procenat ljudi sa stabilnim ili poboljšanim EDSS skorom (tj. manji rizik od progresije bolesti)</li> <li>Nema dejstva na stopu relapsa</li> </ul>
Randomizovana, potom po odluci ordinirajućeg lekara	2 godine	15 godina, terapije po odluci ordinirajućeg lekara	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <sup>203</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nema statistički značajnog dejstva na progresiju bolesti</li> </ul>
Randomizovana, potom po odluci ordinirajućeg lekara	5 godina	16 godina, terapije po odluci ordinirajućeg lekara	Rana DMT u poređenju sa kasnijom DMT <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolje stope preživljavanja: rizik od smrti 47% niži,<sup>204</sup> 78% smrti u grupi u kojoj je odložena terapija smatra se povezanim sa MS<sup>205</sup></li> <li>Nema dejstva na progresiju bolesti, stopu relapsa ili parametre MR<sup>206</sup></li> </ul>

Nastavak....

Nastavak...

Vrsta studije	Trajanja primene DMT ili placebo	Trajanje naknadnog ispitivanja: trajanje i terapija	Rezultati
Post hoc analiza dve randomizovane kliničke studije	1-2 godine (zavisno od ispitivanja)	–	<p>Vreme između započinjanja simptoma i terapije: &lt; ili <math>\geq 3</math> godine<sup>198</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Veće smanjenje stope relapsa u poređenju sa placebo i u poređenju sa utvrđenim DMT</li> <li>■ Manji broj novih/novo proširenih lezija godišnje u poređenju sa placebo i u poređenju sa utvrđenim DMT</li> <li>■ Manje aktivnih lezija u poređenju sa placebo</li> </ul>
Dokazi iz svakodnevne kliničke prakse, iz registara	Započinjanje terapije u roku od 1-5 godina po početku MS	–	<p>Rana terapije (u roku od godinu dana po početku bolesti) u poređenju sa kasnijom terapijom<sup>208</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Smanjeni rizik od progresije bolesti (povećanje od 1 boda na EDSS skoru)</li> <li>■ Smanjeni rizik od dostizanja skora <math>\geq 4</math> na EDSS skali</li> </ul>
Dokazi iz svakodnevne kliničke prakse, iz registara	7 godina (sa DMT ili bez nje)	–	<p>DMT u poređenju sa neprimenjivanjem DMT<sup>209</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Smanjeni rizik od prelaska u SPMS</li> <li>■ Smanjeni rizik od dostizanja skora <math>\geq 4</math> na EDSS skali</li> <li>■ Produženo vreme do dostizanja skora <math>\geq 4</math> na EDSS skali</li> <li>■ Smanjeni rizik od dostizanja skora <math>\geq 6</math> na EDSS skali</li> <li>■ Produženo vreme do dostizanja skora <math>\geq 6</math> na EDSS skali</li> </ul>

Učesnicima u svim studijama dijagnostikovana je RRMS. Svi prikazani pozitivni ishodi bili su statistički signifikantni.

DMT, terapija koja modifikuje bolest; EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti; MR, magnetna rezonanca; RRMS, relapsno remitentna multipla skleroza; SPMS, sekundarno progresivna multipla skleroza

## Prilog 2. Relapsi, lezije i atrofija mozga ukazuju na aktivnost bolesti

a. Relapsi predviđaju progresiju onesposobljenosti; lezije vidljive na MR predviđaju relapse i progresiju onesposobljenosti.

Opis studije	Ishodi	Rezultati
Sistematski pregled i meta-analiza svih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa KIS, RRMS i SPMS objavljenih između 1. januara 1993. i 3. juna 2013. (18.809 ljudi) <sup>273</sup>	Progresija onesposobljenosti Stopa relapsa Nove lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapijska dejstva na relapse i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.75</math>)</li> <li>Terapijska dejstva na nove lezije i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.64</math>)</li> </ul>
Meta-analiza svih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa RRMS objavljenih pre 1. septembra 2008 (23 studije, 6.591 ljudi) <sup>274</sup>	Stopa relapsa Aktivne lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapijska dejstva na aktivne lezije i relapse su u korelaciji (<math>R^2 = 0.81</math>)</li> </ul>
Meta-analiza svih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa RRMS objavljenih između 1. septembra 2008. i 31. oktobra 2012 (31 studija, 18.901 ljudi) <sup>275</sup>	Stopa relapsa Nove ili aktivne lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapijska dejstva na lezije vidljive na MR (posle 6-9 meseci) predviđaju terapijska dejstva na relapse (posle 12-24 meseci)</li> <li>Paralelna terapijska dejstva na MR lezije i relapse su u korelaciji (<math>R^2 = 0.71</math>)</li> </ul>
Meta-analizesvih objavljenih kliničkih ispitivanja o RRMS (19 studija, 10.009 ljudi) <sup>276</sup>	Progresija onesposobljenosti  Stopa relapsa MR lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapijska dejstva na relapse i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.71</math>)</li> <li>Terapijska dejstva na lezije vidljive na MR i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.57</math>)</li> </ul>
Analiza kliničkih ispitivanja sa novijim DMT (tri studije, 3.890 ljudi) <sup>277</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi Aktivne lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapijska dejstva na aktivne lezije predviđaju 92% terapijskog dejstva na kliničke ishode (onesposobljenost i stopa relapsa)</li> </ul>
Meta-analiza kliničkih ispitivanja posebne klase utvrđene DMT kod pacijenata sa KIS i RRMS objavljenih između 1. januara 2000. i 21. maja 2013. (11 studija, 2.171 ljudi) <sup>278</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi Aktivne lezije Nove lezije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicijalno loš odgovor na DMT, mereno aktivnim i novim lezijama, predviđaju kliničke ishode (relapse i progresiju onesposobljenosti) do 16 godina posle započinjanja terapije</li> </ul>
Retrospektivna analiza MR načinjenih kod ljudi sa MS za koje imamo i 10-godišnje podatke o onesposobljenosti (166 ljudi) <sup>161</sup>	Progresija onesposobljenosti (posle 10 godina) Ukupna zapremina lezija (promena tokom perioda od 1-2 godine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promene u atrofiji mozga i opterećenju lezijama predviđaju i EDSS progresiju onesposobljenosti 10 godina posle prvog MR u podgrupi 'početak relapsa' u kojoj su ljudi sa KIS, RRMS i SPMS</li> </ul>

Nastavak...

Nastavak...

Opis studije	Ishodi	Rezultati
Dvogodišnje randomizovano kliničko ispitivanje RRMS sa primenom utvrđene DMT praćeno 15-godišnjom terapijom po odluci ordinirajućeg lekara (69 ljudi) <sup>279</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi Aktivne lezije Nove lezije	■ Broj relapsa, aktivnih lezija i novih lezija tokom inicijalne 2 godine posmatranja predviđaju progresiju onesposobljenosti 15 godina kasnije
Studija u svakodnevnoj kliničkoj praksi sa primenom utvrđene DMT kod ljudi sa KIS tokom 4 godine (210 ljudi) <sup>162</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi Nove lezije Atrofija mozga	■ Broj novih lezija i atrofija mozga predviđaju drugi relaps (odnosno konverziju u RRMS po ma kom dijagnostičkom kriterijumu) u roku od 4 godine
Studija u svakodnevnoj kliničkoj praksi sa primenom utvrđene DMT kod ljudi sa KIS tokom 2 godine (220 ljudi) <sup>163</sup>	Progresija onesposobljenosti Nove lezije Atrofija mozga	■ Broj lezija na početku i brzina atrofije mozga tokom prvih 6 meseci posmatranja predviđaju konverziju u RRMS
Studija u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod ljudi sa KIS (1.989 ljudi) <sup>212</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi	■ Vreme do progresije onesposobljenosti povezano sa stopom relapsa
Studija u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod ljudi sa KIS (107 ljudi) <sup>280</sup>	Progresija onesposobljenosti MR lezije	■ Ukupna zapremina lezija i brzina promene zapremine lezija (posebno tokom prvih 5 godina) zajednički umereno predviđaju progresiju onesposobljenosti 20 godina kasnije

Svi prikazani rezultati su bili statistički signifikantni.

$R^2$  je mera koliko se varijabilnost jedne stavke (npr. progresije onesposobljenosti) deli sa drugom stavkom (npr. novim lezijama). Na primer  $R^2 = 0.64$  znači da se 64% ove varijacije u jednoj stavci može objasniti varijacijom u drugoj.

KIS, klinički izolovani sindrom, DMT, terapija koja modifikuje bolest; EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti; MRI, magnetna rezonanca; RRMS, relapsno remitentna multipla skleroza; SPMS, sekundarno progresivna multipla skleroza



## b. Atrofija mozga predviđa relapse i progresiju onesposobljenosti.

Opis studije	Ishodi	Rezultati
Meta-analiza svih objavljenih kliničkih ispitivanja sa RRMS u trajanju od najmanje 2 godine, objavljenih pre decembra 2012. (13 studija, >13.500 ljudi) <sup>159</sup>	Progresija onesposobljenosti Nove/povećane lezije Atrofija mozga	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Terapijsko dejstvo na atrofiju mozga i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.48</math>)</li> <li>■ Terapijsko dejstvo na nove/povećane MR lezije i progresiju onesposobljenosti su u korelaciji (<math>R^2 = 0.61</math>)</li> <li>■ Korelacija sa progresijom onesposobljenosti je veća kada se oba ova markera MR kombinuju (<math>R^2 = 0.75</math>)</li> </ul>
Post hoc analiza tri objavljena klinička ispitivanja jedne novije DMT za koju postoji baza dokaza koja potvrđuje superiornu efikasnost u odnosu na utvrđene DMT kod RRMS (3.635 ljudi) <sup>160</sup>	Progresija onesposobljenosti Atrofija mozga	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Brzina atrofije mozga je povezana sa progresijom onesposobljenosti</li> </ul>
Retrospektivna analiza snimaka načinjenih magnetnom rezonancom kod ljudi sa MS za koje postoje podaci o 10-godišnjem praćenju onesposobljenosti (166 ljudi) <sup>161</sup>	Progresija onesposobljenosti (posle 10 godina) Ukupna zapremina lezija vidljivih na MR (promena tokom prvih 1-2 godine) Atrofija mozga (promena tokom prvih 1-2 godine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ I atrofija mozga i zapremina lezija predviđaju progresiju onesposobljenosti na EDSS 10 godina posle inicijalnog snimka u podgrupi 'početak relapsa' u kojoj su ljudi sa KIS, RRMS i SPMS</li> </ul>
Studija u svakodnevnoj lekarskoj praksi sa primenom utvrđene DMT kod ljudi sa KIS tokom 4 godine (210 ljudi) <sup>162</sup>	Progresija onesposobljenosti Relapsi Nove lezije Atrofija mozga	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Broj novih lezija i atrofija mozga predviđaju drugi relaps (odnosno konverziju u RRMS po ma kom dijagnostičkom kriterijumu) u roku od 4 godine</li> </ul>
Studija u svakodnevnoj lekarskoj praksi sa primenom utvrđene DMT kod ljudi sa KIS tokom 2 godine (220 ljudi) <sup>163</sup>	Progresija onesposobljenosti Nove lezije Atrofija mozga	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Broj lezija na početku i brzina atrofije mozga tokom prvih 6 meseci posmatranja predviđaju konverziju u RRMS</li> </ul>

Svi prikazani rezultati su bili statistički signifikantni.

$R^2$  je mera koliko se varijabilnost jedne stavke (npr. progresije onesposobljenosti) deli sa drugom stavkom (npr. novim lezijama). Na primer  $R^2 = 0.64$  znači da se 64% ove varijacije u jednoj stavci može objasniti varijacijom u drugoj.

KIS, klinički izolovani sindrom, DMT, terapija koja modifikuje bolest; EDSSKurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti; MR, magnetna rezonanca; RRMS, relapsno remitentna multipla skleroza; SPMS, sekundarno progresivna multipla skleroza

# Prilog 3. Sve veći broj dokaza podržava upotrebu odgovarajuće novije terapije

Sve je više dokaza da će ljudi sa MS čija se bolest neadekvatno kontroliše utvrđenim DMT imati koristi od odgovarajuće novije DMT.

Opis studije	Rezultati
Randomizovano kontrolisano ispitivanje: godinu dana terapije novijim <sup>a</sup> ili utvrđenim DMT Produžetak: godinu dana terapije novijim <sup>a</sup> DMT (1.027 ljudi)	Rane novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa novijim <sup>a</sup> DMT <ul style="list-style-type: none"><li>■ Niža stopa relapsa<sup>320</sup></li><li>■ Manje novih lezija<sup>320</sup></li><li>■ Manje ljudi sa aktivnim lezijama<sup>320</sup></li><li>■ Bez dejstva na progresiju onesposobljenosti<sup>320</sup></li><li>■ Duže vreme do novog relapsa<sup>b 321</sup></li></ul>
Dve godine terapije novije <sup>a</sup> ili utvrđene DMT posle terapijskog neuspeha utvrđene DMT (Podaci iz svakodnevne lekarske prakse, usklađene grupe, 1.838 ljudi)	Prelazak na novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa prelaskom na utvrđene DMT <sup>313</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjena progresija onesposobljenosti tokom 2 godine</li><li>■ Smanjena stopa relapsa prve godine</li><li>■ Smanjeni rizik od prvog relapsa tokom terapije prve godine</li><li>■ Smanjeni rizik od progresije onesposobljenosti u prva 3 meseca</li></ul>
Dve godine terapije novije <sup>a</sup> ili utvrđene DMT posle terapijskog neuspeha utvrđene DMT (Podaci iz svakodnevne lekarske prakse, 285 ljudi)	Prelazak na novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa prelaskom na utvrđene DMT <sup>311</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Veći procenat ljudi bez relapsa, bez progresije onesposobljenosti i bez novih MR lezija posle 2 godina</li><li>■ Nema značajnih razlika posle godinu dana</li></ul>
Jedna godina (u proseku) terapije jednom od dve novije <sup>a</sup> DMT posle terapijskog neuspeha utvrđene DMT (Podaci iz svakodnevne lekarske prakse, usklađene grupe, 578 ljudi)	Obe novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa početnim stanjem (pre započinjanja terapije novijim <sup>a</sup> DMT) <sup>318</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjena stopa relapsa</li><li>■ Izraženije ublažavanje onesposobljenosti (tj. poboljšana funkcija)</li></ul>
3 meseca (najmanje) novije <sup>a</sup> ili utvrđene DMT posle terapijskog neuspeha prethodne primene utvrđene DMT do 12 meseci (Podaci iz svakodnevne lekarske prakse, usklađene grupe, 527 ljudi)	Prelazak na novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa prelaskom na utvrđene DMT <sup>314</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjena stopa relapsa</li><li>■ Smanjeni rizik od narednih relapsa</li><li>■ Smanjeni rizik od progresije onesposobljenosti</li><li>■ Povećana verovatnoća ublažavanja onesposobljenosti (tj. poboljšana funkcija)</li></ul>
Primena novije <sup>a</sup> ili utvrđene DMT posle prelaska sa utvrđene DMT (Podaci iz svakodnevne lekarske prakse, usklađene grupe, 264 ljudi)	Prelazak na novije <sup>a</sup> DMT u poređenju sa prelaskom na utvrđene DMT <sup>312</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Smanjena stopa relapsa</li><li>■ Smanjena verovatnoća pojave narednih relapsa</li></ul>

Nastavak...

Nastavak...

Opis studije	Rezultati
5 godina terapije novijom <sup>a</sup> DMT (klinička studija, 4.821 ljudi)	<p>Novije<sup>a</sup> DMT u poređenju sa početnim stanjem (pre započinjanja terapije novijim<sup>a</sup> DMT)<sup>317</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ U proseku bez pogoršanja onesposobljenosti (neizmenjene srednje vrednosti EDSS skora)</li> <li>■ Godišnja stopa relapsa manja od 1-5 godine nego na početku</li> </ul>
3 godine terapije novijom <sup>a</sup> DMT (Podaci iz svakodnevne kliničke prakse, 64 ljudi)	<p>Novije<sup>a</sup> DMT u poređenju sa početnim stanjem (pre započinjanja terapije novijim<sup>a</sup> DMT)<sup>315</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ U proseku ublažavanje onesposobljenosti (tj. poboljšana funkcija) tokom prve godine terapije</li> <li>■ Bez pogoršanja onesposobljenosti između početnog stanja i 3. godine</li> <li>■ Godišnja stopa relapsa opada između početnog stanja i 3. godine</li> </ul>
Jedna godina terapije novijom <sup>a</sup> DMT (klinička studija, 195 ljudi)	<p>Novije<sup>a</sup> DMT u poređenju sa početnim stanjem (pre započinjanja terapije novijim<sup>a</sup> DMT)<sup>316</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ublažavanje onesposobljenosti (tj. poboljšana funkcija), povećanje brzine hoda, kvaliteta života, kognicije, ublažavanje zamora, depresije i nesanice u poređenju sa početnim stanjem</li> </ul>
6 meseci terapije novijom <sup>a</sup> DMT kod ljudi sa MS i onesposobljavajućom disfunkcijom bešike (kliničko ispitivanje, 30 ljudi)	<p>Novije<sup>a</sup> DMT u poređenju sa početnim stanjem (pre započinjanja terapije novijim<sup>a</sup> DMT)<sup>319</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Poboljšanje kvaliteta života povezanog sa kontinencijom posle 6 meseci u poređenju sa početnim stanjem</li> </ul>

Svi prikazani rezultati su bili statistički signifikantni.

<sup>a</sup>Novije DMT za koje postoje dokazi koji potvrđuju superiornu efikasnost u poređenju sa utvrđenim DMT

<sup>b</sup>Analiza sprovedena *post hoc*

<sup>c</sup>Terapijski neuspeh se definiše kao „pojava ≥2 relapsa ili 1 relapsa sa rezidualnom onesposobljenošću“.

KIS, klinički izolovani sindrom, DMT, terapija koja modifikuje bolest; EDSS, Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti; MR, magnetna rezonanca

# Literatura

1. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Available from: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (Accessed 19 January 2015).
2. Kaye HS, Kang T, LaPlante MP. Mobility device use in the United States. National Institute on Disability and Rehabilitation Research, US Department of Education, 2000. Available from: <http://www.disabled-world.com/pdf/mobility-report.pdf> (Accessed 3 July 2015).
3. Cahill A, Fredine H, Zilberman L. Prevalence of paralysis including spinal cord injuries in the United States, 2008 Christopher and Dana Reeve Foundation Paralysis Resource Center (PRC); Division of Disability and Health Policy, Center for Development and Disability (CDD) of the University of New Mexico School of Medicine, 2009. Available from: <http://cdd.unm.edu/%5C/dhpd/pdfs/InitialBriefing32609.pdf> (Accessed 21 January 2015).
4. World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization, 2008. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) (Accessed 19 January 2015).
5. Marrie RA, Yu N, Blanchard J *et al.* The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010;74:465–71.
6. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T *et al.* Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:386–91.
7. Simpson S, Jr, Blizzard L, Otahal P *et al.* Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1132–41.
8. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: prevalence of MS, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 6 February 2015).
9. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013;70:356–63.
10. Robertson NP, Clayton D, Fraser M *et al.* Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:347–52.
11. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J *et al.* Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:329–33.
12. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ *et al.* Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12877–82.
13. De Jager PL, Jia X, Wang J *et al.* Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41:776–82.
14. Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:167–8.
15. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV *et al.* Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:2496–500.
16. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ *et al.* Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:824–30.
17. Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM *et al.* Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:362–5.
18. Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF *et al.* High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* 2014;20:1780–2.
19. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology* 2010;74:1905–10.
20. Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:389–96.
21. Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J *et al.* Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;126 Suppl 195:58–62.
22. Fiddes B, Wason J, Sawcer S. Confounding in association studies: month of birth and multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261:1851–6.
23. Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E *et al.* Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:141–4.
24. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T *et al.* Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 2014;75:739–58.
25. Marsh-Wakefield F, Byrne SN. Photoimmunology and multiple sclerosis. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;26:117–41.
26. Spelman T, Gray O, Trojano M *et al.* Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014;76:880–90.
27. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G *et al.* Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e16149.
28. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221–31.
29. Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol* 2005;252 Suppl 5:16–24.
30. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295–302.
31. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M *et al.* Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010;74:1868–76.
32. Sbardella E, Tona F, Petsas N *et al.* DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mult Scler Int* 2013;2013:671730.
33. Schirmer L, Albert M, Buss A *et al.* Substantial early, but nonprogressive neuronal loss in multiple sclerosis (MS) spinal cord. *Ann Neurol* 2009;66:698–704.

34. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS *et al.* Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65–70.
35. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A *et al.* Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202–12.
36. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N *et al.* Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014;28:147–56.
37. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A *et al.* Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:93–9.
38. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A *et al.* Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003;18:847–55.
39. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17 Suppl 1:s36–41.
40. Sinay V, Perez Akly M, Zanga G *et al.* School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:945–52.
41. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST *et al.* Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1041–7.
42. 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;353:964–9.
43. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800–5.
44. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
45. Giovannoni G, Foley J, Brandes D. Hidden disabilities in multiple sclerosis – the impact of multiple sclerosis on patients and their caregivers. *Euro Neuro Rev* 2012;7:2–9.
46. Mayo Clinic. Sharing Mayo Clinic. ESCP (Eddie's Spinal Cord Problem). Mayo Clinic, 2010. Available from: <http://sharing.mayoclinic.org/discussion/escp-edies-spinal-cord-problem/> (Accessed 11 February 2015).
47. Borreani C, Bianchi E, Pietrolongo E *et al.* Unmet needs of people with severe multiple sclerosis and their carers: qualitative findings for a home-based intervention. *PLoS One* 2014;9:e109679.
48. Okuda DT, Siva A, Kantarci O *et al.* Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9:e90509.
49. Miller D, Barkhof F, Montalban X *et al.* Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281–8.
50. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P *et al.* The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1039–43.
51. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005;81:302–8.
52. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:97–105.
53. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528–32.
54. Cutter G, Chin P, Francis G *et al.* Relapse is associated with residual deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of FREEDOMS data (P07.118). *Neurology* 2013;80(Meeting Abstracts 1):P07.118.
55. Schwartz CE, Quaranto BR, Healy BC *et al.* Cognitive reserve and symptom experience in multiple sclerosis: a buffer to disability progression over time? *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1971–81.
56. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009;65:239–48.
57. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278–86.
58. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T *et al.* Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–8.
59. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M *et al.* Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:67–75.
60. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:903–12.
61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
62. Naci H, Fleurence R, Birt J *et al.* Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2010;28:363–79.
63. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 5:s139–45.
64. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2014;5:177.
65. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ *et al.* The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010;290:75–9.
66. Rao SM, Leo GJ, Ellington L *et al.* Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692–6.
67. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB *et al.* The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008;22:442–9.
68. Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R *et al.* Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005;231:29–34.
69. Lerdal A, Celius EG, Krupp L *et al.* A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1338–43.
70. Multiple Sclerosis Society UK. Every day is different. Multiple Sclerosis Society UK, 2015. Available from: <http://www.mssociety.org.uk/ms-support/community-blog/2015/01/every-day-different> (Accessed 29 January 2015).

71. Kobelt G, Berg J, Lindgren P *et al.* Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918–26.
72. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler* 2009;15:741–51.
73. Orme M, Kerrigan J, Tyas D *et al.* The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 2007;10:54–60.
74. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) 2009. Available from: <http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20MS%20treatments%20-%20October%202009.pdf> (Accessed 20 January 2015).
75. Ploughman M, Austin MW, Murdoch M *et al.* The path to self-management: a qualitative study involving older people with multiple sclerosis. *Physiother Can* 2012;64:6–17.
76. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K *et al.* Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004;110:6–13.
77. Kobelt G, Berg J, Atherly D *et al.* Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66:1696–702.
78. Kobelt G, Berg J, Lindgren P *et al.* Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl 2:S96–104.
79. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: the impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res* 2006;15:259–71.
80. Parkin D, Jacoby A, McNamee P *et al.* Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144–9.
81. Moore P, Hirst C, Harding KE *et al.* Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res* 2012;73:272–6.
82. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ *et al.* Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 2012;5:57–69.
83. Eurostat. Employment (main characteristics and rates) – annual averages [lfsi\_emp\_a]. Employment rate (25 to 54 years) and employment rate (55 to 64 years) in 2005. Eurostat, 2015. Available from: <http://tinyurl.com/Eurostat-employment-rate> (Accessed 17 June 2015).
84. Julian LJ, Vella L, Vollmer T *et al.* Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008;255:1354–60.
85. Ruet A, Deloire M, Hamel D *et al.* Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol* 2013;260:776–84.
86. Swiss Multiple Sclerosis Society. From disability to ability at work: successful case management approaches in multiple sclerosis. Swiss Multiple Sclerosis Society, 2011. Available from: [https://www.multiplesklerose.ch/sites/default/files/shop/documents/casemanagement\\_en.pdf](https://www.multiplesklerose.ch/sites/default/files/shop/documents/casemanagement_en.pdf) (Accessed 24 April 2015).
87. European Multiple Sclerosis Platform. European employment pact for people with multiple sclerosis. Brussels, Belgium: European Multiple Sclerosis Platform, 2015. Available from: [http://www.emsp.org/attachments/article/299/EMSP\\_PACT.pdf](http://www.emsp.org/attachments/article/299/EMSP_PACT.pdf) (Accessed 24 April 2015).
88. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T *et al.* Survival and mortality rates among Danes with MS. *Int MS J* 2006;13:66–71.
89. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH *et al.* Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008;14:1191–8.
90. Kaufman DW, Reshef S, Golub HL *et al.* Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:364–71.
91. Marrie RA, Elliott L, Marriott J *et al.* Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:240–7.
92. Hillman L. Caregiving in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24:619–27.
93. Palmer AJ, Colman S, O'Leary B *et al.* The economic impact of multiple sclerosis in Australia in 2010. *Mult Scler* 2013;19:1640–6.
94. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130 (Suppl 1):s4–12.
95. Miravittles M, Sicras A, Crespo C *et al.* Costs of chronic obstructive pulmonary disease in relation to compliance with guidelines: a study in the primary care setting. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:139–50.
96. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
97. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033–46.
98. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M *et al.* The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155–62.
99. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barre syndrome. *Am Fam Physician* 2013;87:191–7.
100. Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from France. *Mult Scler* 2012;18:17–22.
101. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler* 2012;18:23–7.
102. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012;18:29–34.
103. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Spain. *Mult Scler* 2012;18:35–9.
104. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from the United Kingdom. *Mult Scler* 2012;18:41–5.
105. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.* Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities

- of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19:e11–25.
106. Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET *et al.* Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ* 2013;16:939–50.
  107. Karabudak R, Karampampa K, Caliskan Z *et al.* Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ* 2015;18:69–75.
  108. Zivadinov R, Yella V, Dwyer MG *et al.* Evidence for cortical atrophy in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2006;12 (Suppl 1): s1–228.
  109. Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics* 2013;7:247–58.
  110. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP *et al.* Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:351–67.
  111. Barts Health NHS Trust. Barts health – neurosciences for patients. 2015. Available from: <http://www.bartshealth.nhs.uk/our-services/services-a-z/n/neurosciences/for-patients/> (Accessed 28 January 2015).
  112. Scolding N, Barnes D, Cader S *et al.* Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;15:273–9
  113. Biogen Idec Inc. Plegridy: prescribing information (Reference ID: 3608472). Cambridge, MA, USA: Biogen Idec Inc., 15 August 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/1254991bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1254991bl.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  114. Genzyme Corporation. Aubagio: prescribing information (Reference ID: 3645193). Cambridge, MA, USA: Genzyme Corporation, 17 October 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202992s001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202992s001bl.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  115. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Gilenya: prescribing information (Reference ID: 3494793). East Hanover, NJ, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation, Revised: 30 April 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022527s0091bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022527s0091bl.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  116. Biogen Idec Inc. Tecfidera: prescribing information (Reference ID: 3666921). Cambridge, MA, USA: Biogen Idec Inc., Revised: 3 December 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204063s003s008s0101bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204063s003s008s0101bl.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  117. Genzyme Corporation. Lemtrada: prescribing information (Reference ID: 3658409). Cambridge, MA, USA: Genzyme Corporation, Revised: 14 November 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  118. Biogen Idec Ltd. Plegridy: EPAR – product information (EMA/H/C/002827 -N/0005). Maidenhead, UK: Biogen Idec Ltd., Revised: 18 December 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  119. Genzyme Therapeutics Ltd. Lemtrada: EPAR – product information (EMA/H/C/003718 -IB/06). Oxford, UK: Genzyme Therapeutics Ltd, Revised: 25 March 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  120. Sanofi-aventis Groupe. Aubagio: EPAR – product information (EMA/H/C/002514 -PSUV/0005). Paris, France: Sanofi-aventis Groupe, Revised: 28 November 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  121. Biogen Idec Ltd. Tecfidera: EPAR – product information (EMA/H/C/002601 -IB/0008). Maidenhead, UK: Biogen Idec Ltd., Revised: 23 December 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  122. Novartis Pharma GmbH. Gilenya: EPAR – product information (EMA/H/C/002202 -II-26-G). Nuremberg, Germany: Novartis Pharma GmbH, Revised: 24 July 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (Accessed 16 February 2015).
  123. While A, Forbes A, Ullman R *et al.* The role of specialist and general nurses working with people with multiple sclerosis. *J Clin Nurs* 2009;18:2635–48.
  124. De Broe S, Christopher F, Waugh N. The role of specialist nurses in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1–47.
  125. Mynors G, Perman S, Morse M. Defining the value of MS specialist nurses. Multiple Sclerosis Trust, 2012. Available from: <http://www.mstrust.org.uk/downloads/defining-the-value-of-ms-specialist-nurses-2012.pdf> (Accessed 12 March 2015).
  126. Adamec I, Barun B, Gabelic T *et al.* Delay in the diagnosis of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115 Suppl 1:S70–2.
  127. MS Society. A lottery of treatment and care – MS services across the UK. London, UK: MS Society, 2013. Available from: <http://mslottery.mssociety.org.uk/wp-content/uploads/2013/04/UK-ms-lottery.pdf> (Accessed 20 April 2015).
  128. Colhoun S, Wilkinson C, Izat A *et al.* Multiple sclerosis and disease modifying therapies: results of two UK surveys on factors influencing choice. *British Journal of Neuroscience Nursing* 2015;11:7–13.
  129. Luccichenti G, Cademartiri F, Pichiechio A *et al.* User interface of a teleradiology system for the MR assessment of multiple sclerosis. *J Digit Imaging* 2010;23:632–8.
  130. Kane RL, Bever CT, Ehrmantraut M *et al.* Teleneurology in patients with multiple sclerosis: EDSS ratings derived remotely and from hands-on examination. *J Telemed Telecare* 2008;14:190–4.
  131. Wood J, Wallin M, Finkelstein J. Can a low-cost webcam be used for a remote neurological exam? *Stud Health Technol Inform* 2013;190:30–2.

132. Finkelstein J, Lapshin O, Castro H *et al.* Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:1361–73.
133. Ortiz-Gutierrez R, Cano-de-la-Cuerda R, Galan-del-Rio F *et al.* A telerehabilitation program improves postural control in multiple sclerosis patients: a Spanish preliminary study. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5697–710.
134. Khan F, Amatya B, Kesselring J *et al.* Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. A Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51:311–25.
135. Turner AP, Sloan AP, Kivlahan DR *et al.* Telephone counseling and home telehealth monitoring to improve medication adherence: results of a pilot trial among individuals with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2014;59:136–46.
136. Zissman K, Lejbkowitz I, Miller A. Telemedicine for multiple sclerosis patients: assessment using Health Value Compass. *Mult Scler* 2012;18:472–80.
137. Winslow A. MS Nurse PROfessional. European Multiple Sclerosis Platform Conference, 15–16 May 2015 2015, Warsaw, Poland. Available from: <http://www.emsp.org/attachments/article/304/MS%20Nurse%20PRO%20Summary,%20Anne%20Winslow.pdf> (Accessed 3 June 2015).
138. European Multiple Sclerosis Platform. MS Nurse Professional. European Multiple Sclerosis Platform, 2015. Available from: <http://www.ms nursepro.org/> (Accessed 2 April 2015).
139. Fernandez O, Fernandez V, Arbizu T *et al.* Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). *J Neurol* 2010;257:1500–7.
140. Kelly SB, Chaila E, Kinsella K *et al.* Multiple sclerosis, from referral to confirmed diagnosis: an audit of clinical practice. *Mult Scler* 2011;17:1017–21.
141. Kingwell E, Leung AL, Roger E *et al.* Factors associated with delay to medical recognition in two Canadian multiple sclerosis cohorts. *J Neurol Sci* 2010;292:57–62.
142. Jarvis N. The years of pain that lead to a diagnosis. Multiple Sclerosis Trust, 2012. Available from: <http://www.mstrust.org.uk/mystory/nick-jarvis.jsp#nj> (Accessed 11 February 2015).
143. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007;13:57–72.
144. 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 N Y Acad Sci* 1965;122:552–68.
145. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
146. 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;50:121–7.
147. Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
148. Swanton JK, Rovira A, Tintore M *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677–86.
149. Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
150. Montalban X, Tintore M, Swanton J *et al.* MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74:427–34.
151. Zipoli V, Portaccio E, Siracusa G *et al.* Interobserver agreement on Poser’s and the new McDonald’s diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:481–5.
152. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA *et al.* Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47–53.
153. Tintore M, Rovira A, Rio J *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27–30.
154. Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol* 2013;20:1510–16.
155. Hawkes CH, Giovannoni G. The McDonald criteria for multiple sclerosis: time for clarification. *Mult Scler* 2010;16:566–75.
156. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: diagnosis, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 27 January 2015).
157. Marrie RA, Cutter G, Tyry T *et al.* Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1066–70.
158. World Federation of Neurology. World Brain Alliance. 2015. Available from: <http://www.wfneurology.org/world-brain-alliance> (Accessed 3 June 2015).
159. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;75:43–9.
160. Radue EW, Barkhof F, Kappos L *et al.* Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:784–93.
161. Popescu V, Agosta F, Hulst HE *et al.* Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082–91.
162. Uher T, Horakova D, Bergsland N *et al.* MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. *Neuroimage Clin* 2014;6:312–19.
163. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M *et al.* Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012;7:e50101.
164. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM *et al.* Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you’ve got and how you use it. *Neurology* 2013;80:2186–93.
165. Tramo MJ, Loftus WC, Stukel TA *et al.* Brain size, head size, and intelligence quotient in monozygotic twins. *Neurology* 1998;50:1246–52.
166. Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain* 1997;120(Pt 2):257–69.



167. Farias ST, Mungas D, Reed B *et al.* Maximal brain size remains an important predictor of cognition in old age, independent of current brain pathology. *Neurobiol Aging* 2012;33:1758–68.
168. Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel MP *et al.* Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology* 2001;56:969–71.
169. Reynolds MD, Johnston JM, Dodge HH *et al.* Small head size is related to low Mini-Mental State Examination scores in a community sample of nondemented older adults. *Neurology* 1999; 53:228–9.
170. MacLulich AM, Ferguson KJ, Deary IJ *et al.* Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology* 2002;59:169–74.
171. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448–60.
172. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM *et al.* Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82:1776–83.
173. Pinter D, Sumowski J, DeLuca J *et al.* Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e87567.
174. Modica CM, Bergsland N, Dwyer MG *et al.* Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:36–42.
175. Prakash RS, Snook EM, Motl RW *et al.* Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010;1341:41–51.
176. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J *et al.* Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:181–7.
177. D'Hooghe M B, Nagels G, Bissay V *et al.* Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773–85.
178. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA *et al.* Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:577–85.
179. Ozcan ME, Ince B, Bingol A *et al.* Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10:1715–19.
180. Jick SS, Li L, Falcone GJ *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol* 2015;262:2033–41.
181. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R *et al.* Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1026–30.
182. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N *et al.* Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1942–5.
183. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G *et al.* Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:606–12.
184. Tettey P, Simpson S, Jr, Taylor BV *et al.* Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;347:23–33.
185. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R *et al.* Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1041–7.
186. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2004;10(3 Suppl B):s4–11.
187. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904.
188. O'Connor P. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a *post hoc* analysis of data from CHAMPS. *Clin Ther* 2003;25:2865–74.
189. Comi G, Filippi M, Barkhof F *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–82.
190. Filippi M, Rovaris M, Inglese M *et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489–96.
191. Kappos L, Polman CH, Freedman MS *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242–9.
192. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503–11.
193. Comi G, De Stefano N, Freedman MS *et al.* Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33–41.
194. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L *et al.* Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977–86.
195. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013;19: 1074–83.
196. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C *et al.* Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69:183–90.
197. Edan G, Freedman M, Montalban X *et al.* Long-term impact of early MS treatment with interferon beta-1b (IFNB-1b): clinical, MRI, employment, and patient-reported outcomes (PROs) at the 11-year follow-up of BENEFIT (BENEFIT 11). *Neurology* 2015;84 Suppl: P7.012.

198. Prisms Study Group and University of British Columbia M.S.M.R.I. Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628–36.
199. Kappos L, O'Connor P, Radue EW *et al.* Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015;84:1582–91.
200. Rovaris M, Comi G, Rocca MA *et al.* Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler* 2007;13:502–8.
201. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C *et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944–53.
202. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP *et al.* Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005;111:42–7.
203. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:588–96.
204. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC *et al.* Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 2012;78:1315–22.
205. Goodin DS, Ebers GC, Cutter G *et al.* Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b study. *BMJ Open* 2012;2.
206. Ebers GC, Traboulsee A, Li D *et al.* Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNbeta-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:907–12.
207. Agius M, Meng X, Chin P *et al.* Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:446–51.
208. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D *et al.* Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:513–20.
209. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A *et al.* New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:300–6.
210. Costello K, Halper J, Kalb R *et al.* The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. Multiple Sclerosis Coalition, 2015. Available from: [http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT\\_Consensus\\_MS\\_Coalition\\_color](http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color) (Accessed 13 May 2015).
211. Signori A, Schiavetti I, Gallo F *et al.* Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol* 2015;22:960–6.
212. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T *et al.* Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:479–91.
213. Kavaliunas A, Stawiarz L, Hedbom J *et al.* The influence of immunomodulatory treatment on the clinical course of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 2015;822:19–24.
214. Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon-beta-1a in MS study group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496–504.
215. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS *et al.* Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679–87.
216. Panitch H, Miller A, Paty D *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788–95.
217. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001;56:1505–13.
218. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B *et al.* Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler* 2013;19:765–74.
219. 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;308:247–56.
220. Zhang T, Shirani A, Zhao Y *et al.* Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22:990–1000.
221. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–23.
222. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW *et al.* Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786–801.
223. Cohen JA, Barkhof F, Comi G *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
224. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–28.
225. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–39.
226. Coles AJ, Fox E, Vladic A *et al.* Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78:1069–78.
227. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
228. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
229. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087–97.
230. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: criteria for the prescription of disease modifying drugs in MS, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 3 February 2015).
231. Wilsdon T, Barron A, Mitchell-Heggs A *et al.* Access to medicines for multiple sclerosis: challenges and

- opportunities. Charles River Associates, 2013. Available from: <http://crai.com/sites/default/files/publications/CRA-Biogen-Access-to-MS-Treatment-Final-Report.pdf> (Accessed 20 January 2015).
232. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL *et al.* Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307–23.
  233. Edlin M, Sonnenreich P. Trends in managing multiple sclerosis. *PT* 2008;33:611–14.
  234. Owens GM. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19(16 Suppl):s307–12.
  235. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by the government, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 30 January 2015).
  236. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by the government (natalizumab and fingolimod), 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 3 February 2015).
  237. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by health insurance, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 3 February 2015).
  238. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: all or part of the cost of disease modifying treatments for MS paid for by health insurance (natalizumab and fingolimod), 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 3 February 2015).
  239. Jokubaitis VG, Spelman T, Lechner-Scott J *et al.* The Australian Multiple Sclerosis (MS) immunotherapy study: a prospective, multicentre study of drug utilisation using the MSBase platform. *PLoS One* 2013;8:e59694.
  240. Visser LH, van der Zande A. Reasons patients give to use or not to use immunomodulating agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1343–9.
  241. Margolis JM, Fowler R, Johnson BH *et al.* Disease-modifying drug initiation patterns in commercially insured multiple sclerosis patients: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2011;11:122.
  242. Phillips AL, Edwards NC, Sutherland S. A descriptive analysis of time to first treatment with disease-modifying drugs in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2015, Indianapolis, IN, USA. Available from: <https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2015/webprogram/Paper3425.html> (Accessed 5 June 2015).
  243. Biogen Idec Limited. Tysabri: EPAR – Product Information (EMA/H/C/000603 -N/0073). Maidenhead, UK: Biogen Idec Limited, Revised 22 December 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf) (Accessed 18 February 2015).
  244. Tornatore C, Phillips JT, Khan O *et al.* Practice patterns of US neurologists in patients with CIS, RRMS, or RIS: a consensus study. *Neurol Clin Pract* 2012;2:48–57.
  245. Bonafede MM, Johnson BH, Wenten M *et al.* Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther* 2013;35:1501–12.
  246. Hollingworth S, Walker K, Page A *et al.* Multiple sclerosis disease modifying medicine utilisation in Australia. *J Clin Neurosci* 2014;21:2083–7.
  247. American Academy of Neurology. Availability of disease modifying therapies (DMT) for treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. 2015. Available from: [https://www.aan.com/uploadedFiles/Website\\_Library\\_Assets/Documents/6.Public\\_Policy/1.Stay\\_Informed/2.Position\\_Statements/DiseaseModTheraMS\\_PosStatement.pdf](https://www.aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/6.Public_Policy/1.Stay_Informed/2.Position_Statements/DiseaseModTheraMS_PosStatement.pdf) (Accessed 4 June 2015).
  248. Cofield SS, Tyry T, Thomas N *et al.* Disease modifying therapy and the decision making process for MS patients in NARCOMS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2015, Indianapolis, IN, USA. Available from: <https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2015/webprogram/Paper3794.html> (Accessed 5 June 2015).
  249. Kopke S, Solari A, Khan F *et al.* Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD008757.
  250. Bunz TJ, Xu C, Regine ML *et al.* Clinical and economic impact of five-year adherence to disease-modifying therapies in a commercially insured multiple sclerosis population. *Value Health* 2013;16:A109.
  251. Menzin J, Caon C, Nichols C *et al.* Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013;19:S24–40.
  252. de Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:263–73.
  253. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med* 2008;10:225.
  254. Remington G, Rodriguez Y, Logan D *et al.* Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15:36–45.
  255. Burke T, Dishon S, McEwan L *et al.* The evolving role of the multiple sclerosis nurse: an international perspective. *Int J MS Care* 2011;13:105–112.
  256. Wilson L, Loucks A, Bui C *et al.* Patient centered decision making: use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci* 2014;344:80–7.
  257. Kremenchutzky M, Walt L. Perceptions of health status in multiple sclerosis patients and their doctors. *Can J Neurol Sci* 2013;40:210–18.
  258. Utz KS, Hoog J, Wentrup A *et al.* Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:263–75.
  259. Giovannoni G. Personalizing treatment choice. International MS Physician Summit, 22–23 March 2014, Prague, Czech Republic. Available from: <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/personalizing-treatment-choice> (Accessed 29 May 2015).
  260. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – clinical

- practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015;21:1–87.
261. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. 2011. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf> (Accessed 5 June 2015).
  262. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guidance for type 2 diabetes. 2012. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf> (Accessed 5 June 2015).
  263. Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:629–30.
  264. Grigor C, Capell H, Stirling A *et al.* Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
  265. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW *et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
  266. Willis H, Webster J, Larkin AM *et al.* An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:843–51.
  267. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA *et al.* Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:3–13.
  268. Fox EJ, Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012;25 Suppl:s11–19.
  269. Hughes S, Spelman T, Trojano M *et al.* The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: results from the MSBase Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:305–10.
  270. Giovannoni G. Biomarkers in MS. EFNS/ENS Joint Congress of Neurology, 31 May–3 June 2014, Istanbul, Turkey. Available from: <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/biomarkers-in-ms-efnsens-meeting-istanbul-2014> (Accessed 29 May 2015).
  271. 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;133:1914–29.
  272. Kieseier BC. The challenges of measuring disability accumulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from interferon beta treatments. *Expert Rev Neurother* 2014;14:105–20.
  273. Fahrbach K, Huelin R, Martin AL *et al.* Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: a systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013;13:180.
  274. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L *et al.* Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009;65:268–75.
  275. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013;12:669–76.
  276. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L *et al.* Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology* 2010;75:302–9.
  277. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L *et al.* Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Mult Scler* 2011;17:630–3.
  278. Dobson R, Rudick RA, Turner B *et al.* Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology* 2014;82:248–54.
  279. Bermel RA, You X, Foulds P *et al.* Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013;73:95–103.
  280. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808–17.
  281. Duddy M, Lee M, Pearson O *et al.* The UK patient experience of relapse in multiple sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:450–56.
  282. Schmierer K, Marta M, Turner BP *et al.* The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the management of multiple sclerosis in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:e4.
  283. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N *et al.* Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:877–82.
  284. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J *et al.* Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:1639–43.
  285. Disanto G, Adiutori R, Dobson R *et al.* Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:126–9.
  286. Gresle MM, Liu Y, Dagley LF *et al.* Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1209–13.
  287. Traboulsee A, Letourneau-Guillon L, Freedman MS *et al.* Canadian expert panel recommendations for MRI use in MS diagnosis and monitoring. *Can J Neurol Sci* 2015;42:159–67.
  288. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E *et al.* MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:769–74.
  289. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol* 2008;255 Suppl 6:102–8.
  290. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:545–59.
  291. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D *et al.* Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 Suppl 3:S3–7.
  292. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). *Curr Med Res Opin* 2015;31:1349–61.

293. Smolen JS, Braun J, Dougados M *et al.* Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6–16.
294. Doria A, Gatto M, Iaccarino L *et al.* Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus: knowledge and foresight. *Lupus* 2015;24:507–15.
295. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival as an end-point in solid tumours – perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014;50:2303–8.
296. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours – perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014;50:2298–302.
297. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254–60.
298. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT *et al.* Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015;72:152–58.
299. De Stefano N, Sprenger T, Freedman MS *et al.* Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data. Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, September 10–13 2014, Boston, MA, USA. Available from: <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do=YToyOntzOjU6lm1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ==&> (Accessed 23 June 2015).
300. Sormani MP, Rio J, Tintore M *et al.* Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605–12.
301. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2015;22:973–80.
302. Hanson KA, Agashivala N, Wyrwich KW *et al.* Treatment selection and experience in multiple sclerosis: survey of neurologists. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:415–22.
303. Romeo M, Martinelli-Boneschi F, Rodegher M *et al.* Clinical and MRI predictors of response to interferon-beta and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2013;20:1060–7.
304. Prosperini L, Capobianco M, Gianni C. Identifying responders and nonresponders to interferon therapy in multiple sclerosis. *Degener Neuro Neuromuscul Dis* 2014;4:75–84.
305. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B *et al.* Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol* 2014;175:397–407.
306. Rogers EM. Diffusion of innovation. New York, NY, USA: Simon and Schuster, 2003.
307. World Bank. Data: population, total. World Bank, 2015. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL> (Accessed 9 February 2015).
308. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database data export: number of people with MS, 2013. 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org> (Accessed 3 February 2015).
309. Wu M, Sirota M, Butte AJ *et al.* Characteristics of drug combination therapy in oncology by analyzing clinical trial data on ClinicalTrials.gov. *Pac Symp Biocomput* 2015:68–79.
310. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T *et al.* Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014;82:1204–11.
311. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L *et al.* Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:64–71.
312. Bergvall N, Makin C, Lahoz R *et al.* Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 2014;9:e88472.
313. Spelman T, Kalincik T, Zhang A *et al.* Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:373–87.
314. He A, Spelman T, Jokubaitis V *et al.* Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:405–13.
315. Kallweit U, Jelcic I, Braun N *et al.* Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:77–80.
316. Svenningsson A, Falk E, Celius EG *et al.* Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 2013;8:e58643.
317. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F *et al.* Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–7.
318. Kalincik T, Horakova D, Spelman T *et al.* Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015;77:425–35.
319. Khatri BO, Foley JF, Fink J *et al.* The TRUST (evaluation of bladder function in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab) observational study. *Int J MS Care* 2014;16:40–7.
320. Khatri B, Barkhof F, Comi G *et al.* Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10:520–9.
321. Meng X, Chin PS, Hashmonay R *et al.* Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2014;41C:69–74.
322. Baldi E, Guareschi A, Vitetta F *et al.* Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1849–55.
323. Russo P, Capone A, Paolillo A *et al.* Cost-analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy after

- the introduction of new disease-modifying agents. *Clin Drug Investig* 2004;24:409–20.
324. International society for pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR). Pharmacoeconomic guidelines around the world. 2015. Available from: <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp> (Accessed 9 February 2015).
325. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health* 2009;12 Suppl 1:S5–9.
326. Acaster S, Perard R, Chauhan D *et al.* A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:346.
327. Jonsson B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 2009;10:357–9.
328. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM *et al.* The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: Too big to fail? *Neurology* 2015;84:2185–92.
329. World Health Organization. Health expenditure per capita, data by country. World Health Organization, 2015. Available from: [http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/WHS7\\_156,WHS7\\_105,WHS7\\_104,WHS7\\_108&profile=excel&filter=COUNTRY:\\*;REGION:\\*](http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xsl?format=xml&target=GHO/WHS7_156,WHS7_105,WHS7_104,WHS7_108&profile=excel&filter=COUNTRY:*;REGION:*) (Accessed 23 January 2015).
330. Express Scripts. 2014 drug trend report. 2015. Available from: <http://lab.express-scripts.com/drug-trend-report/> (Accessed 2 June 2015).
331. NHS England. Capitation: a potential new payment model to enable integrated care. NHS England, 2014. Available from: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/381940/Local\\_payment\\_example\\_Capitation.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/381940/Local_payment_example_Capitation.pdf) (Accessed 1 June 2015).
332. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M *et al.* Multiple sclerosis registries in Europe – results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014;20:1523–32.
333. MSBase. Overview of MSBase registry. 2015. Available from: <https://www.msbase.org/> (Accessed 3 June 2015).
334. Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G *et al.* Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;21:1159–71.
335. Butzkueven H, Spelman T, Kalincik T *et al.* Patients who switch to natalizumab have better outcomes than those who continue on the same platform therapy after a relapse. Joint Congress of European Neurology, 31 May–3 June 2014, Istanbul, Turkey. Available from: [http://www.professionalabstracts.com/istanbul2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract\\_show&absno=1006&ISTANBUL2014=er2227cou91clp2oo1b126ji0vs5egt8](http://www.professionalabstracts.com/istanbul2014/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=1006&ISTANBUL2014=er2227cou91clp2oo1b126ji0vs5egt8) (Accessed 2 April 2015).
336. Spelman T, Bergvall N, Tomic D *et al.* Real-world comparative effectiveness of fingolimod and interferon/glatiramer therapies in a switch population using propensity-matched data from MSBase. ECTRIMS, 2013, Copenhagen, Denmark, 2–5 October 2013. Available from: [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=178930&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=195&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=178930&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=195&XNMASKEN_ID=900) (Accessed 17 February 2015).
337. Pugliatti M, Eskic D, Mikolcic T *et al.* Assess, compare and enhance the status of persons with multiple sclerosis (MS) in Europe: a European register for MS. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;S195:24–30.
338. European Multiple Sclerosis Platform. A collaborative initiative to improve MS research and policy across Europe: better outcomes with better data (EUREMS project report 2011–2014). Brussels, Belgium: European Multiple Sclerosis Platform, 2014. Available from: [http://www.eurems.eu/attachments/article/107/140930\\_EUREMS\\_Report-spreads.pdf](http://www.eurems.eu/attachments/article/107/140930_EUREMS_Report-spreads.pdf) (Accessed 3 June 2015).
339. World Bank. Country and lending groups. World Bank, 2015. Available from: <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups> (Accessed 31 March 2015).

# Izvori

Ključni dijagnostički kriterijumi za multiplu sklerozu

Dijagnostički kriterijum	Godina	Link
MekDonald revidirani <sup>149</sup>	2010	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.22366">http://doi.org/10.1002/ana.22366</a>
MekDonald revidirani <sup>147</sup>	2005	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.20703">http://doi.org/10.1002/ana.20703</a>
MekDonald <sup>146</sup>	2001	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.1032">http://doi.org/10.1002/ana.1032</a>
Poser <sup>145</sup>	1983	<a href="http://doi.org/10.1002/ana.410130302">http://doi.org/10.1002/ana.410130302</a>
Schumacher <sup>144</sup>	1965	<a href="http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x">http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x</a>





# Rečnik pojmova

<b>Aktivna MS lezija</b>	Na MR, polje oštećenja mozga ili kičmene moždine usled MS koje izgleda kao da je novo ili aktivno jer se 'pojačava' (pojavljuje) kada se kao kontrastno sredstvo koristi gadolinijum
<b>Alchajmerova bolest</b>	Najpoznatiji oblik demencije (grupe bolesti koju odlikuje kognitivno propadanje)
<b>Atrofija</b>	Smanjenje zapremine
<b>Autopsija</b>	Pregled koji se obavlja pošto neko umre da bi se utvrdio uzrok smrti; naziva se i post-mortem
<b>Akson</b>	Nervno vlakno, deo nervne ćelije koji prenosi signale
<b>Biološki sličan lek</b>	Generička verzija biološkog leka koji se može proizvoditi pošto istekne patent za originalni lek
<b>Atrofija mozga</b>	Gubitak zapremine moždanog tkiva - može da bude fokalni ili generalizovani
<b>Moždana rezerva</b>	Komponenta neurološke rezerve; može se sagledavati kao prisutna fizička količina moždanog tkiva (videti 31. stranu)
<b>Kardiovaskularni</b>	Odnosi se na srce i krvne sudove
<b>Centralni nervni sistem</b>	Mozak, kičmena moždina i optički nerv
<b>Cerebrospinalna tečnost</b>	Tečnost koja cirkuliše oko mozga i kičmene moždine
<b>Hronična opstruktivna bolest pluća</b>	Skup hroničnih (dugotrajnih) problema sa plućima (npr. hronični bronhitis), čiji simptomi po pravilu uključuju dispneju (otežano disanje), kašalj i infekcije pluća
<b>Klinički izolovani sindrom</b>	Jedna, inicijalna epizoda upale CNS-a
<b>Kognitivno propadanje</b>	Slabljenje mentalnih sposobnosti ili procesa
<b>Kognitivna rezerva</b>	Komponenta neurološke rezerve; može se sagledavati kao sposobnost mozga da obradi zadatke i aktivno kompenzuje fizičko oštećenje (videti 31. stranu)
<b>Komorbiditeti</b>	Ostale bolesti prisutne uz bolest o kojoj je reč
<b>Direktni medicinski troškovi</b>	Troškovi koje direktno plaćaju pružaoci zdravstvene zaštite (na primer, troškovi za lekove, konsultativne preglede, analize/ testove, hospitalizacije i formalnu negu kod kuće)
<b>Direktni nemedicinski troškovi</b>	Troškovi koje direktno plaćaju lica koja nisu pružaoci zdravstvene zaštite (npr. invalidska kolica, adaptacije u kući, i neformalna nega koju pružaju članovi porodice)
<b>Terapija koja modifikuje bolest</b>	Lek koji može da promeni prirodni tok (prirodnu istoriju) neke bolesti; u slučaju MS, lek koji smanjuje učestalost relapsa, akumulaciju onesposobljenosti ili nagomilavanje promena na MR
<b>Ekonomska procena</b>	Analiza 'vrednosti' intervencija (kao što su terapije ili sredstva), koja se bazira na 'ceni po zdravstvenom ishodu' u poređenju sa relevantnim alternativnim intervencijama
<b>Delotvornost</b>	Mera koliko dobro neka intervencija (npr. lek ili medicinsko sredstvo) deluje u smislu medicinskih ishoda, kada se koristi u svakodnevnoj lekarskoj praksi

## Zdravlje mozga: Kod multiple skleroze vreme je važno

<b>Efikasnost</b>	Mera koliko dobro neka intervencija (npr. lek ili medicinsko sredstvo) deluje u smislu medicinskih ishoda, kada se koristi u 'idealnoj' situaciji kliničkog ispitivanja ili laboratorijske studije
<b>Utvrđene DMT</b>	U ovom izveštaju ovaj izraz se odnosi na DMT odobrene za relapsne forme MS tokom devedesetih godina 20. veka i na reformulacije i generičke verzije tih supstanci
<b>Evocirani potencijali</b>	Merenje moždane aktivnosti kada se stimulišu neki senzorni nervi, što može da otkrije koji električni signali putuju sporije od uobičajenog kao posledica oštećenja CNS
<b>Produžetak studije</b>	Studija koja sledi posle nekog kliničkog ispitivanja; po pravilu učesnicima se pruža prilika da nastave/započnu da uzimaju lek ispitivan u studiji da bi se utvrdili njegova dugoročna efikasnost i bezbednost
<b>Zamor</b>	Subjektivni nedostatak fizičke ili mentalne energije koji ometa uobičajene ili željene aktivnosti
<b>Formulacija</b>	Način na koji se aktivni lek kombinuje sa drugim sastojcima da se dobije gotov medicinski proizvod
<b>Siva masa</b>	Tkivo sive boje u CNS-u koje je uglavnom odgovorno za kogniciju (mišljenje) i obradu informacija
<b>Direktno poređenje</b>	Kliničko ispitivanje osmišljeno da obezbedi direktno poređenje (najmanje) dve različite terapije
<b>Kvalitet života povezan sa zdravljem</b>	Procena dobrobiti koja uključuje fizičke, mentalne i socijalne mere
<b>Procena zdravstvenih tehnologija</b>	Procena terapije ili sredstva da se utvrdi njihova vrednost (zdravstvene koristi u odnosu na cenu) obično da se odluči da li će se finansirati iz javnog budžeta
<b>Bogate zemlje (zemlje sa visokim prihodima)</b>	Zemlje koje su 2013. imale bruto nacionalni prihod po glavi stanovnika > 12.746\$ (Definicija svetske banke) <sup>339</sup>
<b>Indirektni troškovi</b>	Troškovi koje nijedna strana ne plaća direktno, ali koji se ipak mogu proceniti (na primer, gubitak produktivnosti zbog bolovanja, nezaposlenosti ili ranijeg penzionisanja)
<b>Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti (EDSS)</b>	Mera fizičke onesposobljenosti koja se uobičajeno koristi za procenu ljudi sa MS; ova skala se kreće u rasponu od 0.0 (nema onesposobljenost) do 10.0 (smrt kao rezultat MS) u razmacima po 0.5
<b>Lezija</b>	Polje akutnog oštećenja CNS
<b>Longitudinalna studija</b>	Studija u kojoj se ista promenljiva meri repetitivno tokom dužeg perioda vremena
<b>Srednje bogate do siromašne zemlje</b>	Zemlje koje su 2013. imale bruto nacionalni prihod po glavi stanovnika > 1.045\$ i < 4.125\$ (Definicija svetske banke) <sup>339</sup>
<b>Siromašne zemlje</b>	Zemlje koje su 2013. imale bruto nacionalni prihod po glavi stanovnika <1.045 \$ (Definicija svetske banke) <sup>339</sup>
<b>Lumbalna punkcija</b>	U MS, procedura u kojoj se uzima uzorak cerebrospinalne tečnosti
<b>Snimanje magnetnom rezonancom</b>	Tehnika snimanja koja omogućava vizualizaciju mekog tkiva na osnovu činjenice da različite vrste tkiva sadrže različitu količinu vode
<b>Usklađene grupe</b>	Eksperimentalni dizajn (metodologija) po kome učesnici u različitim grupama bivaju usklađeni po nekim faktorima (kao što su godine starosti, pol i trajanje bolesti od njenog početka) da se omogući ispravno poređenje
<b>MekDonaldovi dijagnostički kriterijumi</b>	Dijagnostički kriterijumi za MS, uvedeni 2001. i revidirani 2005. i 2010. ; u nekim slučajevima oni omogućavaju da se MS dijagnostikuje na osnovu jednog kliničkog relapsa i dokaza dobijenih pomoću MR

<b>Mehanizam dejstva</b>	Biohemijska interakcija kojom lek posreduje svoje dejstvo
<b>Meta-analiza</b>	Statistička metoda koja se koristi da se kombinuju rezultati različitih studija da bi se povećao broj podataka koji se uzimaju u obzir i otkrili opšti trendovi koji ne bi bili statistički signifikantni sa manjim brojem pojedinačnih podataka
<b>Motorni simptomi MS</b>	Ovde mogu da spadaju slabost, ukrućenost, trapavost i otežano hodanje
<b>Neurolog specijalizovan za MS</b>	Neurolog koji se posebno interesuje i ima specijalna znanja vezana za dijagnozu, lečenje i kontrolu MS. Neurolog specijalizovan za MS će po pravilu da prima i kontroliše veći broj pacijenata sa MS nego tzv. opšti neurolozi
<b>Multipla skleroza</b>	Progresivna neurodegenerativna bolest koja izaziva fizičku i mentalnu onesposobljenost kao rezultat oštećenja CNS
<b>Neurodegeneracija</b>	Pogoršanje strukture i/ili gubitak funkcije nervne ćelije
<b>Neurološka rezerva</b>	Kapacitet mozga da zadrži funkciju tako što će se remodelovati da bi nadoknadio gubitak nervnih ćelija, gubitak nervnih vlakana i atrofiju (videti 31. stranu)
<b>Neurolog</b>	Kliničar specijalizovan za dijagnostikovanje, lečenje i kontrolu poremećaja nervnog sistema; neurolog specijalizovan za MS je neurolog sa subspecijalizacijom za MS
<b>Novije DMT</b>	U ovom izveštaju navedeni izraz se odnosi na DMT odobrene za relapsne forme MS posle devedesetih i koje imaju drugačiji mehanizam dejstva od utvrđenih DMT; za neke novije DMT postoji baza dokaza koja potvrđuje njihovu superiornu efikasnost u odnosu na utvrđene DMT, u koje mogu da spadaju klinička ispitivanja sa direktnim poređenjem ili podaci iz svakodnevne lekarske prakse
<b>Otvoreno ispitivanje</b>	Vrsta ispitivanja u kome i kliničar i ispitanik znaju koji se lek koristi za terapiju
<b>Optički nerv</b>	Nerv koji povezuje oko sa mozgom; deo CNS
<b>Placebo</b>	'Lažna' terapija koja nema terapijskog dejstva
<b>Poserovi dijagnostički kriterijumi</b>	Dijagnostički kriterijumi za MS uvedeni 1983.; po njima je neophodno da postoje najmanje dva klinička relapsa za dijagnozu klinički definitivne MS
<b>Post hoc</b>	Analiza generisanih podataka na način koji nije bio predviđen pre započinjanja eksperimenta ili ispitivanja
<b>Post-mortem</b>	Posle smrti (videti pod autopsija)
<b>Primarno progresivna MS</b>	Tok bolesti u kome klinička onesposobljenost postaje postepeno sve teža od prve pojave simptoma, bez ikakvih relapsa
<b>Paritet kupovne moći</b>	Metod koji poredi troškove u različitim zemljama
<b>Godine života korigovane u odnosu na kvalitet (QALY)</b>	Mera dejstva terapije na trajanje i kvalitet života, što se može porediti za različite bolesti
<b>R2</b>	Mera koliko se varijabilnost jedne stavke (npr. progresije onesposobljenosti) deli sa drugom stavkom (npr. novim lezijama). Na primer $R^2 = 0.64$ znači da 64% ove varijacije u jednoj stavci se može objasniti varijacijom u drugoj
<b>Radiološki izolovani sindrom</b>	Oštećenje CNS uz odsustvo bilo kakvih kliničkih simptoma; obično se otkriva na osnovu MR koji se pravi iz drugih razloga (npr. glavobolje)

## Zdravlje mozga: Kod multiple skleroze vreme je važno

<b>Randomizovano kontrolisano ispitivanje</b>	Metodologija kliničkog ispitivanja po kojoj se učesnici randomno raspoređuju u terapijske grupe da prime ili ispitivani lek ili kontrolnu supstancu (placebo ili neki drugi lek)
<b>Podaci iz svakodnevne kliničke prakse</b>	Dokazi dobijeni izvan kontrolisanih kliničkih ispitivanja (na primer, analizom podataka iz registara pacijenata ili baza podataka)
<b>Referentna grupa</b>	Grupa učesnika u kliničkom ispitivanju koji dobijaju referentnu terapiju (na primer, utvrđenu terapiju); ovaj izraz se po pravilu koristi kada ispitivanje nije osmišljeno da obezbedi statistički signifikantno poređenje između novog leka i referentnog leka (tj. nije metodološki postavljeno kao direktno poređenje)
<b>Relaps</b>	Akutni napad simptoma MS; obično se relaps razvija tokom nekoliko dana dok simptomi ne postignu plato i onda polako počnu da se povlače
<b>Relapsno-remitentna MS</b>	Tok bolesti u kome ljudi trpe nagle napade simptoma (relapse) između kojih postoje periodi remisije
<b>Remisija</b>	Period između relapsa u toku bolesti karakterističnom za RRMS
<b>Sekundarno progresivna MS</b>	Tok bolesti u kome se klinička onesposobljenost postepeno pogoršava, bez relapsa, posle inicijalnog relapsno remitentnog toka bolesti
<b>Senzorni simptomi MS</b>	Ovde mogu da spadaju utrnulost, mravinjanje i žareći bol
<b>Statistički signifikantno</b>	U ovom izveštaju izraz 'statistički signifikantno' znači da je verovatnoća da je do rezultata došlo randomnom slučajnošću manja od 5%
<b>Subklinički parametar</b>	Nešto što se ne može izmeriti/opservirati tokom kliničkog pregleda (na primer, MR lezije ili atrofija mozga)
<b>Telemedicina</b>	Postavljanje dijagnoze, terapija ili trajna kontrola na daljinu, primenom telekomunikacijske tehnologije
<b>Tremor</b>	Nekontrolisano podrhtavanje delova tela, npr. šaka
<b>Srednje bogate do bogate zemlje</b>	Zemlje koje su 2013. imale bruto nacionalni prihod po glavi stanovnika > 4.125\$ i <12.746\$ (Definicija svetske banke) <sup>339</sup>
<b>Korisnost</b>	Mišljenje pojedinca o sopstvenom zdravstvenom stanju, izraženo kao vrednost između 1 (puno zdravlje) i 0 (smrt); po pravilu se koristi u kontekstu analize ekonomičnosti koja se sprovodi da se odluči kako da se rasporede sredstva za zdravstvenu zaštitu
<b>Vertigo</b>	Vrtoglavica, osećaj da vam se vrti u glavi
<b>Vizuelni simptomi u MS</b>	Ovde mogu da spadaju bolni gubitak vida, nestabilan vid i duple slike
<b>Bela masa</b>	Tkivo bele boje u CNS-u koje je uglavnom odgovorno za prenos signala između različitih delova mozga i kičmene moždine

# Skraćenice

<b>AAN</b>	Američka neurološka akademija
<b>ABN</b>	Udruženje britanskih neurologa
<b>KIS</b>	Klinički izolovani sindrom
<b>CNS</b>	Centralni nervni sistem
<b>DMT</b>	Terapija koja modifikuje bolest
<b>EDSS</b>	Kurckeova proširena skala stanja onesposobljenosti
<b>EMA</b>	Evropska agencija za lekove (evropsko regulatorno telo)
<b>EUReMS</b>	Evropski registar za multiplu skleroza
<b>FDA</b>	Uprava za hranu i lekove (regulatorno telo SAD)
<b>HTA</b>	Procena zdravstvenih tehnologija
<b>MRI</b>	Snimanje magnetnom rezonancom
<b>MS</b>	Multipla skleroza
<b>NEDA</b>	Nema dokaza o aktivnosti bolesti
<b>NRSPMS</b>	Ne-relapsna sekundarna progresivna multipla skleroza
<b>PPMS</b>	Primarno progresivna multipla skleroza
<b>QALY</b>	Godine života korigovane u odnosu na kvalitet života
<b>RIS</b>	Radiološki izolovani sindrom
<b>RRMS</b>	Relapsno remitentna multipla skleroza
<b>RSPMS</b>	Relapsno sekundarno progresivna multipla skleroza
<b>SPMS</b>	Sekundarno progresivna multipla skleroza

## Valute

<b>AUD</b>	australijski dolar
<b>€</b>	evro
<b>US\$</b>	američki dolar

*„MS Trust toplo pozdravlja ovaj važni izveštaj. On sadrži blagovremeno, promišljeno i zrelo ispitivanje kliničkih pitanja kao i pitanja usluga i zdravstvenih politika koje utiču na lečenje ljudi sa relapsnim formama multiple skleroze. Ovaj izveštaj poziva na akciju sve ljude opredeljene za unapređenje usluga. Rana terapija, aktivno zbrinjavanje i informisanje da se pomogne ljudima da donesu odluke o sopstvenom lečenju predstavljaju novi kvalitet u ovoj novoj eri lečenja MS. Mi čestitamo autorima i sa optimizmom očekujemo podršku primeni ovde navedenih nalaza i u Velikoj Britaniji i šire.“*

Amy Bowen

MS Trust

*„Ovo je divno ilustrovan, ažurirani dokument koji se lako čita. Dajemo mu podršku.“*

Takahiko Saida, Pan-azijski odbor za terapiju i istraživanja u multiploj sklerozi

*„Ovaj izveštaj je izvrsna prekretnica koja usmerava kliničare da na pravi način priđu MS, u skladu sa najnovijim naučnim dokazima. Prema tome, BCTRIMS se ponosno pridružuje međunarodnoj naučnoj zajednici i daje mu podršku.“*

Marco Aurelio Lana-Peixoto, Brazilski odbor za terapiju i istraživanja u multiploj sklerozi

*„Ovo je blagovremeni, provokativni izveštaj koji navodi važne preporuke za postupanje sa potencijalom da izvrše značajan uticaj na živote stotina hiljada ljudi koje širom sveta pogađa multipla skleroza.“*

Maggie Alexander, Evropska platforma za multiplu sklerozu

*„Ovo je izvanredan dokument. Zaista mi je drago što ga je podržao i ECTRIMS“*

Xavier Montalban, Evropski odbor za terapiju i istraživanja u multiploj sklerozi



MS Brain Health

Time Matters

ISBN 978-1-903539-13-2

[www.msbrainhealth.org](http://www.msbrainhealth.org)