

Imunomodulacijski učinak terapije multiple skleroze na promjenu okusa, kliničke ishode COVID-19 infekcije i reinfekcije

Zadro Matovina, Lucija

Doctoral thesis / Doktorski rad

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:542194>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Zadro Matovina

**IMUNOMODULACIJSKI UČINAK
TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE
NA PROMJENU OKUSA,
KLINIČKE ISHODE COVID-19 INFEKCIJE
I REINFEKCIJE**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2025.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Zadro Matovina

**IMUNOMODULACIJSKI UČINAK
TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE
NA PROMJENU OKUSA,
KLINIČKE ISHODE COVID-19 INFEKCIJE
I REINFEKCIJE**

DOKTORSKI RAD

Mentorica:

prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Zagreb, 2025.



Sveučilište u Zagrebu

School of Dental Medicine

Lucija Zadro Matovina

**IMMUNOMODULATORY EFFECT
OF MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY
ON THE CHANGE IN TASTE,
CLINICAL OUTCOMES OF COVID-19
INFECTION AND REINFECTION**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Professor Vanja Bašić Kes, PhD

Zagreb, 2025.

Rad je ostvaren u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

Naziv poslijediplomskog doktorskog studija: Dentalna medicina

Mentorica rada: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, pročelnica Katedre za neurologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Zavoda za neuroimunologiju, neurogenetiku i bol Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“

Lektorica hrvatskog jezika: Gabrijela Puljko, mag. educ. philol. croat. et angl.

Lektorica engleskog jezika: Gabrijela Puljko, mag. educ. philol. croat. et angl.

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 124 stranice

23 slike

39 tablica

CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autorice poslijediplomskog specijalističkog rada. Autorica je odgovorna za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njezin izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice do kojih može doći zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Iskreno zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vanji Bašić Kes na edukaciji, pomoći i savjetima tijekom pisanja rada.

Hvala mag. pharm. Mirni Jelić Hrgić na nabavci Burghartovih trakica za testiranje okusa.

Sažetak

IMUNOMODULACIJSKI UČINAK TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE NA PROMJENU OKUSA, KLINIČKE ISHODE COVID-19 INFEKCIJE I REINFEKCIJE

Imunološka obrana oboljelog u infekciji SARS-CoV-2 virusom važan je čimbenik u razvoju kliničke slike i krajnjeg ishoda infekcije, stoga su bolesnici s multiplom sklerozom skupina od posebnog značenja s obzirom na to da lijekovi za liječenje multiple skleroze na različite načine interferiraju s imunološkim sustavom.

Cilj predloženog istraživanja bio je utvrditi povezanost terapije interferonom kod bolesnika s multiplom sklerozom s asimptomatskom COVID-19 infekcijom, poremećajem okusa u COVID-19 infekciji, post-COVID sindromom i pojavom COVID-19 infekcije nakon cijepljenja te ih usporediti s utjecajem ostalih terapijskih opcija za multiplu sklerozu. Uključeno je ukupno sto ispitanika. Podaci su analizirani pomoću Hi-kvadrat testa, Fisherovog egzaktnog testa, Waldovog testa tipa III i procjene omjera izgleda uz 95 %-tne Waldove intervale pouzdanosti.

Značajnom se pokazala povezanost terapije interferonom i asimptomatske COVID-19 infekcije ($p = 0,0015$), post-COVID sindroma ($p < 0,0001$), kognitivnih smetnji ($p = 0,0002$) i umora ($p = 0,0025$) u post-COVID sindromu, poremećaja okusa u COVID-19 infekciji ($p < 0,0001$) i COVID-19 infekcija nakon cijepljenja ($p = 0,0002$). Nije se pokazala značajnom veza interferona i trajanja kognitivnih smetnji i umora u post-COVID sindromu te veza spola i poremećaja okusa u COVID-19 infekciji.

Rezultati sugeriraju protektivan utjecaj terapije interferonom na ishode COVID-19 infekcije.

Ključne riječi: multipla skleroza, COVID-19, interferon, okus, cijepljenje

Summary

IMMUNOMODULATORY EFFECT OF MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY ON THE CHANGE IN TASTE, CLINICAL OUTCOMES OF COVID-19 INFECTION AND REINFECTION

Background: The immune response of a patient infected with the SARS-CoV-2 virus is, along with age, sex, comorbidities and response to the vaccine, an important factor in the development of the clinical picture and the outcome of the infection. Patients with multiple sclerosis are emphasized as a group of special importance, considering that different disease modifying treatments used to treat multiple sclerosis interfere with the immune system in different ways. Interferons are cytokines isolated from human blood and have the ability to inhibit virus replication, inhibit tumor growth and influence the immune system. The mode of action of interferon beta in multiple sclerosis is complex and not fully understood so far. An in vitro study showed that the application of IFN- α or IFN- β can reduce the titer of SARS-CoV-2 virus in cells and that they have the highest potency against SARS-CoV-2 virus in the form of antigen expression and reduction of viral load. Clinical data support the positive effect of subcutaneous and inhaled IFN in combination with other drugs on survival rate, reduction of infection symptoms and reduction of hospitalization days. A meta-analysis of clinical studies showed that IFN- β treatment reduced the risk of treatment of COVID-19 infection in the intensive care unit by 42% and increased the discharge rate 3.05 times, but additional confirmation of effectiveness is needed. Patients with multiple sclerosis, compared to the general population, have a significantly higher risk of infections in general, of serious infections, as well as of more severe clinical outcomes of the COVID-19 infection, but, for now, with the incompletely clarified effect of immunomodulating and immunosuppressive MS therapies on clinical outcomes of COVID-19 infection. According to current knowledge, patients with multiple sclerosis who were treated with fingolimod, ocrelizumab, rituximab and ofatumumab have a higher susceptibility to COVID-19 infection, a higher risk of a more severe clinical picture and a higher risk of complications of COVID-19 infection, while those treated with interferon β and glatiramer acetate have the lowest risk of infection. The positive effect of interferon in patients with multiple sclerosis is known to reduce the level of cytokines IL6, IL-1 β and TNF α (participating in the pathophysiology of COVID-19 infection) within 24-48 hours after the injection

of interferon β . Anti-CD20 therapy partially attenuates the formation of antibodies after vaccination against the SARS-CoV-2 virus, while with interferon there is normal seroconversion after vaccination, but data on reinfections in patients with multiple sclerosis are scarce. The sequelae of the COVID-19 infection in which interferons play a role, the post-COVID syndrome, and taste disorders in patients with MS have also been insufficiently investigated.

Aim of this study was to determine the association of interferon therapy in patients with multiple sclerosis with clinical outcomes of coronavirus infection and the occurrence of coronavirus infection after vaccination, and to compare the obtained results with other therapeutic options for the treatment of multiple sclerosis. The associations between interferon therapy and asymptomatic COVID-19 infection, taste disturbances in coronavirus infection, post-COVID syndrome, and the occurrence of coronavirus infection after vaccination were analysed.

Material and methods: The subjects were patients with multiple sclerosis from the Neurology Department of Sestre milosrdnice University Hospital Center, who had recovered from the coronavirus infection and had been vaccinated with the SARS-CoV-2 virus vaccine. The subjects were divided into two groups: a group of 50 patients with multiple sclerosis treated with interferons and another group of 50 patients with multiple sclerosis treated with other therapies that modify the course of multiple sclerosis. All subjects answered a paper questionnaire, the data on the degree of disability and the type of multiple sclerosis were obtained from the hospital electronic database, and the subjective taste disorder present at the time of answering the questionnaire was objectified with validated Burghart strips. The research is based on the assumption that interferon could affect the clinical picture, post-COVID syndrome and taste disturbances in coronavirus infection. Data on the clinical picture of acute coronavirus infection, the occurrence and duration of post-COVID syndrome, fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome, and the number of post-vaccination coronavirus infections were collected. Data were analyzed using the Chi-square test, Fisher's exact test, Wald type III test, and odds ratio estimation with 95% Wald confidence intervals.

Results: The association between interferon therapy and asymptomatic COVID-19 infection was significant ($p=0.0015$), as well as the association between interferon therapy and post-COVID syndrome ($p<0.0001$), but also individually cognitive disorders ($p=0.0002$) and fatigue ($p=0.0025$) as part of the post-COVID syndrome. The association between interferon and the duration of cognitive impairment and fatigue in the post-COVID syndrome was not found to be significant.

The association between taste disorders in COVID-19 infection and interferon therapy was found to be significant ($p < 0.0001$), while the association between gender and taste disorders in COVID-19 infection was not significant. The association between interferon and COVID-19 infection after vaccination was found to be significant ($p = 0.0002$).

Conclusion: This study showed that interferon therapy in patients with multiple sclerosis is associated with asymptomatic COVID-19 infection, taste disturbance in COVID-19 infection, post-COVID syndrome, cognitive impairment and fatigue in post-COVID syndrome, and COVID-19 infection after vaccination suggesting a protective effect of interferon therapy on the outcomes of COVID-19 infection.

Key words: multiple sclerosis, COVID-19, interferon, taste, vaccination

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Multipla skleroza.....	2
1.1.1. Definicija multiple skleroze.....	2
1.1.2. Epidemiologija multiple skleroze.....	2
1.1.3. Povijest multiple skleroze.....	3
1.1.4. Etiologija multiple skleroze.....	4
1.1.5. Klinička podjela multiple skleroze.....	5
1.1.6. Patofiziologija i imunologija multiple skleroze.....	8
1.1.7. Klinička slika multiple skleroze.....	11
1.1.8. Postavljanje dijagnoze multiple skleroze.....	12
1.1.9. Liječenje multiple skleroze.....	15
1.1.9.1. Terapija koja modificira tijek bolesti.....	16
1.1.9.2. Simptomatska terapija.....	23
1.2. Koronavirusna bolest.....	24
1.2.1. Definicija koronavirusne bolesti.....	24
1.2.2. Epidemiologija koronavirusne bolesti.....	24
1.2.3. Etiologija koronavirusne bolesti.....	25
1.2.4. Patofiziologija koronavirusne bolesti.....	25
1.2.5. Klinička slika koronavirusne bolesti.....	27
1.2.6. Postavljanje dijagnoze koronavirusne bolesti.....	28
1.2.7. Terapija koronavirusne bolesti.....	28
1.2.7.1. Antivirusna terapija.....	28
1.2.7.2. Imunomodulacijska terapija.....	29
1.2.7.3. Antitrombotska terapija.....	30
1.2.8. Cjepivo protiv SARS-CoV-2 virusa.....	30
1.2.9. COVID-19 u bolesnika s multiplom sklerozom.....	31
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
3. MATERIJALI I POSTUPCI	35
3.1. Opis ispitanika.....	36

3.1.1. Skupina ispitanika.....	36
3.1.2. Karakteristike ispitanika.....	37
3.2. Opis postupaka istraživanja.....	38
3.3. Statistička obrada.....	39
4. REZULTATI.....	41
4.1. Utjecaj interferona na komplikacije COVID-19 infekcije.....	42
4.1.1. Terapija interferonom povećava vjerojatnost asimptomatske COVID-19 infekcije u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu.....	44
4.1.2. Razlika primjene kisika, hospitalizacije i upale pluća uz terapiju interferonom u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu.....	48
4.1.3. Javljanje simptoma post-COVID sindroma kod bolesnika na interferonu u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu.....	49
4.1.3.1. Vjerojatnost nastanka post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon/ostala terapija).....	49
4.1.3.2. Vjerojatnost nastanka post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon / I. linija bez interferona / II. linija terapije).....	53
4.1.4. Javljanje i trajanje pojedinačnih simptoma post-COVID sindroma (umor i kognitivne smetnje) po terapijama (interferon / ostale terapijske opcije za MS)..	56
4.1.4.1. Javljanje i trajanje kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija).....	56
4.1.4.2. Javljanje i trajanje umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija).....	62
4.2. Primarni cilj.....	68
4.3. Sekundarni ciljevi.....	72
4.3.1. Utjecaj spola na vjerojatnost pojave poremećaja okusa kao komplikacije COVID-19 infekcije kod bolesnika s multiplom sklerozom.....	72
4.3.2. Rizik bolesnika s multiplom sklerozom liječenih interferonom i cijepljenih protiv SARS-CoV-2 virusa za COVID-19 infekciju u odnosu na bolesnike s multiplom sklerozom liječene drugim specifičnim terapijama za multiplu sklerozu i cijepljene protiv SARS-CoV-2 virusa.....	74
5. RASPRAVA.....	79

6. ZAKLJUČAK	92
7. LITERATURA	94
8. ŽIVOTOPIS	115
9. PRILOZI	120
9.1. Prilog A.....	121

Popis skraćenica

ACE2	enzim angiotenzin konvertaza 2
ADEM	akutni diseminirani encefalomijelitis (eng. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>)
ANA	antinuklearno protutijelo (eng. <i>antinuclear antibody</i>)
anti-AQP4 At	protutijela na akvaporin-4 (eng. <i>anti-aquaporin 4 antibodies</i>)
anti-MOG At	protutijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (eng. <i>anti myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (eng. <i>body mass index</i>)
CADASIL	cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkrotikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (eng. <i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>)
CARS	sindrom kompenzatornog protuupalnog odgovora (eng. <i>compensatory anti-inflammatory response syndrome</i>)
CIS	klinički izolirani sindrom
CLIPPERS	kronična limfocitna upala s pontinom perivaskularnom imbibicijom koja reagira na steroide (eng. <i>chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids</i>)
COVID-19	koronavirusna infekcija 19
CYP2C9	citokrom P 450 obitelj 2 podobitelj C član 9
DIS	diseminacija u prostoru (eng. <i>dissemination in space</i>)
DIT	diseminacija u vremenu (eng. <i>dissemination in time</i>)
DNA	deoksiribonukelinska kiselina
EBV	Epstein Barrov virus
EDSS	proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (eng. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
ERK1/2	izvanstanična kinaza regulirana signalom 1 i 2 (eng. <i>extracellular signal-regulated kinase 1 and 2</i>)
HIV	virus humane imunodeficijencije (eng. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA sustav	sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti

HTLV 1 i 2	humani T-stanični limfotropni virus 1 i 2
IFN-α	interferon alfa
IFN-β	interferon beta
IFN-γ	interferon gama
IgG	imunoglobulin G
IL	interleukin
JCV	John Cunningham virus
MHC	glavni histokompatibilni kompleks (eng. <i>major histocompatibility complex</i>)
MR	magnetska rezonancija
MS	multipla skleroza
NAGM	siva tvar koja izgleda normalno (eng. <i>normal appearing grey matter</i>)
NAWM	bijela tvar koja izgleda normalno (eng. <i>normal appearing white matter</i>)
NEDA	stanje bez dokaza aktivnosti bolesti (eng. <i>no evidence of disease activity</i>)
NFκB	nuklearni faktor kapa B (eng. <i>nuclear factor kappaB</i>)
NK stanice	prirodne stanice ubojice
Nrf2	nuklearni faktor eritroidni 2-vezani faktor 2 (eng. <i>nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>)
PML	progresivna multifokalna leukoencefalopatija
PPMS	primarno progresivna multipla skleroza
RNA	ribonukleinska kiselina
RRMS	relapsno-remitentna multipla skleroza
S1PR	sfingozin-1-fosfat receptor
SARS-CoV-2 virus	koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom 2
SIRS	sindrom sistemnog upalnog odgovora (eng. <i>systemic inflammatory</i>)
SPMS	sekundarno progresivna multipla skleroza
SŽS	središnji živčani sustav
TGF-β	transformirajući faktor rasta beta (eng. <i>transforming growth factor beta</i>)
TNF-α	faktor nekroze tumora alfa (eng. <i>tumor necrosis factor alpha response syndrome</i>)
UVB	ultraljubičasto B zračenje

1. UVOD

1.1. Multipla skleroza

1.1.1. Definicija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna, autoimuna, demijelinizacijska i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava. Najčešća je netraumatska bolest koja dovodi do onesposobljenosti kod mladih odraslih ljudi (1).

Kod većine bolesnika multipla skleroza očituje se periodima relapsa i remisije, dok je kod manjeg broja bolesnika progresivnog tijeka, bez jasnih relapsa. Relaps može biti klinički ili radiološki. Klinički je relaps pogoršanje multiple skleroze koje obilježava pojava novih simptoma ili ponovna pojava ranije prisutnih simptoma bolesti u trajanju od najmanje 24 sata i uz odsutnost znakova infekcije i/ili povišene tjelesne temperature te je odvojen od prethodnog relapsa vremenskim periodom od najmanje 30 dana (2). Klinički simptomi rezultat su veličine demijelinizacijske promjene i njezinog smještaja. Radiološki relaps podrazumijeva povećanje broja i/ili veličine demijelinizacijskih lezija na T2 sekvencama magnetske rezonancije (MR) i/ili nakupljanje gadolinijskog kontrasta u demijelinizacijskim lezijama na T1 sekvencama MR snimanja u mozgu i/ili kralježničnoj moždini (2). Remisija je stabilan period bolesti u kojem se simptomi bolesti mogu u potpunosti ili djelomično povući bez javljanja novih simptoma (3).

Simptomi bolesti objedinjeni su stupnjem onesposobljenosti koji se procjenjuje posebnom proširenom ljestvicom statusa onesposobljenosti (eng. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) u kojoj su bodovi od 0 do 10 (4). Nula označava uredan neurološki status pri pregledu, a 10 označava smrtni ishod bolesti. Bolesnici do EDSS 5,0 potpuno su pokretni, dok iznad te vrijednosti EDSS rezultat ovisi o stupnju pokretljivosti (4).

1.1.2. Epidemiologija multiple skleroze

Multipla skleroza pojavljuje se kod pripadnika svih rasa i etničkih skupina te u svim dijelovima svijeta, no s različitim stopama oboljelih. Procjenjuje se da je 2023. g. na svijetu bilo 2,8 milijuna oboljelih od multiple skleroze, što je porast od pola milijuna u odnosu na broj oboljelih

zabilježen 2013. g. Smatra se da su tomu pridonijele poboljšane nacionalne evidencije oboljelih, poboljšanje dijagnostike bolesti, duži životni vijek oboljelih, povećanje svjetske populacije, a moguće i porast rizika razvoja MS-a.

Prevalencija multiple skleroze u porastu je unatrag 10 godina u svim dijelovima svijeta, a 2023. g. procijenjena je na 3-300/100 000 stanovnika, dok je globalna prevalencija iznosila 35,9/100 000 stanovnika (5). Općenito, prevalencija multiple skleroze ima tendenciju porasta sa zemljopisnom širinom (veća je u sjevernoj Europi, a manja u tropskim predjelima), uz brojne iznimke (niska stopa u Kini, Japanu i Africi te visoka stopa među žiteljima Sardinije i Palestine) (5). Ukupna svjetska stopa incidencije iznosi 2,1/100 000 osoba/godina (5). Regionalna varijacija incidencije slijedi uzorak varijacije prevalencije, s najvišom incidencijom u Europi (6,8/100 000 osoba/godina), potom u Južnoj i Sjevernoj Americi (4,8/100 000 osoba/godina) te najmanjom u području sjeveroistočne Azije i Afrike (0,4/100 000 osoba/godina) (5).

Procjenjuje se da je u Hrvatskoj oko 8 518 oboljelih od multiple skleroze, s prevalencijom 144/100 000 stanovnika (6). Prosječna je dob u kojoj se postavlja dijagnoza multiple skleroze 29 godina za žene i 31 godina za muškarce (7). Multipla skleroza u današnje se vrijeme češće pojavljuje kod pripadnica ženskog spola, s omjerom žena naspram muškaraca blizu 3:1 u većini razvijenih zemalja (7).

1.1.3. Povijest multiple skleroze

U ranijim stoljećima u svakoj zajednici postojali su ljudi sa simptomima polako progresivne paralize, epizodama utrnulosti, nestabilnosti, vrtoglavice, zamagljenog vida i smanjene sposobnosti kretanja (8). S vremenom bi hodali uz štapove, a kasnije ne bi mogli hodati bez pomoći drugih osoba ili bi bili nepokretni. Za njih se govorilo da su bolesni, sa slabošću ili s paralizom. Do 18. stoljeća takvi bolesnici klasificirani su u skupine reumatskih bolesti ili konstitucijske slabosti ili paraplegije (8).

Sve do pred kraj 18. stoljeća pod dijagnozu paraplegije svrstavalo se skupinu ljudi s progresivnom paralizom, da bi se kasnije stanje paraplegije podijelilo u aktivno ili pasivno te

funkcionalno ili organsko. Najprije se početkom 19. stoljeća patoanatomskim analizama primijetilo makroskopske razlike u promjenama na mozgu i kralježničnoj moždini, vidljive golim okom i taktilno (8). Potom, sredinom 19. stoljeća Jean-Martin Charcot jasno prikazuje kliničku sliku bolesnika s multiplom sklerozom i daje naziv bolesti – franc. *sclérose en plaque dissminuée*, čime započinje period od 150 godina intenzivnog prepoznavanja kliničke slike multiple skleroze, istraživanja i novih spoznaja o etiologiji, patofiziologiji i terapiji multiple skleroze (8).

Razvoju i širenju spoznaja o multiploj sklerozu te socijalnom utjecaju multiple skleroze aktivno su pridonijela i MS društva, od kojih je prvo osnovala Sylvia Lawry sredinom 20. stoljeća u New Yorku, potaknuta nedostatkom informacija o multiploj sklerozu i potencijalnim mogućnostima liječenja brata oboljelog od multiple skleroze.

Današnji naziv „multipla skleroza“ potječe od njemačkog izraza „multiplen skleroze“ i do 50-ih godina 20. stoljeća postao je općeprihvaćen, ušao je u upotrebu MS društava i od tad se pojavljuje u gotovo svim engleskim publikacijama (8).

1.1.4. Etiologija multiple skleroze

Uzrok nastanka multiple skleroze za sada nije potpuno razjašnjen. Poznato je da Epstein Barrov virus (EBV), ultraljubičasto B zračenje (UVB), pušenje i vitamin D udruženi s individualnom genetskom predispozicijom čine važne čimbenike na putu koji rezultira nastankom multiple skleroze (9). Rezultati migracijskih istraživanja dosljedno potvrđuju da je utjecaj okolišnih čimbenika izraženiji od genetskih (10).

Tako primjerice simptomatska infekcija Epstein Barrovim virusom udvostručuje šanse za oboljenje od MS-a putem molekularne mimikrije i transformacije imunoloških B-stanica, dok suprotno tomu negativna serologija na EBV protektivno djeluje na razvoj MS-a (11-14). Niska serumska razina D vitamina kao posljedica niskog unosa, smanjene aktivnosti na otvorenom te genetskog polimorfizma, uz debljinu, etiološki je čimbenik dokazan i u Mendelovim randomizacijskim istraživanjima (15-17). Pušenje u obliku organskih otapala i dimljenog duhana povećava rizik nastanka MS-a oko 50 % i njime se može objasniti i povećanje incidencije MS-a

kod žena nakon Drugog svjetskog rata, koja je do tada bila otprilike jednaka kao i kod muškaraca. Moguće je da spojevi iz duhanskog dima uzrokuju post-translacijske modifikacije putem prezentacije antigena u plućima (18-20).

Smatra se da modifikacije rizika za MS počinju već *in utero*, no nije jasno kojim mehanizmom, s obzirom na to da dizigotni blizanci imaju veću podudarnost nego braća i sestre te postoji utjecaj mjeseca rođenja (9). U prilog genetskog utjecaja na prijemčivost za razvoj MS-a govore podaci da svaki osmi bolesnik s MS-om ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za MS te postoji podudarnost od 30 % kod ženskih monozigotnih blizanki u Velikoj Britaniji i Kanadi, ali i dosta niža – 8,5 % u južnoj Europi (21,22). Sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti (HLA sustav) jedan je od glavnih genetskih rizičnih čimbenika u nastanku MS-a, osobito neravnoteža HLA-DRB1*15 i/ili drugih lokusa tog alela. Heterozigoti za HLA-DRB1*15:01 imaju omjer izgleda za MS > 3, a homozigoti > 6, no mehanizam je nejasan (23). Istraživanja asocijacija na cijelom genomu identificirale su više od 150 polimorfizama jednog nukleotida koji su povezani s prijemčivosti za MS, a nalaze se u blizini gena povezanih s imunološkom funkcijom, češće u regulatornim nego u kodirajućim područjima (24). Također je poznat genetski utjecaj na razvoj progresivnog oblika MS-a u obliku prekomjerne zastupljenosti genetskih varijanta povezanih s drugim progresivnim neurološkim poremećajima (25).

1.1.5. Klinička podjela multiple skleroze

Usuglašeni stavovi o kliničkim tipovima multiple skleroze objavljeni su 1996. g. te su definirana četiri tipa MS-a:

1. relapsno-remitentna multipla skleroza
2. primarno progresivna multipla skleroza
3. sekundarno progresivna multipla skleroza
4. progresivno-relapsna multipla skleroza (26).

Tada nisu bili dostupni biomarkeri niti radiološki kriteriji kojima bi se dodatno pridonijelo razlikovanju kliničke slike multiple skleroze.

S protekom vremena, poboljšanjem razumijevanja patofizioloških mehanizama u multiploj sklerozi i iskustvima iz kliničke prakse, 2013. g. učinjena je revizija kliničkih tipova MS-a koja uključuje procjenu aktivnosti (radiološku i/ili kliničku) i progresije bolesti. Aktivna bolest definira se individualno, s protekom vremena, uz kliničke i/ili radiološke dokaze aktivnosti (27). Klinička aktivnost podrazumijeva relapse, akutne ili subakutne epizode pojave nove ili povećanja ranije prisutne neurološke disfunkcije nakon koje slijedi potpuni ili djelomični oporavak, u odsutnosti infekcije, povišene tjelesne temperature ili dokaza pseudorelapsa. Radiološka aktivnost bolesti podrazumijeva na MR snimkama pojavu T1 hiperintenzivnih lezija koje nakupljaju gadolinijski kontrast ili nove ili nedvosmisleno novouvećane T2 hiperintenzivne lezije (27). Progresivna bolest definira se kroz određeni vremenski period, a klinički podrazumijeva objektivno dokumentirano polagano povećanje neurološke disfunkcije/onesposobljenosti bez oporavka, uz moguće periode fluktuacije simptoma i stabilnosti. Radiološki za sada ne postoje standardizirane metode mjerenja progresije bolesti. Progresija bolesti termin je koji objašnjava tijek bolesti samo za bolesnike s progresivnom multiplom sklerozom (28). Pogoršanje bolesti označava povećanje neurološke onesposobljenosti kao rezultata relapsa i/ili progresije bolesti (28). Kako se moždana rezerva iscrpljuje, dolazi do nepotpunog oporavka nakon relapsa, nakuplja se neurološki deficit i vodi u potvrđenu onesposobljenost (28).

Prema klasifikaciji iz 2013. g. multipla skleroza klasificira se u skupine:

1. relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS)
 - 1.1. relapsno-remitentna multipla skleroza aktivna
 - 1.2. relapsno-remitentna multipla skleroza neaktivna
 - 1.3. klinički izolirani sindrom (CIS)
 - 1.3.1. klinički izolirani sindrom aktivan
 - 1.3.2. klinički izolirani sindrom neaktivan
2. progresivna multipla skleroza
 - 2.1. primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)
 - 2.1.1. primarno progresivna multipla skleroza aktivna s progresijom
 - 2.1.2. primarno progresivna multipla skleroza aktivna bez progresije
 - 2.1.3. primarno progresivna multipla skleroza neaktivna s progresijom
 - 2.1.4. primarno progresivna multipla skleroza neaktivna bez progresije

2.2. sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)

2.2.1. sekundarno progresivna multipla skleroza aktivna s progresijom

2.2.2. sekundarno progresivna multipla skleroza aktivna bez progresije

2.2.3. sekundarno progresivna multipla skleroza neaktivna s progresijom

2.2.4. sekundarno progresivna multipla skleroza neaktivna bez progresije (27).

Relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS) najčešći je oblik multiple skleroze koji se pojavljuje kod oko 85 % bolesnika (28). Obilježena je periodima relapsa i remisije, a s obzirom na aktivnost bolesti dalje se klasificira kao aktivna ili neaktivna, s potrebom reevaluacije aktivnosti bolesti najmanje jednom godišnje, ponekad i češće, naposljetku prilagođeno individualno svakom bolesniku. Nova je stavka u klasifikaciji iz 2013. g. klinički izolirani sindrom (CIS) koji uključuje kliničku sliku optičkog neuritisa, disfunkcije moždanog debla ili malog mozga i parcijalnog mijelitisa te se smatra dijelom RRMS-a (28). CIS može biti aktivan ili neaktivan, a da bi se smatrao aktivnim, nakon prvog kliničkog događaja mora uslijediti klinički ili radiološki (nakupljanje gadolinijskog kontrasta u demijelinizacijskoj leziji ili nove ili novouvećane demijelinizacijske lezije) znak aktivnosti bolesti.

Progresivna multipla skleroza obuhvaća primarno progresivnu multiplu sklerozu i sekundarno progresivnu multiplu sklerozu koje se obje dalje klasificiraju u podtipove aktivne ili neaktivne bolesti, sa ili bez progresije (27). Važnost ovakve klasifikacije proizašla je iz istraživanja u kojima je uočeno da određeni broj bolesnika s progresivnom bolesti ima relapse i/ili aktivne demijelinizacijske lezije koje nakupljaju gadolinijski kontrast, a što se smatra važnim zbog potencijalno drugačijeg odgovora na terapiju u odnosu na bolesnike s progresijom bolesti bez aktivnosti (29,30).

U 5 – 15 % slučajeva multiple skleroze bolest je od nastupa primarno progresivnog tijeka, tipično s postepenim progresivnim nakupljanjem onesposobljenosti, obično dominantno u jednom neurološkom sustavu, a klinički se najčešće očituje progresivnom spastičnom paraparezom, senzornom ataksijom, cerebelarnom ataksijom te kognitivnim i progresivnim smetnjama vida.

Sekundarno progresivna multipla skleroza razvija se otprilike 10 - 15 godina nakon početka RRMS-a, sa šaljajućim tijekom od diskretnih relapsa prema polagano progresivnoj bolesti bez relapsa. U multiploj sklerozi nema jasnog prijelaza između tipova bolesti; najprije su dominantni relapsi, a u kasnijem tijeku bolesti dominira progresija. Kognitivna disfunkcija i progresivna atrofija središnjeg živčanog sustava vidljiva na MR snimkama indikatori su neurodegeneracije prisutne od kliničkog nastupa bolesti (31).

Sve dosadašnje podjele multiple skleroze nastale su dogovorno te se s obzirom na rastući broj dokaza i spoznaja sve više ističe potreba da bi se multiplu sklerozu trebalo sagledati kao jednu bolest sa spektrom kliničke slike koji se proteže od relapsnog (dominantno upalnog) do progresivnog tijeka (dominantno neurodegenerativnog) uz sadašnje podtipove MS-a kao pojedinačne događaje u cjelini jedne bolesti (31).

1.1.6. Patofiziologija i imunologija multiple skleroze

Glavno su patološko obilježje multiple skleroze fokalne lezije središnjeg živčanog sustava (SŽS) prisutne u bijeloj i sivoj tvari, korteksu, dubokim jezgrama moždanog debla i kralježničnoj moždini, s primarnom demijelinizacijom i astrocitnim ožiljkovanjem kao glavnim odrednicama kroničnog upalnog procesa (32,33). Primarna demijelinizacija događa se usred upale s aksonalnom i neuronalnom ozljedom sive i bijele tvari, uz razaranje mijelinskog omotača i oligodendrocita. Remijelinizacija se događa u kasnijem tijeku procesa, individualno je varijabilna, djelomična ili potpuna (34). Uz demijelinizaciju prisutna je i difuzna neurodegeneracija, čak i u sivoj (eng. *normal appearing grey matter (NAGM)*) i bijeloj tvari SŽS-a koja izgleda normalno (eng. *normal appearing white matter (NAWM)*), a koja dovodi do atrofije i gubitka volumena mozga i kralježnične moždine. Sve promjene prisutne su kod svih bolesnika s MS-om, no njihov stupanj razlikuje se ovisno o obliku, tijeku i fazi bolesti.

Upalna komponenta u multiploj sklerozi smanjuje se s trajanjem bolesti i povećanjem dobi MS bolesnika, iako je i tada izraženija nego kod bolesnika s drugim metaboličkim ili neurodegenerativnim bolestima. Kod bolesnika s progresivnim oblikom MS-a, upalna komponenta

izražena je kod prisutnosti radiološke aktivnosti bolesti ili progresije bolesti, dok je kod stabilnih bolesnika u kasnoj fazi bolesti smanjena gotovo do razine zdravih osoba iste dobi (35).

Upalu u multiploj sklerozi karakterizira prisutnost perivaskularnih infiltrata T i B-limfocita te njihov rasap u moždani parenhim, kao i aktivacija mikroglije, infiltracija makrofaga u tkivo te oksidativna ozljeda i oštećenje mitohondrija, najizraženije u progresivnom obliku MS-a, a zahvaća i NAWM i NAGM. Upala je posredovana uglavnom CD8⁺ T-limfocitima iz glavnog histokompatibilnog kompleksa klase I (MHC klasa I), ali i B-stanicama (36). U ranoj fazi bolesti uglavnom dominiraju CD20⁺ B-stanice, dok u progresivnoj fazi bolesti i starim demijelinizacijskim lezijama dominiraju plazmablasti i plazma stanice (37). B-stanice u demijelinizacijskim lezijama poboljšavaju prezentaciju antigena i time promoviraju upalu posredovanu T-stanicama koje se aktiviraju te dolazi do klonalnog umnožavanja (38).

Fokalne demijelinizacijske lezije bijele tvari uključuju klasične aktivne lezije s ozljedom krvno-moždane barijere, najbrojnije u ranijem tijeku bolesti (akutni i relapsni MS); kronične aktivne ili polagano povećavajuće lezije s nižim stupnjem upalne aktivnosti na rubovima lezija i bez većeg oštećenja krvno-moždane barijere (oko 30 % lezija u progresivnoj fazi); inaktivne lezije - remijelinizirane plakove (39). Nadalje, demijelinizacija sive tvari ima važnu ulogu u patologiji multiple skleroze s kortikalnim lezijama prisutnim u prednjem mozgu, cerebelumu i hipokampusu. Njezina detekcija *in vivo* za sada je vrlo ograničena te se procjenjuje da je aktualno moguće prikazati samo 10 – 15 % promjena ukupne kortikalne demijelinizacije te su većina prikazanih kortikosubkortikalne ili intrakortikalne promjene, dok one najrasprostranjenije, najranije prisutne i najbrojnije u progresivnoj fazi, subpijalne, uglavnom ostaju nedetektirane (40).

Subpialne lezije odraz su meningealne upale u kojoj su meninge bolesnika s MS-om infiltrirane B-stanicama, kao i Virchow-Robinovi prostori periventrikularnih vena, gdje mjesta najgušćeg okupljanja B-stanica, T-stanica i plazma stanica nalikuju tercijskim limfatičnim folikulima. Gustoća infiltracije meningi proporcionalno je povezana s opterećenjem kortikalnim lezijama, neurodegeneracijom i kliničkim pogoršanjem. Za sada nisu utvrđene razlike incidencije i veličine kortikalnih lezija u PPMS-u i SPMS-u, a nakupine stanica nalik tercijskim limfatičnim folikulima prisutne su kod bolesnika s SPMS-om i brzoprogresivnim PPMS-om (32).

Kortikalnom demijelinizacijom objašnjava se i gubitak neurona koji se događa u dijelu korteksa koji izgleda normalno (41). Difuzna ozljeda u sivoj i bijeloj tvari mozga koje izgledaju normalno osobito je izražena kod bolesnika u progresivnoj fazi bolesti. Obilježavaju je mali perivaskularni upalni infiltrati, manje difuzna infiltracija tkiva, dominantno CD8+ T-limfocita, difuzna aksonalna ozljeda mozga sa sekundarnom demijelinizacijom, reaktivno ožiljkovanje astrocita i opća aktivacija mikroglije. Dodatno ju pogoršava trajanje bolesti, Walerianova degeneracija, dob, komorbiditeti i vaskularna patologija (33). Demijelinizacija i neurodegeneracija događaju se i na mjestima udaljenim od T i B-stanica, djelovanjem mikroglije i makrofaga te se vjeruje da je pokretač oštećenja topivi čimbenik koji izlučuju limfociti, no za sada nije identificiran. Prosječni je gubitak aksona u fokalnim lezijama bijele tvari oko 60 %, dok je opseg kortikalne demijelinizacije izražen u progresivnoj fazi u ekstremnim slučajevima i do 90 % korteksa (32,42). U kortikalnim lezijama i korteksu normalnog izgleda moguć je gubitak do 60 % kortikalnih neurona (43).

Patološke promjene i procesi u multiploj sklerozi doimaju se kao da čine neprekinutu cjelinu koja se proteže od RRMS-a do SPMS-a, s različitim udjelima patofizioloških procesa koji su zajednički svim tipovima MS-a (31).

Kako bi se pronašao biomarker za pojedina patofiziološka zbivanja u MS-u, analizirani su citokini, kemokini i adhezijske molekule te je provedena imunofenotipizacija upalnih stanica, no za sada se nije isprofilirao adekvatan biomarker (44). U istraživanjima koja su koristila strojno učenje i bioinformatičku tehnologiju pokazalo se da je moguće utvrditi razlike profila proteina u likvoru između bolesnika s MS-om i drugim upalnim i neupalnim neurološkim bolestima te jasno diferencirati bolesnike s RRMS-om od onih s progresivnim oblikom bolesti, međutim, nije moguće diferencirati SPMS od PPMS-a. Profili proteina u istraživanju bili su vezani uz funkciju B-stanica i plazma stanica, što je neovisna potvrda intratekalne sinteze u multiploj sklerozi, ali se podudara i sa zapažanjima o značajnijem doprinosu B-stanica nego T-stanica u svjetlu razlikovanja lezija u multiploj sklerozi od drugih upalnih bolesti mozga. Profil proteina u progresivnom MS-u vezan je uz nakupine nalik tercijskim limfnim folikulima i opseg subpialne kortikalne demijelinizacije (45).

Uz progresivnu multiplu sklerozu vežu se i drugi biomarkeri koji odražavaju aktivaciju urođene imunosti, ozljede uzrokovane oksidativnim stresom, neuronalnu i aksonalnu ozljedu, npr. protein neurofilamenata (46,47). Također su pronađene i metaboličke promjene u plazmi u smislu sniženog profila glicerofosfolipida i metabolizma linolne kiseline u PPMS-u u odnosu na RRMS, bolesnike s Parkinsonovom bolesti i zdrave kontrole, no ostaje nejasno njihovo značenje. Imunološki i metabolički podaci ukazuju na kvantitativne razlike u PPMS-u i RRMS-u, no takve razlike nisu evidentne kada se uspoređuje PPMS i SPMS (48). Najveću kliničku važnost do sada pokazuje prisutnost intratekalnog stvaranja imunoglobulina koje se reflektira kroz povišeni indeks imunoglobulina G (IgG) i prisutne oligoklonalne trake, s obzirom da su s multiplom sklerozom povezani s visokom senzitivnošću, no mogu se naći i u drugim upalnim bolestima središnjeg živčanog sustava (49).

1.1.7. Klinička slika multiple skleroze

Klinička slika multiple skleroze i relapsa raznolika je i ovisi o području mozga ili kralježnične moždine koje je zahvaćeno bolešću. Nastup simptoma u RRMS-u obično je postepen i može se razvijati tijekom nekoliko dana. Relaps mora trajati najmanje 24 sata, u odsutnosti znakova infekcije i/ili povišene tjelesne temperature. U PPMS-u se simptomi pojavljuju polagano i postepeno se pogoršavaju kroz 12 i više mjeseci do vremena postavljanja dijagnoze, s obzirom na to da se dijagnoza PPMS-a postavlja retrogradno. Uobičajeni prvi simptom RRMS-a jednostrani je optički neuritis koji obilježava postepen gubitak vida na jedno oko, bol pri pokretanju oka i promjenu razlikovanja boja (50). Obično se razvija tijekom dva tjedna. Za poboljšanje je obično potrebno duže od dva tjedna, a ponekad ne nastupi potpuni oporavak. Demijelinizacijska lezija kralježnične moždine može uzrokovati mijelitis koji je najčešće parcijalni i prezentira se postepenim nastankom senzornih i motornih simptoma u udovima koji mogu varirati od blagog osjetnog sindroma do onemogućavajućeg događaja kao što je tetrapareza. Lezija u vratnoj moždini može se prezentirati pozitivnim Lhermitteovim fenomenom s električnim senzacijama nalik na struju niz vrat i leđa pri fleksiji glave. Demijelinizacijske lezije torakalne medule mogu se prezentirati senzacijom poput stezanja trake oko trupa ili abdomena koji se opisuje kao „MS zagrljaj” (50). Također su mogući i simptomi moždanog debla koji uključuju dvoslike, gubitak osjeta na licu, nestabilnost, vrtoglavicu i smetnje govora. Neki su od tipičnih znakova za multiplu

sklerozu izolirana slabost 6. kranijalnog živca, smjernopogledni nistagmus i internuklearna oftalmoplegija, osobito obostrana, koja je patognomonična za MS. Procjena stupnja ukupne onesposobljenosti vrši se pomoću EDSS ljestvice (50).

1.1.8. Postavljanje dijagnoze multiple skleroze

Dijagnoza multiple skleroze postavlja se na temelju kliničke slike uz isključenje diferencijalnih dijagnoza koje bi joj mogle klinički nalikovati. U svrhu potvrde dijagnoze obavljaju se serološke, radiološke i elektrofiziološke pretrage te analiza likvora kojoj trebaju biti podvrgnuti svi pacijenti kako bi se isključile druge dijagnoze, poduprla klinička dijagnoza i omogućio uvid u početni prognostički profil bolesnika.

Serološke pretrage obuhvaćaju analizu antinuklearnog protutijela (ANA), vitamina B12, funkcije štitnjače, testiranje na virus humane imunodeficijencije (HIV) i sifilis. Ovisno o kliničkoj slici obrada se nadopunjava serologijom na humani T-stanični limfotropni virus 1 i 2 (HTLV 1 i 2), protutijela na akvaporin-4 (anti AQP4 At) i protutijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (anti-MOG At) (31).

Radiološka obrada potrebna je kod svih bolesnika, a treba obuhvaćati MR snimanje mozga te ukoliko je prisutna spinalna prezentacija, MR snimanje kralježnične moždine. Radiološka obrada ima višestruke uloge: pomaže potvrditi dijagnozu, prikazuje diseminaciju u vremenu i prostoru, isključuje bolesti nalik multiploj sklerozi, pomoćni je alat u predviđanju prognoze i praćenju aktivnosti bolesti, važna je zbog mjerenja atrofije mozga koja u kombinaciji s opterećenjem demijelinizacijskih lezija dobro korelira s dugotrajnim kliničkim ishodima (31). Važan je prikaz i kortikalnih lezija MR uređajima s visokim poljima i duplom inverzijom, s obzirom na to da se čini da njihova prisutnost i broj dobro koreliraju s kliničkim ishodima, ponajviše kognitivnim oštećenjem, no za sada još nije u širokoj upotrebi (51).

Elektrofiziološka istraživanja u smislu vidnih, slušnih i senzornih evociranih potencijala i centralna motorna vremena provođenja mogu biti korisna i govoriti u prilog diseminacije u prostoru, međutim, ne pridonose mnogo postavljanju dijagnoze (31).

Najčešće diferencijalne dijagnoze multiple skleroze obuhvaćaju optički neuromijelitis, Leberovu hereditarnu optikoneuropatiju, toksični/metabolički optički neuritis, nearteritični ishemijski optički neuritis, arteritični ishemični optički neuritis, radijacijsku mijelopatiju, nedostatak vitamina B12, folne kiseline i bakra, prolazni cerebralni napadaj, moždani udar, encefalitis moždanog debla, migrenu, kroničnu limfocitnu upalu s pontinom perivaskularnom imbibicijom koja reagira na steroide (eng. *chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)*), cerebralnu autosomno dominantnu arteriopatiju sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (eng. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, (CADASIL)*), sarkoidozu, sistemne autoimune bolesti, primarni vaskulitis SŽS-a, Susakov sindrom, neuro Behçet, akutni diseminirani encefalomijelitis (eng. *acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)*), leukodistrofije, sindrom stečene imunodeficijencije i HTLV infekciju (31).

S obzirom na kompleksnost multiple skleroze, tijekom vremena pokušalo se proces postavljanja dijagnoze pojednostaviti donošenjem dijagnostičkih kriterija. Prvi su objavljeni kriteriji Schumacherovi 1965. g. i potom 1983. g. Poserovi kriteriji, dok su od 2001. g. u kliničkoj i istraživačkoj upotrebi McDonaldovi kriteriji, s revizijom 2005. g., 2010. g. i zaključno s 2017. g. (52). U Tablici 1. prikazani su McDonaldovi dijagnostički kriteriji iz 2017. g.

Tablica 1. McDonaldovi dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze multiple skleroze iz 2017. g.(52).

KLINIČKA PREZENTACIJA KOD BOLESNIKA S RRMS I TIPIČNIM NAPADAJEM/CIS	DODATNI KRITERIJI
<p>≥ 2 napadaja i objektivan klinički dokaz ≥ 2 lezije</p> <p>≥ 2 napadaja i objektivan klinički dokaz 1 lezije uz dokaz ranijeg napadaja koji uključuje leziju na drugom mjestu</p>	<p>Nisu potrebni.</p> <p>Zadovoljena je diseminacija u prostoru (DIS) i vremenu (DIT).</p>
<p>≥ 2 napadaja i objektivan klinički dokaz 1 lezije</p>	<p>Jedan od kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DIS - dodatni klinički napadaj vezan uz drugu lokalizaciju u SŽS-u 2. DIS - ≥ 1 simptomatska ili asimptomatska MS-tipična T2 lezija u ≥ 2 područja SŽS-a: periventrikularno, jukstakortikalno/kortikalno, infratenotrijalno, spinalno
<p>1 napadaj i objektivan klinički dokaz ≥ 2 lezije</p>	<p>Jedan od kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DIT – dodatni klinički napadaj 2. DIT – simultana prisutnost imbibirajućih i neimbibirajućih simptomatskih i asimptomatskih MS tipičnih MR lezija 3. DIT – nove T2 ili imbibirajuće lezije u usporedbi s inicijalnim MR snimanjem, bez obzira na vremenski protek 4. oligoklonalne trake specifične za likvor (bez prisustva u serumu)
<p>1 napadaj i objektivan klinički dokaz jedne lezije</p>	<p>Jedan od kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DIS - dodatni klinički napadaj vezan uz drugu lokalizaciju u SŽS-u 2. DIS - ≥ 1 simptomatska ili asimptomatska MS-tipična T2 lezija u ≥ 2 područja SŽS-a: periventrikularno, jukstakortikalno/kortikalno, infratenotrijalno, spinalno <p>UZ jedan od kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DIT – dodatni klinički napadaj 2. DIT – simultana prisutnost imbibirajućih i neimbibirajućih simptomatskih i asimptomatskih MS tipičnih MR lezija 3. DIT – nove T2 ili imbibirajuće lezije u usporedbi s inicijalnim MR snimanjem, bez obzira na vremenski protek 4. oligoklonalne trake specifične za likvor (bez prisustva u serumu)
<p>KOD BOLESNIKA S PROGRESIJOM ONESPOSOBLJENOSTI OD NASTUPA BOLESTI</p>	
<p>Progresija od nastupa bolesti</p>	<p>1. jedna godina progresije onesposobljenosti utvrđena retrospektivno ili prospektivno</p> <p>UZ DVA od kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 simptomatske ili asimptomatske MS tipične T2 lezije (periventrikularno, jukstakortikalno/kortikalno ili infratenotrijalski) 2. ≥ 2 T2 spinalne lezije 3. oligoklonalne trake specifične za likvor (bez prisustva u serumu)

1.1.9. Liječenje multiple skleroze

Za sada ne postoji terapija kojom se multipla skleroza može izliječiti. Cilj koji se dostupnim terapijama nastoji postići u liječenju MS-a je stanje bolesti u kojem nema dokaza aktivnosti bolesti (eng. *no evidence of disease activity (NEDA)*) (31). Razvio se iz shvaćanja da su znaci aktivnosti bolesti uz relaps - atrofija mozga i radiološki znaci. NEDA-1 podrazumijeva da nema relapsa, NEDA-2 odsutnost relapsa i kliničke progresije bolesti, NEDA-3 uključuje uz kliničku odsutnost i odsutnost radiološke aktivnosti bolesti, dok NEDA-4 i -5 uključuju normaliziranje atrofije mozga i razine neurofilamenata u likvoru. Da bi se postigao što veći NEDA stupanj u kliničkoj praksi, došlo je do ranije eskalacije terapije u tijeku bolesti ili ranog liječenja visokoučinkovitom terapijom. Terapija multiple skleroze obuhvaća terapiju koja modificira tijek bolesti i simptomatsku terapiju za liječenje simptoma multiple skleroze (31).

Terapija koja modificira tijek bolesti dijeli se na eskalacijsku terapiju, terapiju održavanja čiji učinak traje samo za vrijeme primjene te na imunorekonstruktivnu terapiju čiji kratkotrajni ciklusi davanja dugoročno djeluju na funkciju imunološkog sustava. Eskalacijska terapija održavanja dijeli se na imunosupresivnu (fingolimod, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, dimetil fumarat) i imunomodulatornu terapiju (interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid, pegilirani interferon beta-1a). Imunorekonstitucijsku terapiju čine alemtuzumab i kladribin. Jedini odobreni lijek za liječenje PPMS-a je ocrelizumab, dok je za liječenje SPMS-a odobren siponimod, a svi ostali lijekovi odobreni su za liječenje RRMS-a.

U kliničkoj praksi provode se dva različita terapijska pristupa: eskalacijski i induksijski. Eskalacijska terapija uključuje rano započinjanje primjene imunomodulacijske terapije (beta interferon, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetil fumarat), a ako su lijekovi djelomično učinkoviti ili neučinkoviti, prelazak na visokoučinkovitu terapiju (okrelizumab, ofatumumab, natalizumab, fingolimod, kladribin). Induksijska terapija uključuje ranu upotrebu visokoučinkovitih lijekova.

Kriteriji za primjenu specifične terapije za MS su definitivna dijagnoza MS-a, EDSS ≤ 6 i, za većinu lijekova, odsutnost trudnoće. Glatirameracetat se može primjenjivati u trudnoći ukoliko benefit nadilazi rizike primjene (31).

1.1.9.1 Terapija koja modificira tijek bolesti

1. Interferoni beta-1a i beta-1b

Interferoni su citokini koji se mogu izolirati iz ljudske krvi, prvi puta opisani 1957. g. Za liječenje RRMS-a upotrebljavaju se od 1993. g., a naziv su dobili zbog sposobnosti inhibicije replikacije virusa (53). Također imaju sposobnost inhibiranja tumorskog rasta i utjecanja na imunološki sustav. Način djelovanja interferona beta u multiploj sklerozi kompleksan je i nije poznat u cijelosti, a obuhvaća inhibiciju diferencijacije, proliferacije i aktivacije mijelin reaktivnih T-stanica, preusmjerenje proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru, inhibiciju prezentacije antigena, djelovanje na B-stanice, inhibiciju prolaska T-stanica kroz krvno-moždanu barijeru te neuroprotektivno djelovanje (54). U odnosu na placebo značajno smanjuje postotak godišnje stope relapsa i progresiju bolesti (55,56). Najčešće su nuspojave simptomi nalik gripi te kožne reakcije na mjestu uboda, a najteže depresija, suicidalne ideje i nekroza na mjestu injekcije. Od poremećenih laboratorijskih parametara česte su leukopenija te povećane vrijednosti jetrenih enzima (57). U nekoliko istraživanja dokazano je pojavljivanje neutralizirajućih protutijela koja s vremenom mogu iščeznuti (53,58). Kontraindikacije za primjenu interferona beta su preosjetljivost na prirodni ili rekombinirani interferon beta i albumin, depresija, trudnoća i laktacija.

2. Peginterferon beta-1a

Peginterferon beta-1a prvi je pegilirani interferon, odobren 2014. g. za liječenje RRMS-a. Mehanizam djelovanja peginterferona beta-1a u multiploj sklerozi nije do kraja razjašnjen. Peginterferon beta-1a veže se na površini stanica za tip 1 interferonskog receptora i pokreće kaskadu unutarstaničnih događaja koja regulira ekspresiju gena pod kontrolom interferona. Biološki procesi posredovani djelovanjem peginterferona beta-1a uključuju poticanje proizvodnje protuupalnih citokina (npr. IL-4, IL-10, IL-27) te smanjenje proizvodnje proupalnih citokina (npr. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) i zaustavljanje migracije aktiviranih T-stanica preko krvno-moždane barijere (59). U usporedbi s placebom pokazao je značajnu redukciju godišnje stope relapsa u prvoj godini u odnosu na placebo, kao i redukciju rizika progresije onesposobljenosti tijekom 12 tjedana, mjereno EDSS-om, značajnu redukciju broja novih gadolinij-imbibirajućih lezija. Najčešće nuspojave su crvenilo na mjestu uboda i simptomi nalik gripi, a rjeđe su povećanje jetrenih

transaminaza, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i limfocitopenija, koji se diskontinuacijom terapije povlače. Primjena je kontraindicirana kod osoba preosjetljivih na prirodni ili rekombinirani interferon beta ili peginterferon, za vrijeme trudnoće te kod bolesnika kod kojih je u tijeku teška depresivna epizoda i/ili imaju suicidalne ideje (60).

3. Glatirameracetat

Glatirameracetat se za liječenje RRMS-a primjenjuje od 1996. g. Sintetski je polipeptid glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina nalik mijelinskom bazičnom proteinu. U prvim istraživanjima proučavan je s ciljem da se njegovom aplikacijom životinjama izazove eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis, ali ne samo da ga nikad nije izazvao nego se kod životinja kojima je bio apliciran nije uopće mogao razviti autoimuni encefalomijelitis. Jedan od mogućih načina djelovanja glatiramer-acetata direktna je modifikacija stanica koje prezentiraju antigen u neupalne stanice tipa II, prezentacija i modifikacija djelovanja CD4+ i CD8+ T-stanica te posljedičnog direktnog ubijanja Th1 CD4+ T-stanica, što u konačnici rezultira pomakom proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru kojim se sprječava upala u središnjem živčanom sustavu (61). Također modulira djelovanje protuupalnih citokina, monocita i makrofaga sistemno i u središnjem živčanom sustavu te stimulira neurogenezu i pokazuje neuroprotektivan učinak povećanom ekspresijom faktora rasta u lezijama u središnjem živčanom sustavu, poticanje proliferacije neuronalnih progenitor stanica, njihovom migracijom u oštećeno područje te diferencijacijom u zrele neurone (61). U usporedbi s placeboom pokazuje značajno smanjenje relapsa. Ima dobar sigurnosni profil s reakcijom na mjestu uboda i lokalnim reakcijama neposredno nakon primjene kao najčešćim nuspojavama. Nisu zabilježene druge imunološki posredovane bolesti, infekcije ni maligniteti. Potvrđeno je da interferon beta-1b i glatirameracetat imaju vrlo sličan učinak s obzirom na pojavu novih lezija, aktivnih lezija i na aktivnost bolesti, uz manje razlike u pojavi nuspojava (62). Može se primjenjivati kod bolesnika s depresijom i ne uzrokuje stvaranje neutralizirajućih protutijela u organizmu. Najčešće nuspojave su kožne reakcije na mjestu uboda, a rjeđe su reakcije neposredno nakon primjene lijeka poput crvenila u licu, boli u prsištu, ubrzanih otkucaja srca, dispneje, stezanja u grlu te tjeskobe u trajanju od najčešće 15-ak minuta i obično ne zahtijevaju nikakvu terapiju (63). Primjena glatirameracetata kontraindicirana je pri alergiji na glatirameracetat ili manitol. Moguća je njegova primjena tijekom trudnoće ukoliko korist nadilazi rizik primjene.

4. Dimetilfumarat

Dimetilfumarat oralni je imunomodulator, koji je 2013. g. odobren za liječenje RRMS-a. Djelovanje dimetilfumarata kompleksno je, nepotpuno razjašnjeno, modificiranjem funkcije mnogih staničnih proteina, a obuhvaća antioksidativno djelovanje aktivnog metabolita (monometilfumarat) aktiviranjem Nrf2 proteina, blokadu indukcije citokina inhibicijom nekoliko putova vezanih uz međumjesne receptore koji sudjeluju u prirođenoj imunosti, blokadu ubikvitin-konjugirajućih enzima (E2 enzimi) i blokadu NFκB i ERK1/2 signalizaciju (64). U odnosu na placebo značajno reducira relativni rizik relapsa, reducira godišnju stopu relapsa, relativni rizik 12-tjedne progresije onesposobljenosti, značajno smanjuje srednji broj novih ili novouvećanih T2 lezija i značajno smanjuje srednju vrijednost novih T1 hipointenzivnih lezija. Najčešće su nuspojave crvenilo i gastrointestinalne nuspojave (osobito pri uvođenju terapije) koje se s vremenom povlače, a rjeđe nuspojave obuhvaćaju anafilaksiju, angioedem, ozljedu jetre, limfopeniju, progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML), osobito u kombinaciji s limfopenijom ($< 0,5 \times 10^9/L$) (65). Pri trajanju limfopenije > 6 mjeseci potrebno je razmotriti prekid terapije. Prije početka terapije i svakih 6 - 12 mjeseci nakon početka potrebna je kontrola limfocita.

5. Teriflunomid

Teriflunomid je oralni imunomodulator odobren 2012. g. za liječenje RRMS-a. Pripada u razred inhibitora sinteze pirimidina. Djeluje na stanice koje se brzo umnožavaju sprječavajući njihov prelazak u fazu umnožavanja DNA. Smanjuje broj cirkulirajućih T i B-limfocita u krvi, umanjuje invaziju preostalih limfocita u ŠŽS-u te se vjeruje da potiče prekapćanje proupalnog imunološkog odgovora na protuupalni (66). U odnosu na placebo značajno reducira godišnju stopu relapsa, smanjuje relativni rizik od pojave kontinuiranog pogoršanja onesposobljenosti i značajno smanjuje volumen MR vidljivih lezija, gadolinijem imbibiranih lezija na T1 slikama te općenito pojave i samo jedne aktivne lezije. Prije početka primjene lijeka potrebno je obaviti pretrage jetrenih enzima, kompletnu krvnu sliku, mjerenje krvnog tlaka, tuberkulinski test te kod žena reproduktivne dobi test na trudnoću. Nakon početka primjene lijeka jednom mjesečno, prvih 6 mjeseci prate se funkcija jetre, bubrega, razina kalija, vrijednosti krvnoga tlaka te znakovi infekcije. Nakon primjene posljednje doze lijek u krvi ostaje još 8 mjeseci, a moguće i do 2 godine. U slučaju iznenadne trudnoće ili planiranja začeća kod pripadnika oba spola može se provesti brza

eliminacija lijeka primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena tijekom 11 dana. Najčešće su nuspojave proljev, povišena vrijednost jetrenih enzima, mučnina, hiperpireksija i alopecija, dok su najteže nuspojave neutropenija i limfocitopenija, ozbiljne infekcije, povišeni krvni tlak, hipersenzitivnost i druge kožne reakcije (67). Primjena teriflunomida kontraindicirana je kod bolesnika koji uzimaju lelutemumab, teških jetrenih bolesnika, trudnica, dojilja ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju te pripadnika oba spola pri planiranju trudnoće (67).

6. Fingolimod

Fingolimod je prvi odobreni predstavnik oralne linije imunomodulacijskih lijekova za liječenje RRMS-a te je u upotrebi od 2010. g. Djelovanje fingolimoda nepotpuno je razjašnjeno, ali je u potpunosti različito od djelovanja ranije navedenih imunomodulatora. Nakon ingestije fingolimod u organizmu prolazi proces fosforilacije te je njegov fosforilirani metabolit modulator sfingozin-1-fosfat receptora. Djeluje kao funkcionalni antagonist tako da se visokim afinitetom veže na 4 od 5 podtipova sfingozin-1-fosfat receptora te dovodi do njihove internalizacije i disfunkcije (68). U fiziološkim uvjetima sfingozin-1-fosfat posreduje izlazak limfocita iz perifernih limfnih organa u perifernu cirkulaciju. Fingolimod blokira izlazak limfocita iz perifernih limfnih organa uključujući T-stanice. Sveukupni učinak je reducirana migracija limfocita u SŽS-u. Fingolimod djeluje na naivne limfocite i limfocite centralne memorije, ali ne i na efektorske memorijske limfocite, pospješuje supresivnu funkciju efektorskih memorijskih limfocita na autoimuni odgovor organizma, a moguć je i njegov direktan učinak na središnji živčani sustav budući da se sfingozin-1-fosfat receptori nalaze i na oligodendrocitima, astrocitima, mikroglijiji i neuronima (68). U odnosu na interferon beta-1a imao je manju godišnju stopa relapsa te odgovarajuće pozitivne rezultate na radiološku aktivnost bolesti (69). Prije uvođenja fingolimoda u terapiju potrebno je napraviti pretrage krvne slike, jetrenih aminotransferaza, bilirubina te varicella-zoster protutijela, elektrokardiogram i obaviti pregled kardiologa ako bolesnik ima abnormalan elektrokardiogram, smetnje provođenja ili uzima lijekove koji mogu utjecati na funkciju provođenja. Pri prisutnosti rizičnih faktora od strane dišnog sustava potrebno je napraviti spirometriju. Pregledi oftalmologa i dermatologa nužni su zbog mogućnosti pojave makularnog edema i karcinoma kože. Nakon primjene prve doze fingolimoda potrebno je monitoriranje vitalnih znakova bolesnika zbog potencijalne pojave bradikardije. Nakon početka liječenja preporučuje se svaka 3 mjeseca kontrola vrijednosti bilirubina, jetrenih aminotransferaza i leukocita te povremene

oftalmološke i dermatološke kontrole. Upotreba fingolimoda kod žena zahtijeva primjenu učinkovite kontracepcije te se preporučuje prije planiranja trudnoće dva mjeseca ne uzimati fingolimod. Fingolimod prelazi u mlijeko dojilja te se ne preporučuje njegova primjena za vrijeme dojenja. Kontraindiciran je kod bolesnika s nedavnim infarktom miokarda, nestabilnom anginom pectoris, prolaznom ishemijskom atakom, hospitalizacijom zbog dekompenziranog srčanog zatajenja, QT intervalom većim ili jednakim 500 ms te pri primjeni antiaritmika razreda Ia ili III (70).

7. Kladribin

Kladribin je prvi oralni imunorekonstitucijski lijek za kratkotrajno liječenje visokoaktivnog RRMS-a, odobren 2017. g. Primjenjuje se u dva ciklusa, potom se tijekom 3. i 4. godine liječenja ne primjenjuje, a u 5. godini liječenja može se primijeniti novi ciklus u slučaju znakova umjerene aktivnosti bolesti (1 relaps ili 2 - 4 nove demijelinizacijske lezije na kontrolnom MR snimanju). Preporučena kumulativna doza je 3,5 mg/kg tjelesne mase tijekom dvije godine, primijenjena u obliku jednog ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg/godina. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i drugog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj masi. Kladribin je sintetizirani klorirani analog deoksiadenozina koji je biološki aktivan u određenim tipovima stanica i omogućuje ciljanu redukciju cirkulirajućih T i B-limfocita koji sudjeluju u patogenezi MS-a. Kladribin fosfati interferiraju sa sintezom i popravkom DNA inkorporacijom u DNA i inhibicijom enzima uključenih u DNA metabolizam, uključujući DNA polimerazu i ribonukleotidnu reduktazu (71). Konačni rezultat je raspad lanca DNA i stanična smrt. U usporedbi s placebom, kladribin značajno poboljšava godišnju stopu relapsa, potvrđenu onesposobljenost, značajno smanjuje broj i veličinu T1 gadolinij pozitivnih lezija i aktivnih T2 lezija te reducira rizik od progresije onesposobljenosti (71). Najčešće su nuspojave neutropenija, oralni herpes, alopecija i osip, a klinički najznačajnije limfopenija ovisna o dozi i herpes zoster (72). Zloćudne bolesti javljaju se u stopi usporedivoj s referentnom populacijom. Prije primjene ciklusa liječenja u 1. godini broj limfocita mora biti u granicama normalnih vrijednosti te najmanje 800 stanica/mm³ prije ciklusa liječenja u 2. godini. Prema potrebi se ciklus u drugoj godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak limfocita. Ako do njega ne dođe, bolesnik više ne smije primati kladribin. Prije uvođenja kladribina

potrebno je isključiti HIV infekciju, aktivnu tuberkulozu i aktivni hepatitis B i C, cijepiti bolesnike negativne na varicella-zoster virus protutijela te odgoditi primjenu terapije za 4 - 6 tjedana. Nakon početka primjene lijeka broj limfocita potrebno je pratiti 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja (72). Ako je broj limfocita manji od 500 stanica/mm³, potrebno ga je aktivno pratiti do oporavka. Ako je broj limfocita manji od 200 stanica/mm³, potrebno je razmotriti profilaksu protiv herpesa. Preporučuje se primjena kontracepcije bolesnicima i bolesnicama tijekom najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze (72).

8. Natalizumab

Natalizumab je rekombinantno humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo odobreno 2004. g. za liječenje visokoaktivnog RRMS-a. Nepotpuno je poznat njegov mehanizam djelovanja. Veže se na alfa-4-podjedinicu alfa-4 beta 1 i alfa-4 beta 7 integrina na površini leukocita (osim neutrofila) i inhibira migraciju leukocita u SŽS-u (3). Djeluje protiv adhezijske molekule vrlo kasni aktivacijski antigen 4. U usporedbi s placebom značajno smanjuje stopu relapsa i poboljšava sve mjere težine bolesti (3). Sigurnosni profil natalizumaba obuhvaća potencijalno povećanje rizika za nastanak PML-a, oportunističke virusne infekcije mozga uzrokovane John Cunningham virusom (JCV) s potencijalno smrtnim ishodom ili teškom onseposobljenošću. Rizik se povećava s duljinom primjene lijeka. Natalizumab se ne smije primjenjivati kod bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom. Prije početka liječenja potrebna je evaluacija MR snimkama te je preporučljiva identifikacija statusa anti-JCV protutijela prije početka liječenja i svakih 6 mjeseci tijekom liječenja (73).

9. Alemtuzumab

Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na površinski antigen CD52, odobren 2014. g. za liječenje visokoaktivnog RRMS-a. Primjenjuje se u dva ciklusa liječenja, s razmakom od 12 mjeseci te 5 infuzija u prvom ciklusu i 3 infuzije u drugom ciklusu. Antigen CD52 nalazi se na T i B-stanicama, prirodnim stanicama ubojicama (NK), monocitima i makrofagima te vezanje alemtuzumaba potiče citolizu (74). U usporedbi s interferonom beta-1a smanjio je stopu relapsa i nakupljanje onesposobljenosti (74). Alemtuzumab zahtijeva dugotrajno praćenje s obzirom na visoki rizik sekundarnih autoimunih bolesti (Gravesova bolest, imuna

trombocitopenija, bolest glomerularne membrane), maligniteta (rak štitnjače, melanom, limfoproliferativne bolesti), supresije koštane srži i moždanog udara (75).

10. Okrelizumab i ofatumumab

Okrelizumab je intravensko humanizirano monoklonsko protutijelo koje selektivno radi depleciju CD20+ B-stanica, a odobreno je za liječenje visokoaktivnog RRMS-a i jedina je terapija odobrena za liječenje PPMS-a. Unatoč depleciji CD20+ B-stanica, zadržava preostalu humoralnu imunost i sposobnost rekonstitucije B-stanica. Deplecija B-stanica povezana je s prekidom migracije B-stanica s periferije u SŽS-u, smanjenom prezentacijom antigena T-stanicama, modulacijom sekrecije proinflammatoryh citokina iz B-stanica i smanjenjem aktivacije i diferencijacije plazmablasta koji luče imunoglobuline (76). U usporedbi s interferonom beta-1a smanjio je godišnju stopu relapsa, progresiju onesposobljenosti, broj T1 gadolinij (+) lezija na MR snimkama i broj novih T2 hiperintenzivnih lezija. U PPMS-u je pokazao značajnu redukciju potvrđene progresije onesposobljenosti i redukciju ukupnog volumena T2 lezija te s ranijim početkom liječenja dulje vrijeme do pokretljivosti uz pomoć invalidskih kolica (76). Početni rezultati istraživanja faze 3 sugerirali su mogući nizak rizik za povećanje malignih bolesti uključujući rak dojke, no prolongirano praćenje pokazalo je da su stope malignih bolesti u očekivanim epidemiološkim okvirima (77). Značajnija je nuspojava herpes virus infekcija (77).

Ofatumumab je monoklonsko protutijelo na CD20+ B-stanice koje je odobreno 2020. g. u obliku mjesečne subkutane injekcije za liječenje visokoaktivnog RRMS-a. Veže se za CD20+ B-stanice i dovodi uglavnom do njihove deplecije, a u manjoj mjeri do deplecije T-stanica. Od ostale anti CD20+ terapije razlikuje se po kraćem poluvremenu raspada i inicijalnom preuzimanju u limfne čvorove (78). U usporedbi s placebom dovodi do smanjenja srednje stope kumulativnog broja gadolinij (+) lezija. U usporedbi s teriflunomidom smanjuje godišnju stopu relapsa, pogoršanje onesposobljenosti te pokazuje poboljšanje onesposobljenosti (78).

Najčešće nuspojave okrelizumaba reakcije su na infuziju, a kod ofatumumaba su to lokalne reakcije na injekciju. Svi bolesnici prije početka terapije moraju se testirati na hepatitis B i C, HIV, latentnu tuberkulozu zbog rizika od reaktivacije tuberkuloze i fulminantnog hepatitisa (79). Bolesnike treba savjetovati o riziku blagih, ali i teških infekcija te produženom oporavku od infekcija zbog imunosupresije. Zbog toga je osobita i zabrinutost zbog potencijalno težeg oblika COVID-19 bolesti kod MS pacijenata liječenih anti-CD20 terapijom (80). Također je moguća

hipogamaglobulinemija (smanjena razina imunoglobulina G (IgG)) koja povećava rizik infekcija (81). Sniženi imunoglobulini mogu se liječiti dozom održavanja intravenskih ili subkutanih imunoglobulina ako je dosegnuta kritična razina. Kao surogat marker praćenja razine CD20+ B-stanica je monitoriranje CD19+ B-stanica u serumu te marker CD27+ na memorijskim B-stanicama kao marker redukcije relapsa u MS (82). CD19+ B-stanice su depletirane 2 tjedna nakon okrelizumaba i 12 tjedana nakon ofatumumaba. Repopulacija se događa 6 mjeseci nakon infuzije (83).

11. Siponimod

Siponimod je druga generacija oralnog modulatora sfingozin-1-fosfat receptora (S1PR) sa selektivnim djelovanjem na podtipove receptora S1PR1 i S1PR5. Prolazi krvnomoždanu barijeru i ulazi u SŽS gdje djeluje na astrocite, mkgrogliju, oligodendrocite i neurone u animalnim modelima preko S1PR1 (84). Upravlja upalnim procesima na mikroglijalnim stanicama i makrofagima te moguće preko S1PR5 ima djelovanje na preživljavanje oligodendrocita i popravak mijelina. Siponimod značajno smanjuje rizik progresije onesposobljenosti, smanjuje klinički definitivnu progresiju, godišnju stopu relapsa, radiološke znakove aktivnosti bolesti i rizik klinički značajnog pogoršanja kognitivne brzine procesuiranja u usporedbi s placebom (85). Homozigoti za genotip CYP2C9*3 koji su spori metabolizatori nisu kandidati za liječenje siponimodom. Najčešće nuspojave su glavobolja i hipertenzija, no moguća je i PML, herpes zoster infekcija, limfopenija, karcinom bazalnih stanica, bradikardija i atrioventrikularni blok 1. i 2. stupnja, mučnina, proljev, i druge (86).

1.1.9.2. Simptomatska terapija

Simptomatska terapija obuhvaća farmakološku i fizikalnu terapiju usmjerenu na zbrinjavanje simptoma koji su posljedica oštećenja SŽS-a. Uključuje antikolinergike za disfunkciju mokraćnog mjehura, tricikličke antidepresive ili gabapentin i derivate za neuropatsku bol. Za MS isključivo je odobren nabiximols za spastičnost i fampridin za poteškoće hodanja. Simptomatsko liječenje uključuje i liječenje poremećaja spavanja, anksioznosti, umora i depresije. Važno je i liječenje komorbiditeta, redovito vježbanje primjereno stupnju onesposobljenosti te zdrava raznolika prehrana, bogata neprocesiranom hranom (31).

1.2. Koronavirusna bolest

1.2.1. Definicija koronavirusne bolesti

Koronavirusna bolest (COVID-19 infekcija) infektivna je bolest uzrokovana koronavirusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2 virus). Prvi se put javila u prosincu 2019. g. u obliku nekoliko izoliranih slučajeva upale pluća nepoznatog porijekla u Wuhanu, pokrajini Hubei u Kini, za koje se u siječnju 2020. g. ustanovilo da su uzrokovane SARS-CoV-2 virusom (87). Infekcija virusom ubrzo je poprimila nesagledive razmjere te je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. g. proglasila početak pandemije. Tijekom pandemije identificirale su se obećavajuće terapije za COVID-19, a sveobuhvatna procijepljenost stanovništva poboljšala je kliničke ishode infekcije. S obzirom na poboljšanje situacije s COVID-19 infekcijom, pripremljenost i post-pandemijsko iskustvo te dugotrajan učinak COVID-19 infekcije na globalni socijalni i ekonomski aspekt, Svjetska zdravstvena organizacija je 5. svibnja 2023. g. proglasila kraj pandemijske faze COVID-19 infekcije s nastavkom praćenja novih sojeva virusa (88).

1.2.2. Epidemiologija koronavirusne infekcije

Koronavirusna infekcija akutna je respiratorna infekcija koja se širi kapljičnim putem, obično u bliskom kontaktu, a proširila se krajem 2019. g. iz pokrajine Hubei u Wuhanu u Kini na ostatak svijeta. Virus je s vremenom mutirao od početne visokozarazne alfa varijante s visokom stopom smrtnosti do trenutne omikron varijante, uz razne podvarijante, različitog značenja za kliničku sliku, ishode i zaraznost bolesti (89). Procjenjuje se da je od prosinca 2019. g. zabilježeno više od 760 milijuna infekcija u svijetu uz 6,9 milijuna smrtnih ishoda kao posljedice koronavirusne infekcije (87). Smatra se da su stvarne brojke još i više od zabilježenih. Do lipnja 2023. g. aplicirano je preko 13 milijardi doza cjepiva protiv koronavirusa (87).

Prema dostupnim podacima u Hrvatskoj je do 13. travnja 2024. g. prijavljeno 1 309 728 slučajeva oboljenja te 18 687 smrtnih ishoda koronavirus infekcije (87).

1.2.3. Etiologija koronavirusne infekcije

Virus se prenosi kapljično i slinom iz nazo-oralnog puta kašljanjem, kihanjem, disanjem i normalnim govorom te kontaktom lica i kontaminiranih predmeta ili izlučevina, a također i zrakom te feko-oralnim putem, kao nozokomijalna infekcija, infekcija u kućanstvu (91). Moguće je i transplacentarni prijenos, s obzirom na prisutnost enzima angiotenzin konvertaze 2 (ACE2) u resicama posteljice i uterusu (92). SARS-CoV-2 virus prepoznaje i veže se za ACE2 te ulazi u stanicu uz pomoć transmembranske serinske proteaze 2 i lizosomskih proteaza (93). Razumijevanje prisutnosti SARS-CoV-2 virusa osnovno je za izradu javnozdravstvenih planova za kontrolu zaraze. Dokazana je prisutnost SARS-CoV-2 ribonukelinske kiseline u respiratornom traktu do 24 dana nakon infekcije, no u literaturi postoje izvještaji i o dugotrajnoj prisutnosti virusa u organizmu (94).

Zdrava djeca i mladi odrasli imaju manju prijemčivost i povećanu otpornost u odnosu na odrasle, starije i novorođenčad. Oslabljeno djelovanje imunološkog sustava promovira COVID-19 infekciju i uništenje tkiva, što može objasniti težu kliničku sliku kod starijih i onih s komorbiditetima. Povećana izloženost virusu i povećano virusno opterećenje također pridonose težini kliničke slike. Analiza genoma u korelaciji s teškom kliničkom slikom pokazala je dvije genomske regije povezane s teškom kliničkom slikom: jedna nasljeđena od neandertalaca i druga koja odgovara krvnim grupama, s većim rizikom za krvnu grupu A i protektivnim za krvnu grupu nula (95,96). Veći rizik za razvoj teže kliničke slike predstavljaju dob, astma, maligniteti (osobito hematološki), cerebrovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, intersticijska bolest pluća, plućna embolija, plućna hipertenzija, kronična bolest jetre, cistična fibroza, šećerna bolest, razne onesposobljenosti, srčane bolesti, HIV, poremećaji raspoloženja, shizofrenija, demencija, debljina, fizička neaktivnost, trudnoća i nedavna trudnoća, primarne imunodeficijencije, pušenje, tuberkuloza te upotreba kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova (97).

1.2.4. Patofiziologija koronavirusne infekcije

Životni ciklus SARS-CoV-2 virusa počinje vezanjem domene za vezanje receptora smještene na površinskom glikoproteinu S na šiljku za ACE2 uz pomoć transmembranske serinske

proteaze 2 koja započinje razdvajanje proteina S na podjedinice kako bi se aktivirao i ušao u stanice endocitnim autofagocitnim putem (98). ACE2 je membranski protein koji uobičajeno regulira renin-angiotenzinski sustav. Vezanje virusnih šiljaka i ACE2 smanjuje aktivnost i ekspresiju ACE2 te reducira njegovu fiziološku funkciju. Epitelne stanice respiratornog trakta ekspimiraju ACE2 te u tome leži odgovor za dio kliničke slike u COVID-19 infekciji, a zbog prisutnosti ACE2 u drugim organima infekcija se širi i na njih (99). Također, kod nekih bolesnika pretjerani imunološki odgovor koji uključuje jaku upalu uz aktivaciju citokina dovodi do respiratornog i multiorganskog zatajenja, a ponekad i smrtnog ishoda.

Visoke vrijednosti angiotenzina II u serumu bolesnika s COVID-19 infekcijom korelirale su s težinom ozljede pluća i virusnim opterećenjem (100). Renin-angiotenzinski sustav ima važnu ulogu u homeostazi organizma te je uključen u endokrinu i autokrinu regulaciju u plućima, srcu, jetri, adrenalnim žlijezdama, bubrezima, vaskularnom endotelu, skeletnim mišićima, gonadama i mozgu te ima ulogu u staničnim popravcima nakon ozljede, staničnom rastu i dijeljenju, produkciji citokina i upali (101). SARS-CoV-2 promovira ozljedu tkiva i apoptozu u pneumocitima tip II s visokom razinom ACE2, što vodi do različitog stupnja aktivacije imunološkog sustava i pojave spektra simptoma - suhog kašlja, slabosti i u teškim slučajevima multiorganskog zatajenja.

U serumu bolesnika tijekom COVID-19 infekcije zabilježene su povećane razine citokina i kemokina, osobito interleukina 6, faktora tumorske nekroze alfa, faktora stimulacije granulocitnih kolonija i faktora rasta vaskularnog endotela (102). Njihova je uloga privlačenje leukocita na mjesto ozljede, prvenstveno aktiviranih T-stanica i makrofaga koji nadalje potiču lučenje IL-6, stvaraju zatvorenu petlju i dovode do limfocitopenije koja je jedan od parametara povezanih s težinom bolesti. Mehanizam oštećenja isti je i u drugim organima, a u krvnim pretragama prezentiraju se povećanom razinom alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, ukupnog bilirubina, C-reaktivnog proteina, kreatinin kinaze, laktat dehidrogenaze te povišenom razinom d-dimera (103).

1.2.5. Klinička slika koronavirusne infekcije

Nakon perioda inkubacije virusa s medijanom 4 - 5 dana (najviše 14 dana) javljaju se simptomi COVID-19 infekcije (104). Klinička slika COVID-19 infekcije iskazuje spektar od asimptomatske do vrlo teške sa smrtnim ishodom. Prema rezultatima istraživanja, najveći udio bolesnika ima povišenu temperaturu (83 – 99 %), kašalj (59 – 82 %), umor i slabost (44 – 70 %), gubitak apetita (40 – 84 %), kratkoću daha (31 – 40 %) i bolove u mišićima (11 – 35 %) (102). U varijabilnom postotku, ovisno o varijanti virusa, javlja se poremećaj okusa i/ili mirisa na početku infekcije te su osobito pri prvoj varijanti virusa anosmija i ageuzija bile specifične za COVID-19 infekciju, za razliku od ostalih simptoma virusne infekcije (105). Kod pojedinih osoba, osobito starijih i osoba s komorbiditetima, simptomi infekcije mogu biti atipični ili se javiti s odgodom. Od ostalih simptoma javljaju se glavobolja, grlobolja, sekrecija iz nosa, proljev, povraćanje i smetenost (106).

Nakon rezolucije akutne COVID-19 infekcije, mogu zaostati određeni simptomi COVID infekcije ili se mogu javiti novi simptomi obuhvaćeni nazivom post-COVID sindrom. Mehanizam je nepotpuno razjašnjen, no jedna od hipoteza objašnjava nastanak post-COVID sindroma jakom i dugotrajnom aktivacijom kompenzatornog protuupalnog odgovora (eng. *compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)*) koji nastaje kao odgovor na prethodni jaki sistemni upalni odgovor uslijed citokinske oluje (eng. *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*) (107). Međudjelovanje SIRS-a i CARS-a određuje ishod COVID-19 infekcije. Kod prevage CARS-a organizam može ući u protrahirano stanje imunosupresije. Smatra se da je moguće da u CARS-u sudjeluje transformirajući faktor rasta beta (TGF- β) koji inducira fibrozu i imunosupresiju (108).

Klinička je slika post-COVID sindroma raznolika: najčešće obuhvaća plućnu disfunkciju i fibrozu, srčanu fibrozu i disfunkciju te neurološku i psihičku disfunkciju u obliku kognitivnih smetnji, smetnji okusa i mirisa, depresije, anksioznosti i psihoze (109). Poznato je da i u nastanku Alzheimerove demencije, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, amiotrofične lateralne skleroze i MS-a sudjeluje disregulacija TGF- β te bi mogao biti potencijalni terapijski cilj u post-COVID sindromu (110).

1.2.6. Postavljanje dijagnoze koronavirusne infekcije

Dijagnoza akutne COVID-19 infekcije postavlja se temeljem kliničke slike i pozitivnim brzim antigenskim testom iz brisa nazofarinska ili pozitivnim molekularnim testom iz brisa ždrijela na prisustvo SARS-CoV-2 virusa. Nakon preboljenja infekcije u serumu rekonvalescenata zaostaju pozitivna IgG protutijela protiv SARS-CoV-2 virusa čime se indirektno može utvrditi raniji kontakt s virusom (111).

1.2.7. Terapija koronavirusne infekcije

Liječenje COVID-19 infekcije obuhvaća antivirusno, imunomodulacijsko, antikoagulantno i simptomatsko liječenje. U prvoj fazi infekcije u kojoj je razina virusa u gornjem respiratornom traktu visoka najučinkovitija je antivirusna terapija. U fazi teške kliničke slike imunomodulacijska terapija uz simptomatsku terapiju može biti učinkovita. Kod hospitaliziranih bolesnika obično je indicirana profilaktička antikoagulantna terapija. Simptomatska terapija obuhvaća adekvatnu ishranu i hidraciju uz antipiretike, analgetike, antitusike, oksigenaciju i zbrinjavanje u intenzivnoj jedinici, ovisno o simptomima.

1.2.7.1. Antivirusna terapija

Remdesivir je inhibitor virusne RNA polimeraze ovisne o RNA (113). U odnosu na placebo, rana upotreba sprečava progresiju bolesti kod visokorizičnih nehospitaliziranih bolesnika s blagim ili umjerenim simptomima i smanjuje mortalitet, a kod hospitaliziranih bolesnika skraćuje trajanje vremena oporavka i smanjuje stopu progresije bolesti do mehaničke ventilacije (114). Upotrebljava se kao prva linija kod bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 i kao druga linija terapije kod visokorizičnih bolesnika koji nisu hospitalizirani (115).

Nirmatrelvir je oralni lijek koji djeluje na SARS-CoV-2 proteazu, a pridodan mu je ritonavir za bolji učinak. U odnosu na placebo smanjio je rizik hospitalizacije i smrti kod visokorizičnih necijepljenih i cijepljenih bolesnika (116). Njegovu primjenu ograničava interakcija ritonavira s

drugim lijekovima. Preporučuje se kao prva linija terapije za visokorizične nehospitalizirane bolesnike (115).

Molnupiravir je prolijek male molekule N-hidroksicitidina koji dovodi do nakupljanja mutacija u SARS-CoV-2 virusu i gubitka virulentnosti. U usporedbi s placebom, kod necijepljenih bolesnika smanjuje stopu hospitalizacije i mortaliteta (117). Preporučuje se za liječenje COVID-19 infekcije u slučaju nemogućnosti primjene remdesivira i nirmatrelvira (117).

Trenutno se istražuju i drugi lijekovi koji bi mogli pridonijeti liječenju COVID-19 infekcije: pegilirani interferon lambda, ensitrelvir te analozi oralnog remdesivira. Zanimljivo je da je ensitrelvir u ispitivanju pokazao nižu stopu post-COVID sindroma u odnosu na placebo, no potrebna su daljnja ispitivanja (118).

1.2.7.2. Imunomodulacijska terapija

Deksametazon u standardnoj dozi pokazao je dramatičnu redukciju mortaliteta kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i suplementaciji kisikom u usporedbi s drugom uobičajenom terapijom kod hospitaliziranih bolesnika te se preporučuje kao prva linija terapije kod te skupine bolesnika. Kod nehospitaliziranih bolesnika nije pokazao benefit te se ne preporučuje njegova upotreba (115).

Tocilizumab je humanizirano rekombinirano monoklonsko protutijelo protiv receptora za IL-6. Pokazao je u usporedbi s placebom značajnu redukciju mortaliteta kod bolesnika s hipoksemijom i C-reaktivnim proteinom > 75 mg/L (119). Primjenjuje se uz deksametazon u liječenju bolesnika na visokim protocima kisika, neinvazivnoj ventilaciji, mehaničkoj ventilaciji, ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji ili za bolesnike na konvencionalnoj oksigenoterapiji s brzim povećanjem potrebe za kisikom i dokazima sistemske upale (115). Sarilumab je alternativa tocilizumabu.

Baricitinib je inhibitor Janus kinaze koji blokira put kojim se sintetiziraju citokini, uključujući IL-6. U kombinaciji s deksametazonom, a u usporedbi s placebom pokazao je nižu

smrtnost kod hospitaliziranih bolesnika. Indikacije za njegovu upotrebu istovjetne su onima za tocilizumab (120).

Učinak mnogih drugih imunomodulacijskih lijekova još je u fazi proučavanja, uključujući anakinru (antagonist receptora za IL-1), vilobelimab (monoklonsko protutijelo protiv C5a), infliximab (inhibitor TNF) i abatacept (kostimulator modulator T-stanica).

Djelovanje interferona tip I proučavano je u *in vitro*, životinjskim i kliničkim istraživanjima. *In vitro* istraživanje pokazalo je da primjena IFN- α ili IFN- β može smanjiti titar SARS-CoV-2 virusa u stanicama te da imaju najveću potentnost protiv SARS-CoV-2 virusa u vidu ekspresije antigena i redukcije virusnog opterećenja (121). Klinički podaci govore u prilog pozitivnom djelovanju subkutanog i inhalacijskog IFN- α u kombinaciji s drugim lijekovima na stopu preživljavanja, smanjenje simptoma infekcije i smanjenje broja dana hospitalizacije (122,123). Meta-analize kliničkih istraživanja pokazale su da je liječenje IFN- β smanjilo rizik liječenja COVID-19 infekcije u intenzivnoj jedinici za 42 % te povećalo stopu otpusta 3,05 puta, no potrebne su dodatne potvrde učinkovitosti (124,125).

1.2.7.3. Antitrombotska terapija

Povećana incidencija venskih tromboembolijskih događaja u COVID-19 infekciji vjerojatno je povezana uz tromboinflamaciju. Profilaktička upotreba heparina preporučuje se kod hospitaliziranih pacijenata ako nije kontraindicirana. Terapijska doza heparina preporučuje se za hospitalizirane na uobičajenoj oksigenoterapiji samo ako su povišene razine d-dimera i nema rizika od krvarenja (115).

1.2.8. Cjepivo protiv SARS-CoV-2 virusa

S obzirom na to da je cijepljenje put za globalnu imunizaciju i smanjenje stopa infekcije, kao i teških posljedica infekcije, tijekom 2021. g. postala su dostupna cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa, uključujući cjepiva bazirana na glasničkoj ribonukleinskoj kiselini: BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) i mRNA-1273 (Moderna) cjepiva te tri cjepiva s adenovirusom kao vektorom:

ChAdOx1 nCoV-19 (University of Oxford/AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Gamaleya Research Institute) i Ad26.COV2.S (Janssen). Cjepivo na proteinsku podjedinicu NVX-CoV2372 (Novavax) i inaktivirano cjelostanično cjepivo BBV152 (Bharat Biotech) nešto su kasnije također odobrena, kao i adenovirusno vektorsko cjepivo (CanSino Biologics), CoronaVac cjelostanično inaktivirano cjepivo (Sinovac Biotech), BBIBP-CorV (Sinopharm) i WIBP-CorV (Sinopharm) (126).

Djelovanje IFN-I u ranijim istraživanjima evaluirano je uz neka ranija cjepiva protiv drugih zaraznih bolesti te se spoznalo da bi mogli utjecati na učinkovitost cjepiva, samostalno, ali i kao dodatna terapija, promovirajući produkciju specifičnih IgG2c i IgA protutijela, čime bi posredno mogli imati utjecaj i na reinfekcije (127). Ostaje za istražiti bi li sličan učinak interferon mogao imati i uz cjepivo protiv SARS-CoV-2 virusa.

1.2.9. COVID-19 u bolesnika s multiplom sklerozom

Bolesnici s multiplom sklerozom u svjetlu COVID-19 infekcije skupina su od posebnog značaja, budući da je multipla skleroza autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava s visokom stopom onesposobljenosti i smrtnosti, za čije se liječenje koriste imunosupresivni i imunomodulacijski lijekovi koji na različite načine utječu na urođenu i stečenu imunost, a time i na kliničke ishode COVID-19 infekcije (128).

Poznato je da pacijenti s multiplom sklerozom u odnosu na opću populaciju imaju značajno veći rizik za infekcije općenito, za ozbiljne infekcije, kao i za teže kliničke ishode COVID-19 infekcije (129). No, do sada je nepotpuno razjašnjen učinak imunomodulacijskih i imunosupresivnih MS terapija na kliničke ishode COVID-19 infekcije.

Prema dosadašnjim spoznajama, pacijenti koji su liječeni fingolimodom, okrelizumabom, rituximabom i ofatumumabom imaju veću prijemчивost za COVID-19 infekciju, veći rizik za težu kliničku sliku i veći rizik komplikacija COVID-19 infekcije, dok MS pacijenti liječeni interferonom β i glatiramer acetatom imaju najmanji rizik od infekcije (130,131). Također je od ranije poznato pozitivno djelovanje interferona kod MS pacijenata na smanjenje razine citokina IL6, IL-1 β i TNF α (koji sudjeluju u patofiziologiji COVID-19 infekcije) unutar 24 - 48 sati od

injekcije interferona β (132). Poznato je da anti-CD20 terapija za MS djelomično atenuira stvaranje protutijela nakon cijepljenja protiv SARS-CoV-2 virusa, dok kod interferona postoji normalna serokonverzija nakon cijepljenja, no podaci o reinfekcijama u MS populaciji su oskudni (133). Sekvele COVID-19 infekcije u kojima ulogu imaju interferoni, post-COVID sindrom i poremećaj okusa kod pacijenata s MS-om također su nedovoljno istražene.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteza istraživanja je da terapija interferonom smanjuje komplikacije COVID-19 infekcije u odnosu na druge terapijske opcije za multiplu sklerozu.

Postavljen je primarni cilj:

1. utvrditi imaju li bolesnici s multiplom sklerozom liječeni interferonom veću vjerojatnost poremećaja okusa u COVID-19 infekciji od bolesnika s multiplom sklerozom liječenih drugim specifičnim terapijama

Postavljeni su sekundarni ciljevi:

1. utvrditi utjecaj spola na vjerojatnost pojave poremećaja okusa kao komplikacije COVID-19 infekcije kod bolesnika s multiplom sklerozom
2. utvrditi imaju li bolesnici s multiplom sklerozom liječeni interferonom i cijepljeni protiv SARS-CoV-2 virusa manji rizik za COVID-19 infekciju od bolesnika s multiplom sklerozom liječenih drugim specifičnim terapijama za multiplu sklerozu i cijepljenih protiv SARS-CoV-2 virusa

3. MATERIJALI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ (KBCSM) na Klinici za neurologiju, Zavodu za neuroimunologiju, neurogenetiku i bol te u Dnevnoj bolnici neurologije. Istraživanje je bilo prospektivno i retrospektivno; prospektivni dio obuhvatio je prikupljanje podataka testiranjem okusa validiranim Burghartovim trakicama, a retrospektivni dio podataka dobiven je većim dijelom uvidom u papirnati upitnik koji su rješavali ispitanici i manjim dijelom (EDSS i tip multiple skleroze) uvidom u elektronsku bazu podataka bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBCSM-a. Testiranje okusa provedeno je u Dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju.

3.1. Opis ispitanika

3.1.1 Skupina ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 100 punoljetnih ispitanika oba spola, bolesnika iz KBCSM-a, Klinike za neurologiju, Zavoda za neuroimunologiju, neurogenetiku i bol te Dnevne bolnice neurologije. Ispitanici potječu iz raznih dijelove Hrvatske, no liječe se ambulantno ili stacionarno zbog multiple skleroze u MS centru Klinike za neurologiju KBCSM-a. Svi su ispitanici nakon detaljnog objašnjenja svih postupaka i procedura u ispitivanju potpisali Informirani pristanak za sudjelovanje u ispitivanju. Istraživanje je prethodno odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a „Sestre milosrdnice“ i Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Za sve ispitanike prikupili su se sljedeći podaci:

- dob
- spol
- stručna sprema
- komorbiditeti
- pušenje
- specifična terapija za multiplu sklerozu
- broj COVID-19 infekcija
- hospitalizacija zbog COVID-19 infekcije
- upala pluća u COVID-19 infekciji
- primjena kisika u COVID-19 infekciji

- poremećaj okusa u COVID-19 infekciji
- javljanje i simptomi post-COVID sindroma
- cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa
- nuspojave nakon cijepljenja
- tip multiple skleroze
- EDSS stupanj
- težina i visina ispitanika iz kojih se izračunao indeks tjelesne mase (eng. *body mass index (BMI)*) prema formuli:

$$\text{BMI} = \text{masa (u kilogramima)} / (\text{visina (u centimetrima)} : 100)^2$$

3.1.2 Karakteristike ispitanika

Svih 100 ispitanika bili su bolesnici s multiplom sklerozom koji su preboljeli barem jednu COVID-19 infekciju, cijepljeni su barem jednom dozom cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa i primaju specifičnu terapiju za liječenje multiple skleroze. Ukupno je bilo 32 muškaraca i 68 žena, a prema terapiji, prvu skupinu činilo je 50 bolesnika s MS-om koji se liječe interferonom, a drugu skupinu 50 bolesnika s MS-om liječenih ostalim specifičnim terapijama (glatiramer acetat, dimetilfumarat, teriflunomid, okrelizumab, kladribin, natalizumab i fingolimod). Nije bilo bolesnika liječenih alemtuzumabom. Za potrebu obrade podataka ispitanici dodatno su grupirani u podskupine prema terapiji (anti-CD20 terapija – bolesnici koji primaju ofatumumab i/ili okrelizumab), spolu, težini akutne COVID-19 infekcije, post-COVID sindromu (na one koji su ga imali i na one koji ga nisu imali), zaostalom poremećaju okusa odnosno kognitivnim smetnjama i umoru nakon COVID-19 infekcije te prema pojavnosti COVID-19 infekcije nakon cijepljenja (na one koji su je imali i na one koji je nisu imali).

Uključni kriteriji za obje skupine ispitanika bili su:

1. postavljena dijagnoza multiple skleroze
2. preboljenje barem jedne COVID-19 infekcije u anamnezi
3. primanje specifične terapije za multiplu sklerozu
4. provedeno cijepljenje barem jednom dozom cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa.

Isključni kriteriji za obje skupine ispitanika bili su:

1. prisutnost jednog ili više od navedenih poremećaja prije COVID-19 infekcije:
 - a. poremećaj okusa
 - b. poremećaj kognitivne funkcije
 - c. kronični umor
2. trudnoća
3. bolesnici s MS-om koji se ne liječe specifičnom terapijom za MS
4. bolesnici s MS-om koji nisu cijepljeni cjepivom protiv SARS-CoV-2 virusa
5. alergija na jednu ili više od navedenih tvari: limunska kiselina, natrijev klorid, saharoza, kinin, bidestilirana voda.

3.2. Opis postupaka istraživanja

Svi su ispitanici nakon potpisivanja Informiranog pristanka ispunili papirnati Upitnik dizajniran za ovo ispitivanje. Ispitanici koji su u Upitniku prijavili poremećaj okusa nastao kao posljedica COVID-19 infekcije, a koji je još uvijek postojao u trenutku rješavanja Upitnika, pristupili su testiranju osjeta okusa kako bi se objektiviziralo kvalitetu i kvantitetu poremećaja okusa, koje je proveo ispitivač.

Testirao se osjet slanog, slatkog, kiselog i gorkog pomoću validiranih Burghart papirnatih trakica za testiranje okusa. Upute proizvođača dostupne su na linku: https://www.burghartmt.de/en/medical_product/sniffin_sticks_und_taste_strips/standard_tests/. Tijekom testiranja ispitanici su trebali prepoznati o kojem okusu se radi na testnoj papirnoj trakici. Trakice su impregnirane tvarima sa slatkim, kiselim, slanim i gorkim okusom. Neke trakice mogu biti bez okusa. Supstance kojima su testne trakice obložene nisu štetne u koncentracijama u kojima su upotrijebljene te se njihove usporedive koncentracije mogu naći u hrani i pićima koja se inače konzumiraju. Test je trajao oko 20 minuta. Prije izvođenja testa ispitanici su zamoljeni da piju samo vodu, ne puše, ne jedu hranu, ne koriste žvakaće gume i slično jedan sat prije testiranja. Na stolu pred ispitanikom bile su testne trakice, čaša vodovodne vode za piće i koš za odlaganje otpada. Za procjenu okusa cijelih usta trakice se stavljaju jedna po jedna na jezik i usta se nakon toga zatvaraju (jezik se smije micati). Ispitivač je dao ispitaniku testnu trakicu koju je ispitanik

stavio na sredinu jezika, zatvorio usta i polagano micao jezik naprijed-natrag tako da se supstanca s trakice otopi u slini. Trakica se može preokrenuti i ponovno staviti na jezik. Nakon 5 - 10 sekundi od stavljanja trakice u usta bilježio se okus koji je ispitanik osjetio. Ispitanik je mogao izabrati odgovor među: „slatko“, „kiselo“, „slano“, „gorko“ i „bez okusa“. Odgovor je ispitivač zabilježio na odgovarajućem testnom obrascu koji dolazi uz testne trake. Nakon testiranja svake pojedine kvalitete okusa usta se moraju isprati vodom.

3.3. Statistička obrada

Prikupljanje i priprema podataka izvedena je pomoću programa Microsoft® Office XP Excel Redmond, SAD.

U svrhu prikaza podataka te testiranja hipoteza i ciljeva u izvještaju su korištene sljedeće metode:

1. Deskriptivna statistika prikazana je uz pomoć frekvencija i postotaka za kategorijske varijable, dok su sumarne statistike (za opisivanje numeričkih varijabli) prikazane uz pomoć aritmetičke sredine, standardne devijacije, medijana, minimalne i maksimalne vrijednosti.
2. Rezultati bivarijatne analize za parove kategorijskih varijabli prikazani su uz pomoć:
 - Kontingencijske tablice za prikaz učestalosti pojavljivanja svake moguće kombinacije vrijednosti dviju kategorijskih varijabli
 - Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između dviju kategorijskih varijabli
 - Fisherovog egzaktnog testa za testiranje veze/asocijacije u slučaju kada više od 20 % ćelija ima očekivane frekvencije manje od 5
 - Vizualizacija - mozaik dijagram (posebni oblik složenog stupčastog grafikona) za grafički prikaz veze između dviju kategorijskih varijabli
3. Rezultati univarijatne logističke regresije za istraživanje i predviđanje vjerojatnosti dihotomnih varijabli prikazani su uz pomoć:
 - Waldovog testa tipa III za testiranje značajnosti prediktorske varijable
 - Procjene omjera izgleda uz pripadajuće 95 %-tne Waldove intervale pouzdanosti/povjerenja (tablično i grafički)

- Vizualizacija – grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti te Grafikon efekata
4. Prilikom analize diskretnih varijabli (za koje se pretpostavlja da slijede Poissonovu razdiobu), primijenjen je model Poissonove regresije, gdje je uz pomoć statistike omjera vjerodostojnosti testirana statistička značajnost prediktora.
 5. Za kvantitativne zavisne varijable, kako bi se utvrdilo razlikuju li se značajno međusobno srednje vrijednosti 2 grupe, korišten je t-test za dva nezavisna uzorka dok su grafički rezultati prikazani uz pomoć paralelnih histograma te paralelnih dijagrama s pravokutnikom (eng. *boxplot*).

U testovima značajnosti p vrijednost manja od 0,05 smatrala se statistički značajnom.

Prilikom procjene omjera izgleda uz pripadajuće 95 %-tne Waldove intervale pouzdanosti, oni omjeri za koje interval pouzdanosti nije obuhvatio 1 smatrali su se statistički značajnima.

Prilagodbe na višestruka testiranja nisu primijenjene.

Statističke analize provedene su pomoću statističkog softvera *Statistical Analysis Systems (SAS®) statistical software package, (version 9.4.) SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.*

4. REZULTATI

4.1. Utjecaj interferona na komplikacije COVID-19 infekcije

Pod komplikacijama COVID-19 infekcije promatrani su klinička slika COVID-19 infekcije (asimptomatska COVID-19 infekcija, hospitalizacija zbog COVID-19 infekcije, oksigenoterapija zbog COVID-19 infekcije, upala pluća u COVID-19 infekciji) i post-COVID sindrom (pojavnost te trajanje kognitivnih smetnji i umora u sklopu post-COVID sindroma). U Tablici 2 navedena je opća opisna statistika ispitanika.

Tablica 2. Opća opisna statistika ispitanika

Pitanje	Odgovor	Statistika	SVI (n = 100)	INTERFERONI (n = 50)	OSTALI LIJEKOVI (n = 50)
STAROST	sumarne statistike	arit. sred. (st. dev.)	44,17 (10,81)	44,78 (10,80)	43,56 (10,89)
		medijan (IQR)	43,00 (38,00, 52,00)	45,00 (38,00, 53,00)	43,00 (38,00, 50,00)
		min. i max.	(21,00, 75,00)	(27,00, 66,00)	(21,00, 75,00)
EDSS	sumarne statistike	arit. sred. (st. dev.)	1,73 (1,61)	1,08 (1,37)	2,37 (1,59)
		medijan (IQR)	1,00 (0,00, 3,00)	1,00 (0,00, 1,00)	2,00 (1,00, 3,50)
		min. i max.	(0,00, 6,00)	(0,00, 5,00)	(0,00, 6,00)
SPOL	Muškarci	frekv. (postotak)	32 (32,00)	18 (36,00)	14 (28,00)
	Žene		68 (68,00)	32 (64,00)	36 (72,00)
PUŠENJE	DA	frekv. (postotak)	27 (27,00)	12 (24,00)	15 (30,00)
	NE		73 (73,00)	38 (76,00)	35 (70,00)
STUPANJ OBRAZOVANJA	diplomski studij	frekv. (postotak)	16 (16,00)	8 (16,00)	8 (16,00)
	osnovna škola		1 (1,00)		1 (2,00)
	poslijediplomski studij		8 (8,00)	5 (10,00)	3 (6,00)
	preddiplomski studij/prvostupnik		5 (5,00)	1 (2,00)	4 (8,00)
	srednja škola/gimnazija		70 (70,00)	36 (72,00)	34 (68,00)
KOMORBIDITET	DA	frekv. (postotak)	38 (38,00)	15 (30,00)	23 (46,00)
	NE		62 (62,00)	35 (70,00)	27 (54,00)
TIP MS	PPMS	frekv. (postotak)	4 (4,00)		4 (8,00)
	RRMS		96 (96,00)	50 (100,00)	46 (92,00)
BMI (< 25, >= 25)	BMI < 25	frekv. (postotak)	64 (64,00)	36 (72,00)	28 (56,00)
	BMI >= 25		36 (36,00)	14 (28,00)	22 (44,00)

4.1.1. Terapija interferonom povećava vjerojatnost asimptomatske COVID-19 infekcije u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu

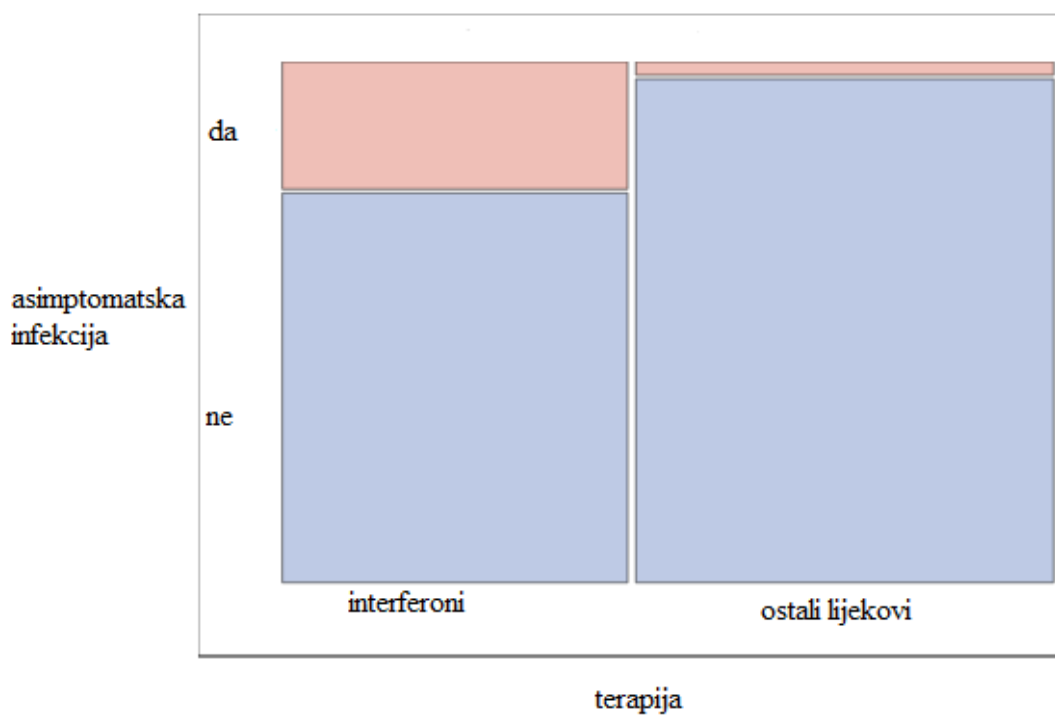
U Tablici 3 i 4 te na Slici 1 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između interferonske terapije i asimptomatske COVID infekcije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa veza je statistički značajna ($p < 0,0001$).

Tablica 3. Kontingencijska tablica - pojava asimptomatske COVID-19 infekcije s obzirom na terapiju (interferon / ostala terapija)

Asimptomatska infekcija	Terapija (interferon/ostalo)		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
Frekvencija			
Postotak			
DA			
Frekvencija	15	2	17
Postotak	24,59	2,70	12,59
NE			
Frekvencija	46	72	118
Postotak	75,41	97,30	87,41
Ukupno			
Frekvencija	61	74	135
Postotak	45,19	54,81	100,00

Tablica 4. Rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa - pojava asimptomatske COVID-19 infekcije u odnosu na terapiju

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	14,55	< 0,0001



Slika 1. Mozaik dijagram - pojava asimptomatske COVID-19 infekcije s obzirom na terapiju (interferoni / ostala terapija)

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p = 0,0015$), Tablica 5.

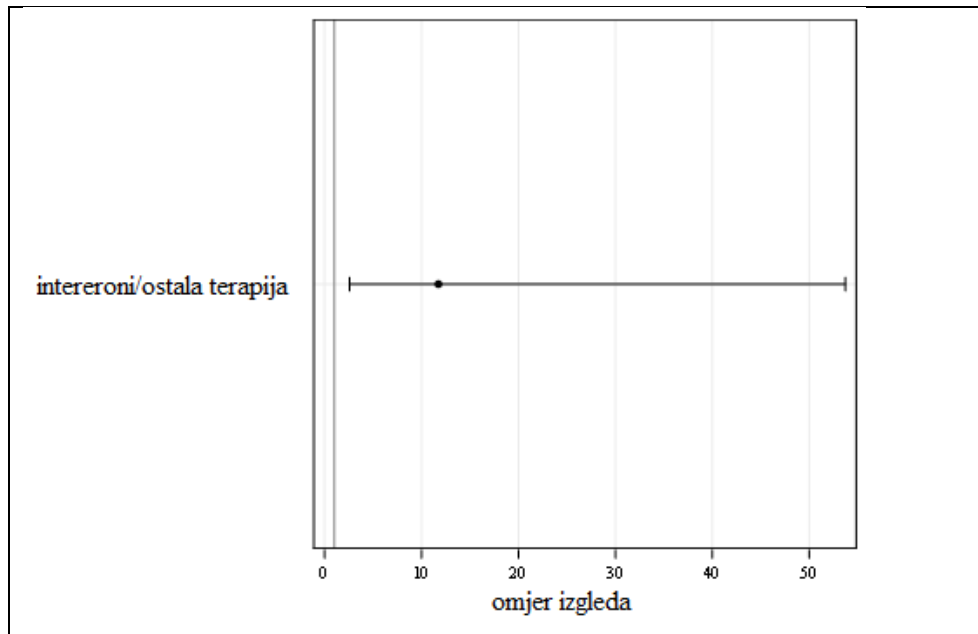
Tablica 5. Rezultati logističke regresije - Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta interferona na pojavu asimptomatske COVID-19 infekcije

Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. kvadrat	Hi-p-vrijednost
Interferon	1	10,07	0,0015

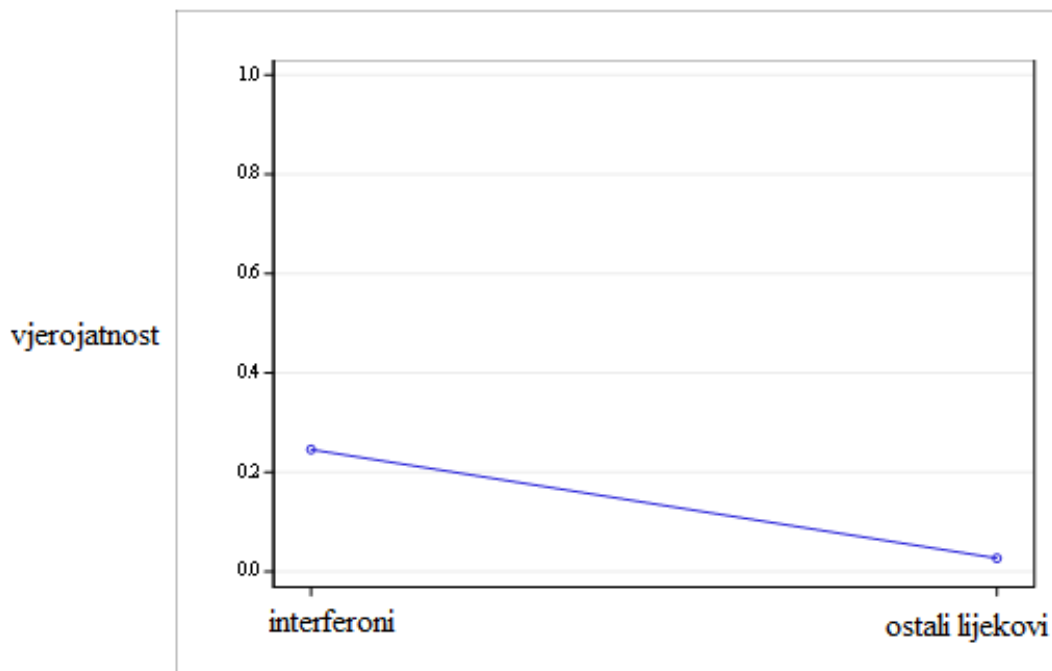
Procjena omjera izgleda (eng. *odds ratio*) za asimptomatsku infekciju kod interferona u odnosu na ostale lijekove prikazana je u Tablici 6 te na Slici 2 i 3.

Tablica 6. Rezultati logističke regresije - procjene omjera izgleda

Procjene omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
Interferoni vs. ostali lijekovi	11,73	2,56	53,71



Slika 2. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na pojavu asimptomatske COVID-19 infekcije (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 3. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za asimptomatsku COVID-19 infekciju po terapijama

4.1.2. Razlika primjene kisika, hospitalizacije i upale pluća uz terapiju interferonom u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu

Rezultati su prikazani u Tablici 7. Statističko testiranje provedeno je Fisherovim egzaktnim testom koji se nije pokazao statistički značajnim ($p = 0,5009$ (kisik i liječeni u bolnici), $p = 1,0000$ (upala pluća)). S obzirom na vrlo mali broj komplikacija, snaga takvog testa vrlo je niska.

Tablica 7. Broj i udio komplikacija COVID infekcija prema tipu terapije i rezultati Fisherovog testa

Komplikacija	Terapija	Ukupno infekcija	Ukupno komplikacija	Udio Komplikacija	Fisherov test p-vrijednost
liječeni kisikom	interferoni	61	0	0,00%	0,5009
	ostali lijekovi	74	2	2,70 %	
liječeni u bolnici	interferoni	61	0	0,00 %	0,5009
	ostali lijekovi	74	2	2,70 %	
upala pluća	interferoni	61	1	1,64 %	1,0000
	ostali lijekovi	74	2	2,70 %	

4.1.3. Javljanje simptoma post-COVID sindroma kod bolesnika na interferonu u odnosu na ostale terapijske opcije za multiplu sklerozu

4.1.3.1. Vjerojatnost nastanka post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon/ostala terapija)

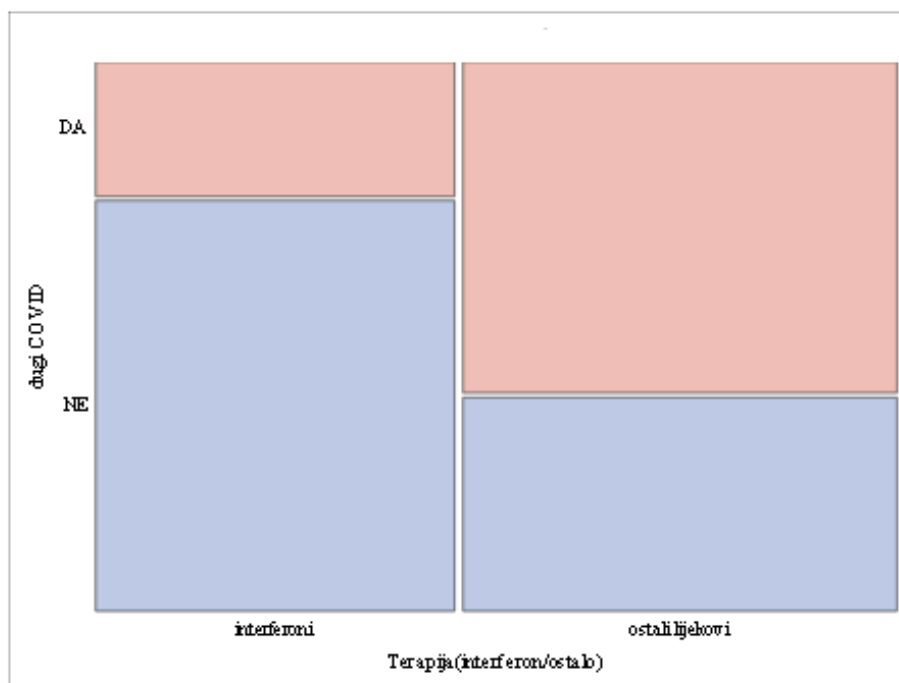
U Tablici 8 i 9 te na Slici 4 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između post-COVID sindroma i terapije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa, veza je statistički značajna ($p < 0,0001$).

Tablica 8. Kontingencijska tablica - pojava post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

post-COVID	Terapija (interferon/ostalo)		
Frekvencija			
Postotak	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
DA			
Frekvencija	15	45	60
Postotak	24,59	60,81	44,44
NE			
Frekvencija	46	29	75
Postotak	75,41	39,19	55,56
Ukupno			
Frekvencija	61	74	135
Postotak	45,19	54,81	100,00

Tablica 9. Rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa - pojava post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	17,76	< 0,0001



Slika 4. Mozaik dijagram – pojava post-COVID sindroma s obzirom na terapiju

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p < 0,0001$), Tablica 10.

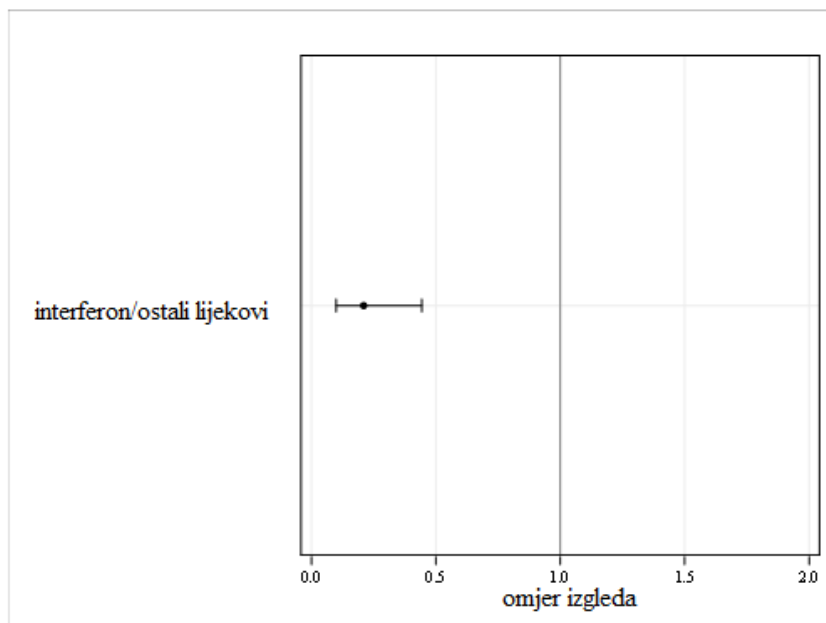
Tablica 10. Rezultati logističke regresije – Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta interferona na pojavu post-COVID sindroma

Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. Hi-kvadrat	p-vrijednost
Interferon	1	16,76	< 0,0001

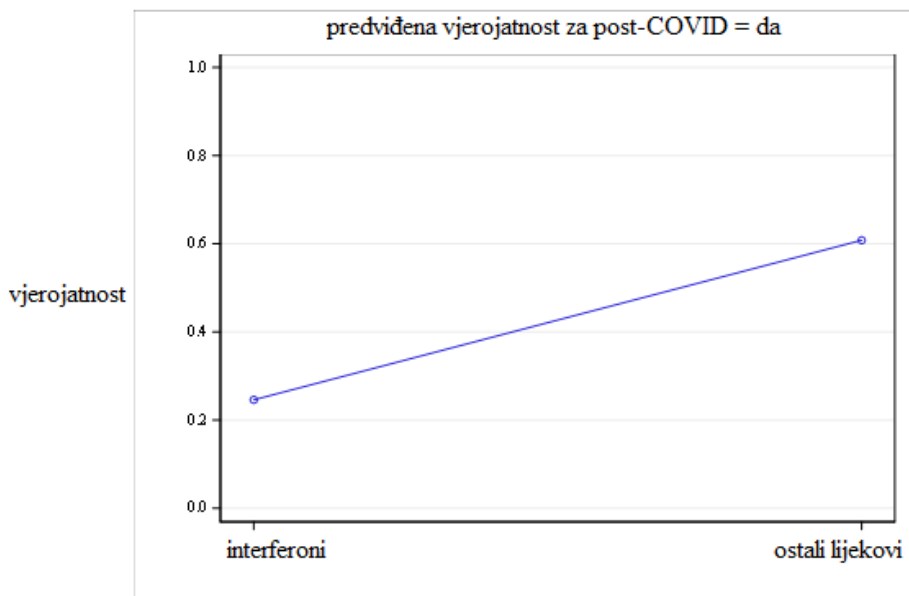
Procjena omjera izgleda za post-COVID kod interferona u odnosu na ostale lijekove prikazana je u Tablici 11 te na Slici 5 i 6.

Tablica 11. Rezultati logističke regresije – procjena omjera izgleda

Procjena omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
Interferon/ostali lijekovi	0,21	0,10	0,44



Slika 5. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona za post-COVID sindrom (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 6. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za pojavu post-COVID sindroma po terapijama

4.1.3.2. Vjerojatnost nastanka post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon / I. linija bez interferona / II. linija terapije)

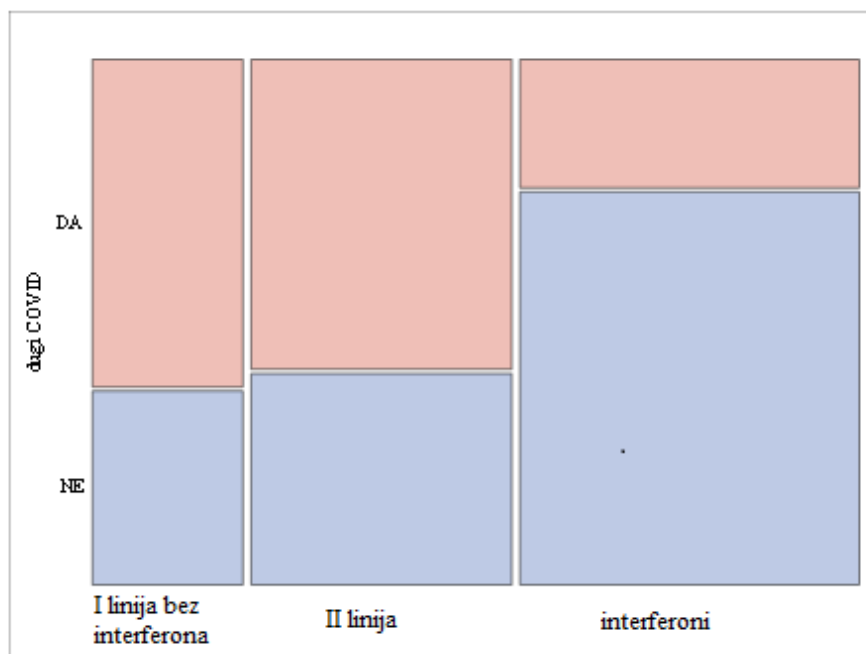
U Tablici 12 i 13 te na Slici 7 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između post-COVID sindroma i terapije interferonom / I. linije bez interferona / II. linije terapije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa, veza je statistički značajna ($p < 0,0001$).

Tablica 12. - Kontingencijska tablica - pojava post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferon / I. linija bez interferona / II. linija)

Post-COVID	Klasifikacija lijekova po linijama uz interferon			
	I. linija BEZ interferona	II. linija	Interferoni	Ukupno
DA				
Frekvencija	17	28	15	60
Postotak	62,96	59,57	24,59	44,44
NE				
Frekvencija	10	19	46	75
Postotak	37,04	40,43	75,41	55,56
Ukupno				
Frekvencija	27	47	61	135
Postotak	20,00	34,81	45,19	100,00

Tablica 13. Rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa - pojava post-COVID sindroma u odnosu na terapiju

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat (χ^2)	2	17,84	< 0,0001



Slika 7. Mozaik dijagram – pojava post-COVID sindroma (dugi COVID) s obzirom na terapiju

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p = 0,0002$), Tablica 14.

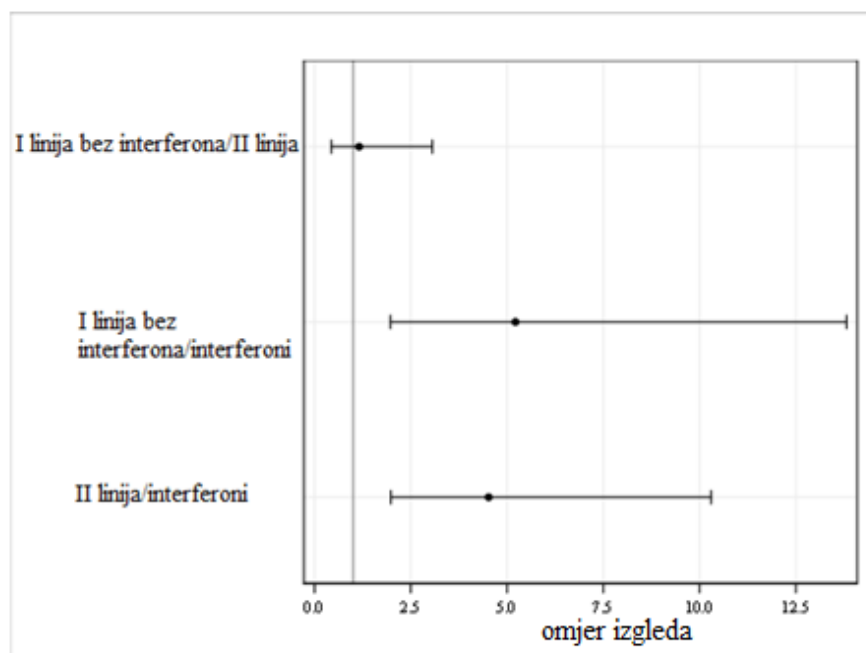
Tablica 14. Rezultati logističke regresije – Waldov test tip III za testiranje značajnosti efekta interferona na pojavu post-COVID sindroma

Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. Hi-kvadrat	p-vrijednost
Terapija	2	16,83	0,0002

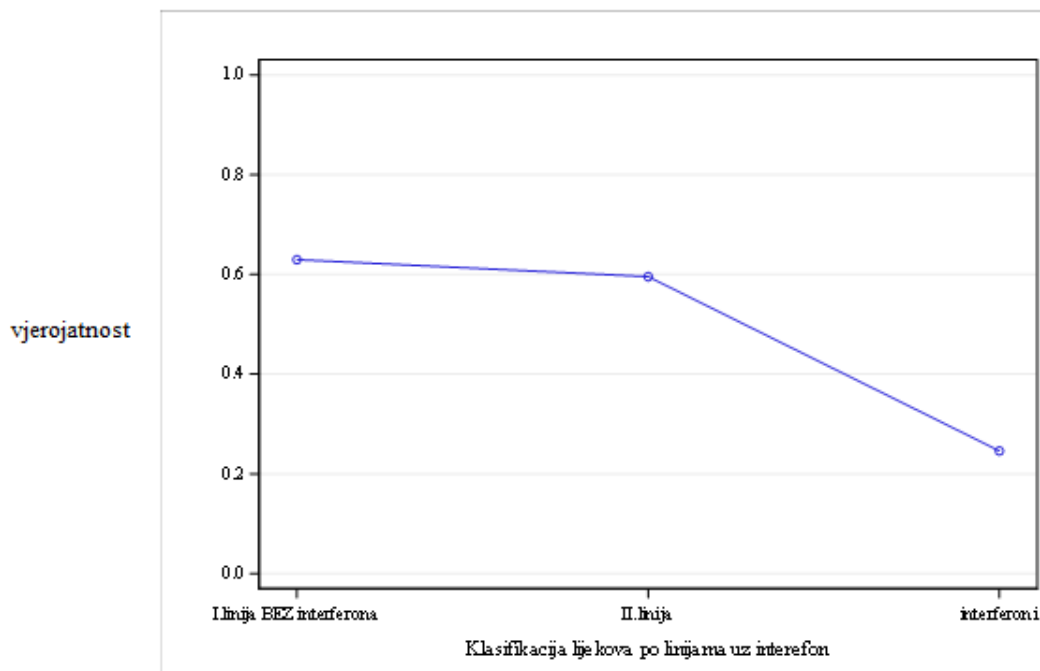
Procjena omjera izgleda za post-COVID sindrom uz terapiju I. linijom bez interferona i II. linijom u odnosu na interferon prikazana je u Tablici 15 te na Slici 8 i 9. Izgledi za post-COVID ne razlikuju se kod osoba koje su uzimale I. liniju bez interferona ili II. liniju terapije.

Tablica 15. Rezultati logističke regresije – procjene omjera izgleda

Procjene omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
		I. linija BEZ interferona / interferoni	5,21
II. linija / interferoni	4,51	1,98	10,30



Slika 8. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na post-COVID sindrom (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan) u usporedbi s ostalim terapijama



Slika 9. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za post-COVID sindrom po terapijama (I. linija bez interferona / II.linija / interferoni)

4.1.4. Javljanje i trajanje pojedinačnih simptoma post-COVID sindroma (umor i kognitivne smetnje) po terapijama (interferon / ostale terapijske opcije za MS)

4.1.4.1. Javljanje i trajanje kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

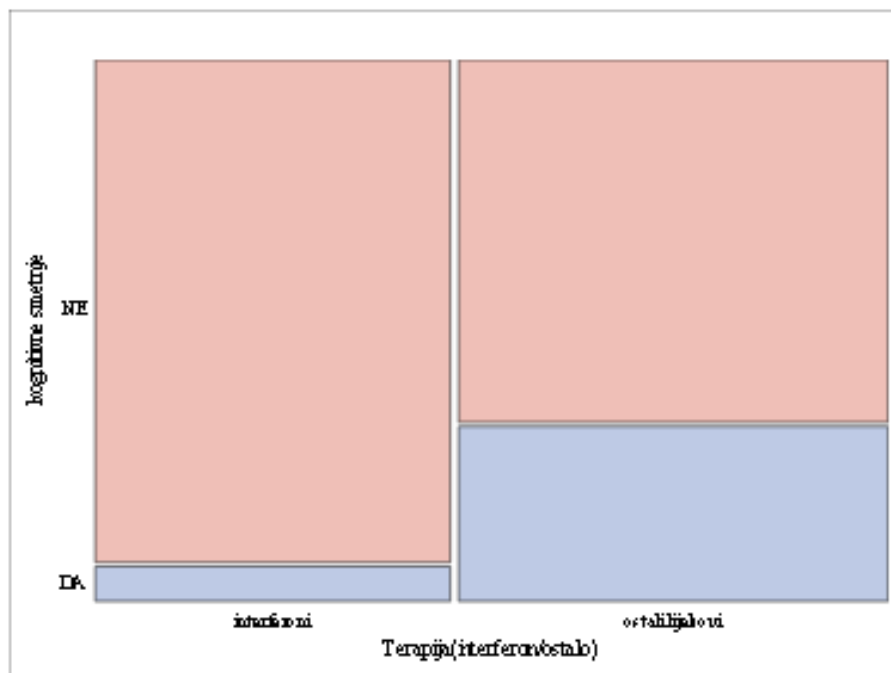
U Tablici 16 i 17 te na Slici 10 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu i terapije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa veza je statistički značajna ($p = 0,0002$).

Tablica 16. Kontingencijska tablica – pojava kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Kognitivne smetnje	Terapija		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
NE			
Frekvencija	57	50	107
Postotak	93,44	67,57	79,26
DA			
Frekvencija	4	24	28
Postotak	6,56	32,43	20,74
Ukupno			
Frekvencija	61	74	135
Postotak	45,19	54,81	100,00

Tablica 17. Rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa – pojava kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	13,61	0,0002



Slika 10. Mozaik dijagram – pojava kognitivnih smetnji u sklopu post-COVID sindroma u odnosu na terapiju (interferoni / ostali lijekovi)

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p = 0,0008$), Tablica 18.

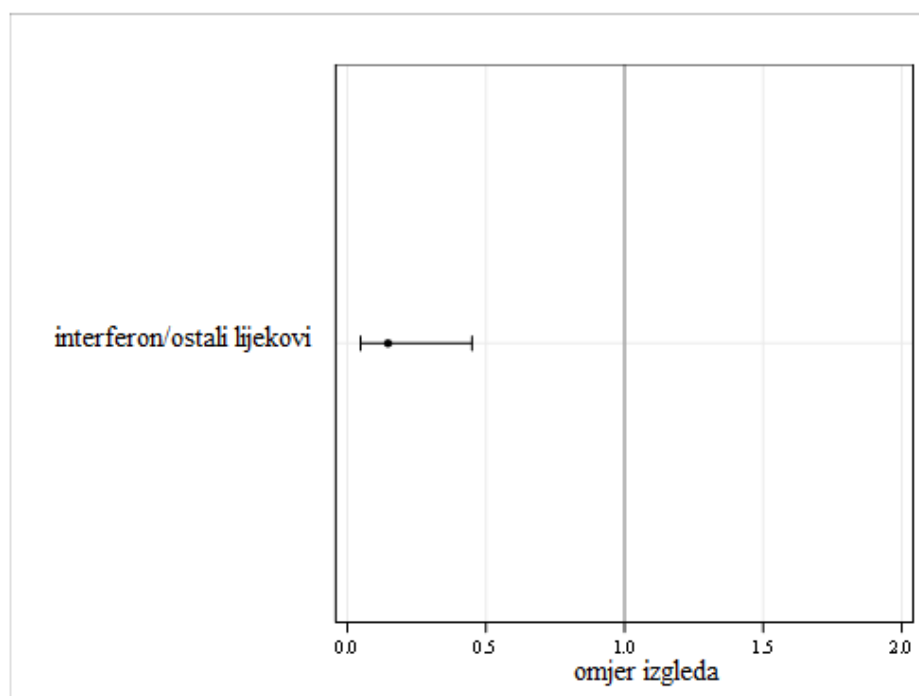
Tablica 18. Rezultati logističke regresije – Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta terapije interferonima na pojavu kognitivnih smetnji u sklopu post-COVID sindroma

Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. kvadrat	Hi-p-vrijednost
Interferon	1	11,23	0,0008

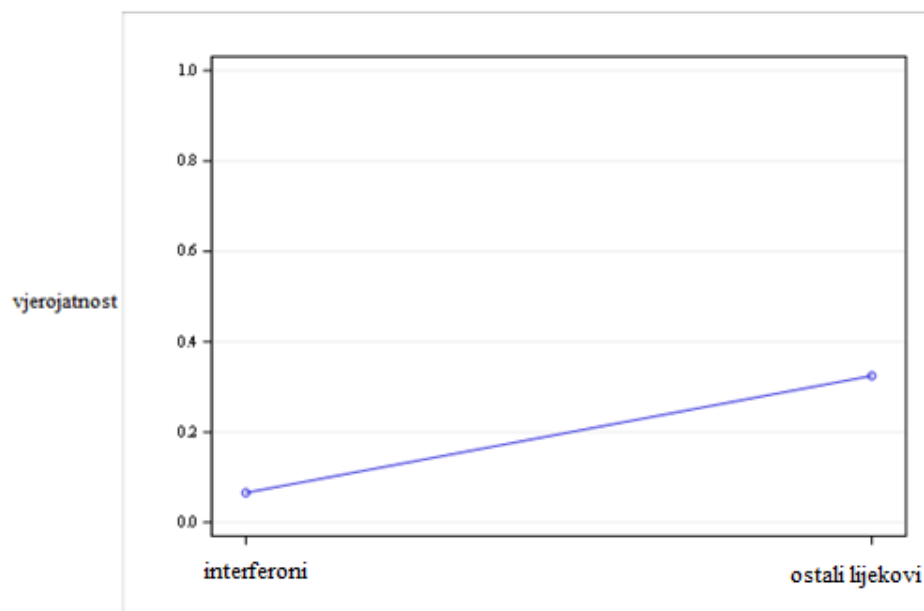
Procjena omjera izgleda za kognitivne smetnje u post-COVID sindromu kod interferona u odnosu na ostalu terapiju prikazana je u Tablici 19 te na Slici 11 i 12.

Tablica 19. Rezultati logističke regresije – procjena omjera izgleda

Procjena omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
		Interferon / ostali lijekovi	0,14



Slika 11. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na kognitivne smetnje u post-COVID sindromu (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 12. Grafikon efekata - predviđena vjerojatnost za kognitivne smetnje u post-COVID sindromu po terapijama (interferoni / ostala terapija)

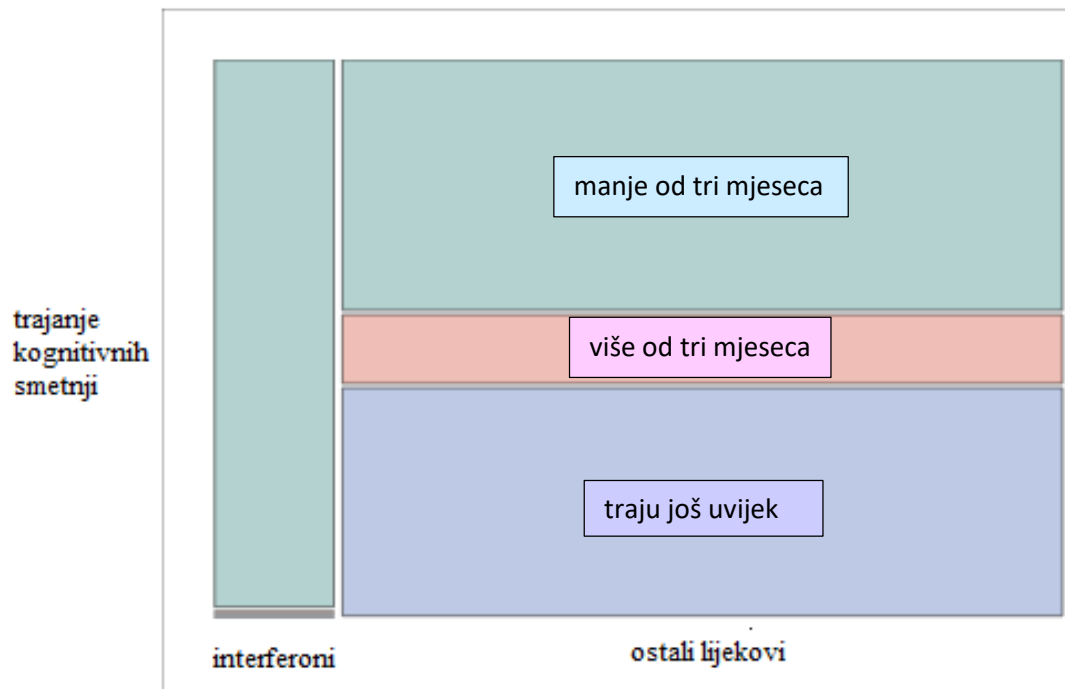
U Tablici 20 i 21 te na Slici 13 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Fisherovog testa za testiranje asocijacije između trajanja kognitivnih smetnji i terapije. Asocijacija nije statistički značajna ($p = 0,2063$).

Tablica 20. Kontingencijska tablica - trajanje kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Trajanje kognitivnih smetnji	Terapija (interferon/ostalo)		
Frekvencija		Ostali	
Postotak	Interferoni	lijekovi	Ukupno
Manje od 3 mj.			
Frekvencija	4	11	15
Postotak	100,00	45,83	53,57
Više od 3 mj.			
Frekvencija	0	3	3
Postotak	0,00	12,50	10,71
Traju još uvijek			
Frekvencija	0	10	10
Postotak	0,00	41,67	35,71
Ukupno			
Frekvencija	4	24	28
Postotak	14,29	85,71	100,00

Tablica 21. Rezultati Fisherovog testa – trajanje kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju

Fisherov egzaktni test	
Test statistika	0,06
p-vrijednost	0,2063



Slika 13. Mozaik dijagram trajanja kognitivnih smetnji u post-COVID sindromu uz interferon i ostalu terapiju

4.1.4.2. Javljanje i trajanje umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

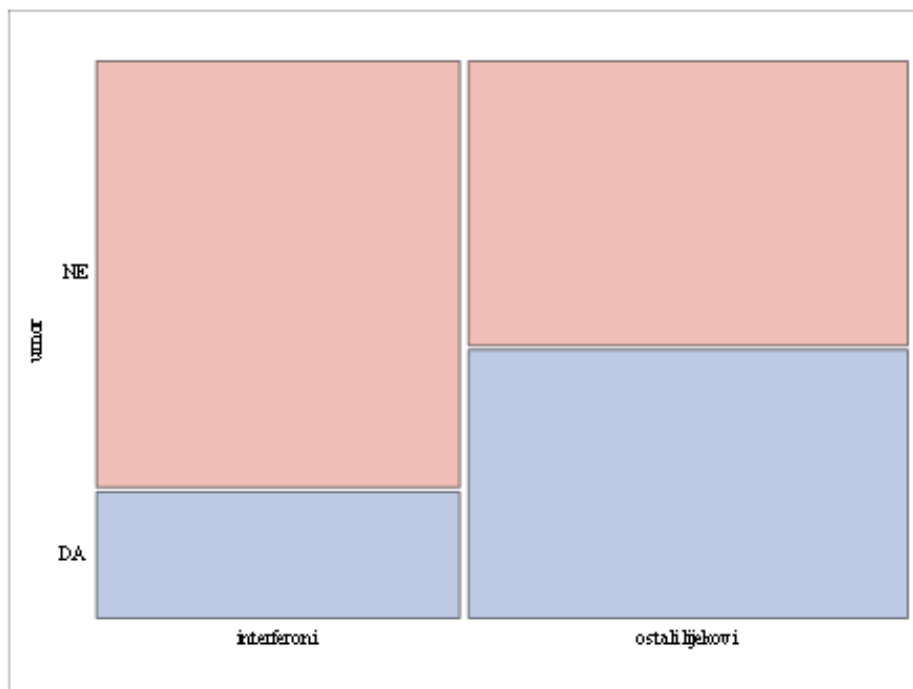
U Tablici 22 i 23 te na Slici 14 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između umora u post-COVID sindromu i terapije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa veza je statistički značajna ($p < 0,0021$).

Tablica 22. Kontingencijska tablica – pojava umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Umor	Terapija (interferon/ostalo)		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
NE			
Frekvencija	47	38	85
Postotak	77,05	51,35	62,96
DA			
Frekvencija	14	36	50
Postotak	22,95	48,65	37,04
Ukupno			
Frekvencija	61	74	135
Postotak	45,19	54,81	100,00

Tablica 23. Rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa – pojava umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	9,46	0,0021



Slika 14. Mozaik dijagram pojave umora u post-COVID sindromu uz interferon i ostalu terapiju

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p = 0,0025$), Tablica 24.

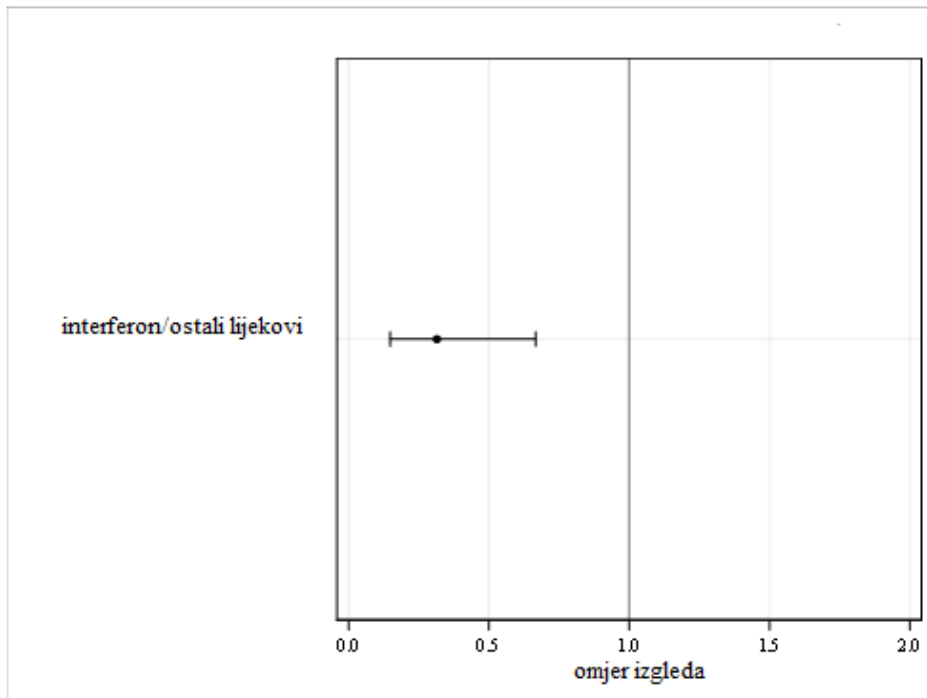
Procjena omjera izgleda za umor u post-COVID sindromu kod interferona u odnosu na ostale terapije prikazana je u Tablici 25 te na Slici 15 i 16.

Tablica 24. Rezultati logističke regresije – Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta terapije interferonima na pojavu umora u sklopu post-COVID sindroma

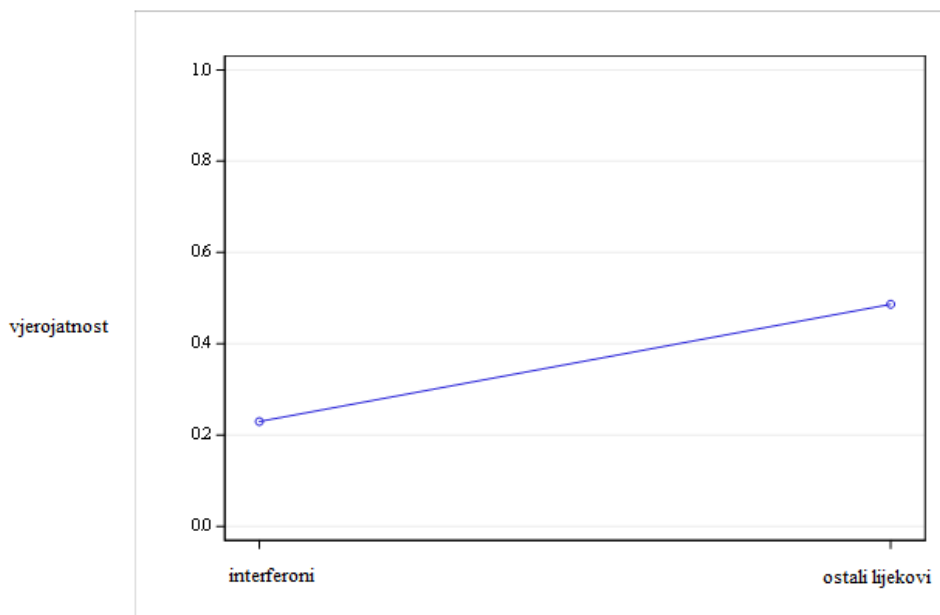
Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. kvadrat	Hi-p-vrijednost
Interferon	1	9,11	0,0025

Tablica 25. Rezultati logističke regresije – procjena omjera izgleda

Procjena omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
Interferoni / ostali lijekovi	0,31	0,14	0,66



Slika 15. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na umor u post-COVID sindromu (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 16. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za umor u post-COVID sindromu po terapijama (interferoni / ostala terapija)

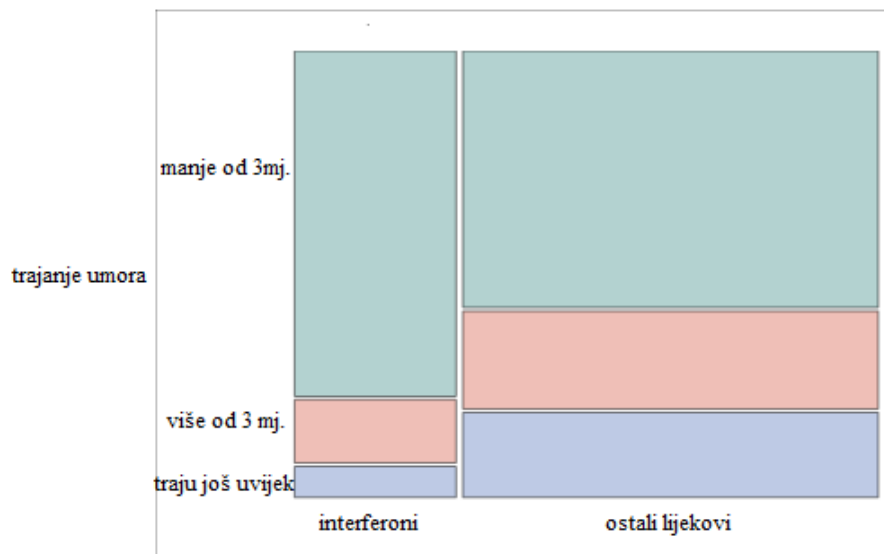
U Tablici 26 i 27 te na Slici 17 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Fisherovog testa za testiranje asocijacije između trajanja umora i terapije. Asocijacija nije statistički značajna ($p = 0,4799$).

Tablica 26. Kontingencijska tablica – trajanje umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Trajanje umora	Terapija (interferon/ostalo)		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
Manje od 3 mj.			
Frekvencija	11	21	32
Postotak	78,57	58,33	64,00
Više od 3 mj.			
Frekvencija	2	8	10
Postotak	14,29	22,22	20,00
Traju još uvijek			
Frekvencija	1	7	8
Postotak	7,14	19,44	16,00
Ukupno			
Frekvencija	14	36	50
Postotak	28,00	72,00	100,00

Tablica 27. Rezultati Fisherovog testa – trajanje umora u post-COVID sindromu u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Fisherov egzaktni test	
Test statistika	0,04
p-vrijednost	0,4799



Slika 17. Mozaik dijagram trajanja umora u post-COVID sindromu uz interferon i ostalu terapiju

4.2. Primarni cilj

Primarni cilj bio je utvrditi imaju li bolesnici s multiplom sklerozom liječeni interferonom veću vjerojatnost poremećaja okusa u COVID-19 infekciji od bolesnika s multiplom sklerozom liječenih drugim specifičnim terapijama.

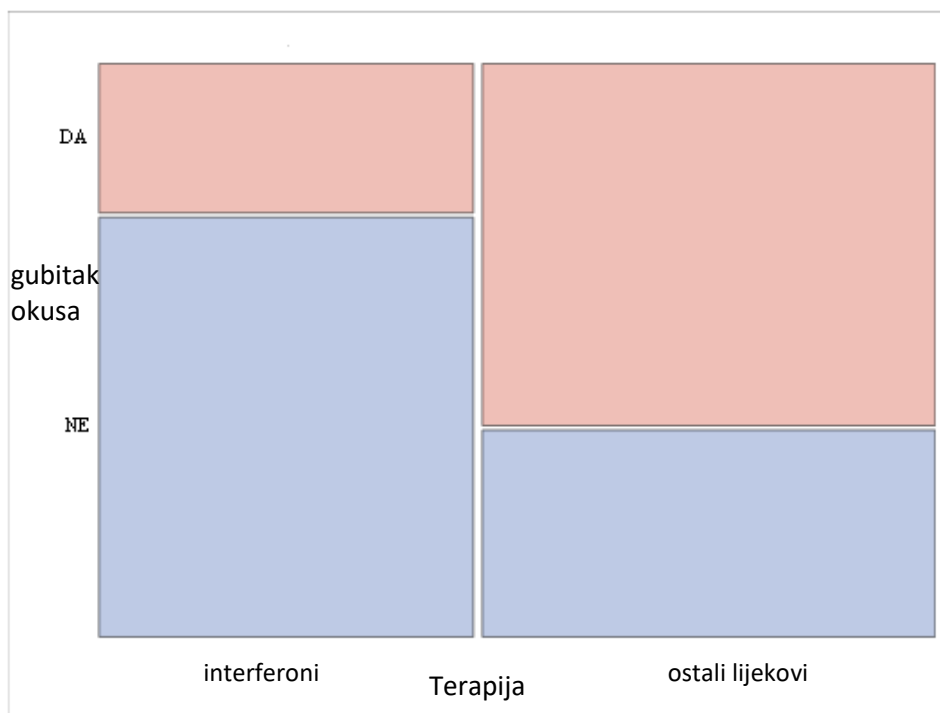
U Tablici 28 i 29 te na Slici 18 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između gubitka okusa u COVID-19 infekciji i terapije. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat (χ^2) testa, veza je statistički značajna ($p < 0,0001$).

Tablica 28. Kontingencijska tablica – pojava poremećaja okusa u COVID-19 infekciji u odnosu na terapiju

Gubitak okusa	Terapija (interferon/ostalo)		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
DA			
Frekvencija	16	47	63
Postotak	26,23	63,51	46,67
NE			
Frekvencija	45	27	72
Postotak	73,77	36,49	53,33
Ukupno			
Frekvencija	61	74	135
Postotak	45,19	54,81	100,00

Tablica 29. Rezultati Hi-kvadrat testa – pojava poremećaja okusa u COVID-19 infekciji u odnosu na terapiju

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	18,67	< 0,0001



Slika 18. Mozaik dijagram gubitka okusa u COVID-19 infekciji u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p < 0,0001$), Tablica 30.

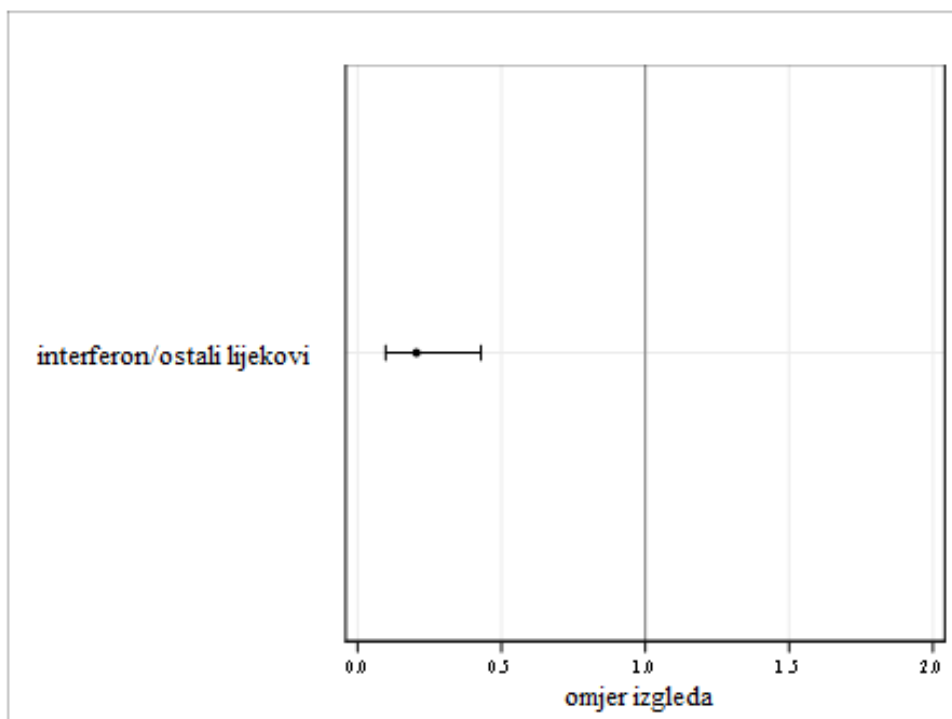
Tablica 30. Rezultati logističke regresije – Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta terapije interferonima na pojavu gubitka okusa u COVID-19 infekciji

Tip 3 (analiza efekta)			
Efekt	St. sl.	Wald. kvadrat	Hi-p-vrijednost
Interferon	1	17,63	< 0,0001

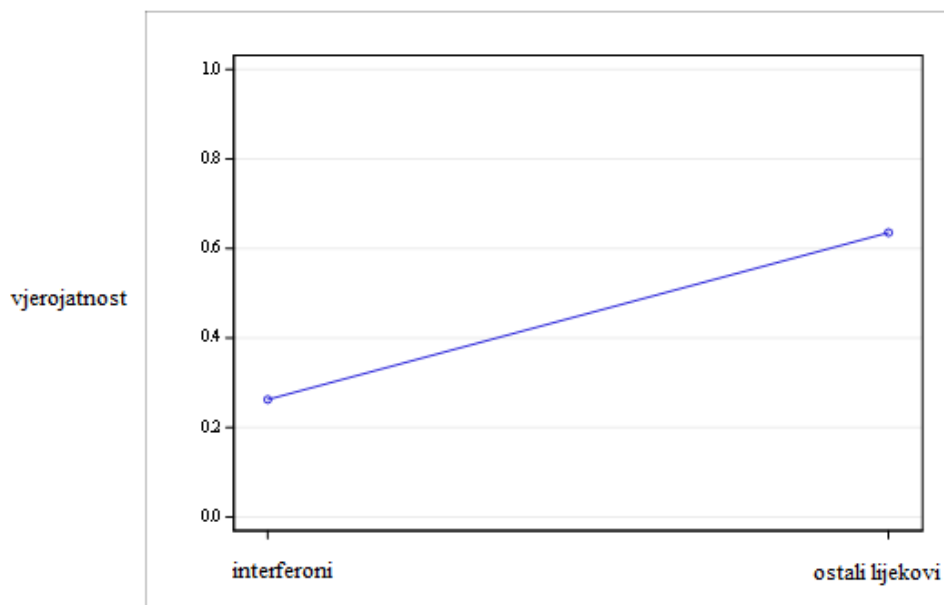
Procjena omjera izgleda za poremećaj okusa kod osoba na interferonu u odnosu na ostale lijekove prikazana je u Tablici 31 te na Slici 19 i 20.

Tablica 31. Rezultati logističke regresije – procjena omjera izgleda

Procjena omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
		Interferoni / ostali lijekovi	0,20



Slika 19. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na pojavu poremećaja okusa u COVID-19 infekciji (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 20. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za poremećaj okusa u COVID-19 infekciji po terapijama (interferoni / ostala terapija)

4.3. Sekundarni ciljevi

4.3.1. Utjecaj spola na vjerojatnost pojave poremećaja okusa kao komplikacije COVID-19 infekcije kod bolesnika s multiplom sklerozom

Iako je iz kontingencijske tablice vidljivo da je poremećaj okusa kod žena identificiran u 51,09 % slučajeva, a kod muškaraca u 37,21 % (Tablica 32), veza između poremećaja okusa i spola nije se pokazala statistički značajnom na osnovu Hi-kvadrat testa ($p = 0,1321$), Tablica 33.

Tablica 32. Kontingencijska tablica - pojava poremećaja okusa u COVID-19 infekciji u odnosu na spol

Gubitak okusa	Spol		
	Muškarci	Žene	Ukupno
DA			
Frekvencija	16	47	63
Postotak	37,21	51,09	46,67
NE			
Frekvencija	27	45	72
Postotak	62,79	48,91	53,33
Ukupno			
Frekvencija	43	92	135
Postotak	31,85	68,15	100,00

Tablica 33. Rezultati Hi-kvadrat testa – pojava poremećaja okusa u COVID-19 infekciji u odnosu na spol

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	2,26	0,1321

4.3.2. Rizik bolesnika s multiplom sklerozom liječenih interferonom i cijepljenih protiv SARS-CoV-2 virusa za COVID-19 infekciju u odnosu na bolesnike s multiplom sklerozom liječene drugim specifičnim terapijama za multiplu sklerozu i cijepljene protiv SARS-CoV-2 virusa

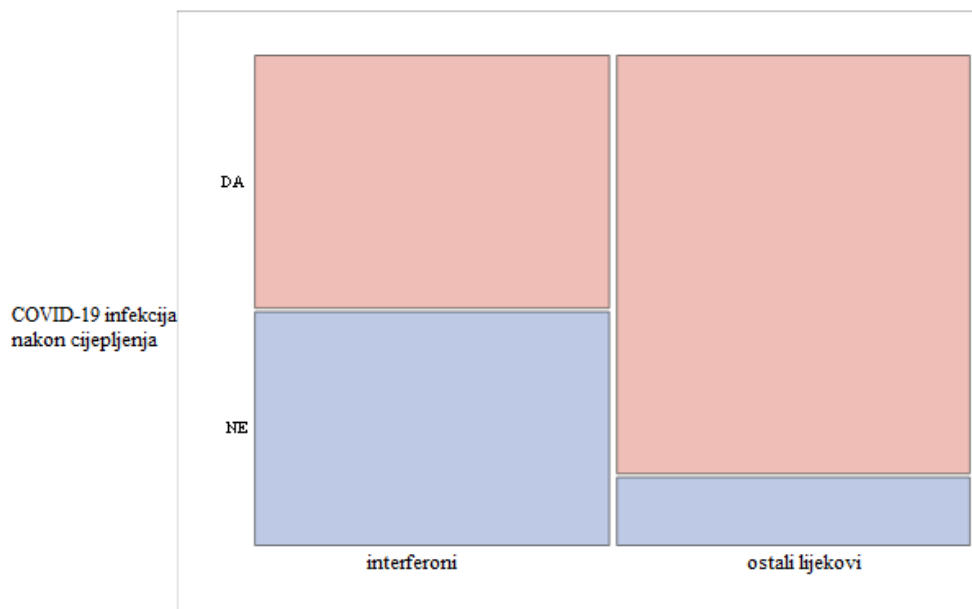
U Tablici 34 i 35 te na Slici 21 prikazana je bivarijatna analiza te rezultati Hi-kvadrat (χ^2) testa za testiranje asocijacije između COVID-19 infekcije i cijepljenja. Asocijacija između terapije i infekcije nakon cijepljenja statistički je značajna ($p = 0,0002$).

Tablica 34. Kontingencijska tablica – pojava COVID-19 infekcije nakon cijepljenja u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

COVID-19 infekcija nakon cijepljenja	Terapija (interferon/ostalo)		
	Interferoni	Ostali lijekovi	Ukupno
DA			
Frekvencija	26	43	69
Postotak	52,00	86,00	69,00
NE			
Frekvencija	24	7	31
Postotak	48,00	14,00	31,00
Ukupno			
Frekvencija	50	50	100
Postotak	50,00	50,00	100,00

Tablica 35. Rezultati Hi-kvadrat testa – pojava COVID-19 infekcije nakon cijepljenja u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	13,51	0,0002



Slika 21. Mozaik dijagram pojave COVID-19 infekcije nakon cijepljenja u odnosu na terapiju (interferon / ostala terapija)

Dodatno, proveden je model logističke regresije u kojem se efekt terapije pokazao značajnim na razini 0,05 ($p = 0,0005$), Tablica 36.

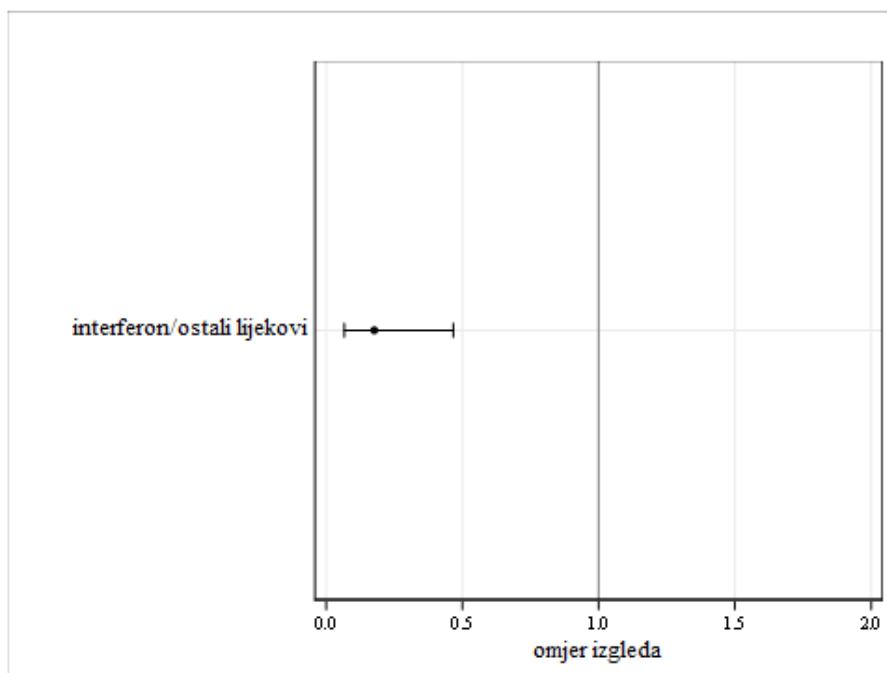
Tablica 36. Rezultati logističke regresije – Waldov test tipa III za testiranje značajnosti efekta terapije interferonima na pojavu COVID-19 infekcije nakon cijepljenja

Tip 3 (analiza efekata)			
Efekt	St. sl.	Wald. kvadrat	Hi-p-vrijednost
Interferon	1	12,22	0,0005

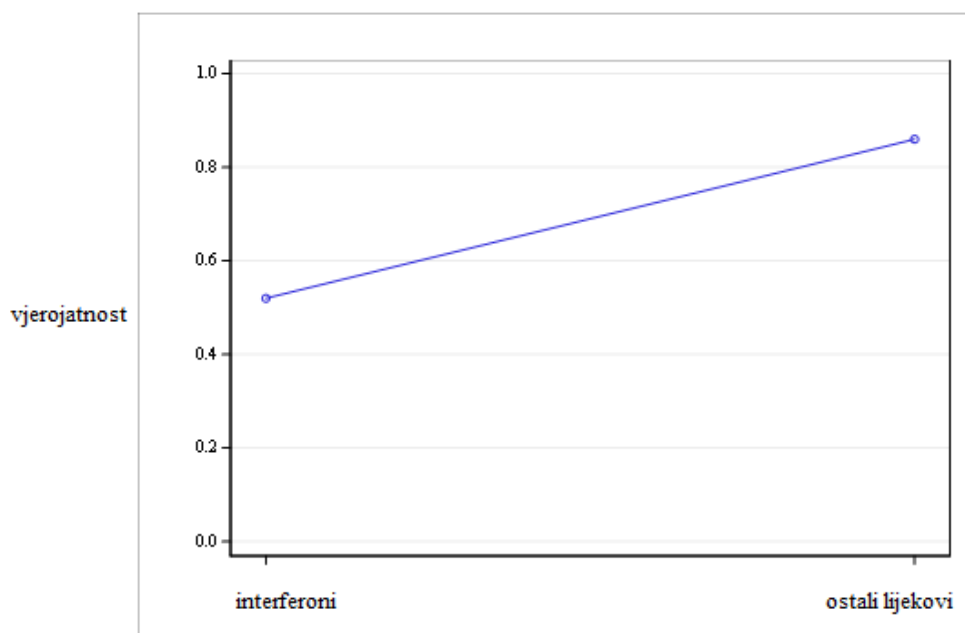
Procjena omjera izgleda za COVID-19 infekciju nakon cijepljenja kod interferona u odnosu na ostalu terapiju prikazana je u Tablici 37 te na Slici 22 i 23.

Tablica 37. Rezultati logističke regresije – procjena omjera izgleda

Procjena omjera izgleda			
Efekt	Procjena	95 %-tni Waldovi intervali pouzdanosti	
Interferoni / ostali lijekovi	0,17	0,06	0,46



Slika 22. Grafički prikaz omjera izgleda i Waldovih intervala pouzdanosti govori u prilog značajnosti efekta interferona na pojavu COVID-19 infekcije nakon cijepljenja (efekt ne obuhvaća vrijednost 1 te je značajan)



Slika 23. Grafikon efekata – predviđena vjerojatnost za COVID-19 infekciju nakon cijepljenja po terapijama (interferoni / ostala terapija)

Tablica 38. Kontingencijska tablica – pojava COVID-19 infekcije nakon cijepljenja u odnosu na terapiju (anti-CD20 / ostala terapija)

Broj COVID-19 infekcija nakon cijepljenja	ofatumumab, okrelizumab / ostale terapije		
Frekvencija	Ofatumumab,		
Postotak	Okrelizumab	Ostali	Ukupno
1			
Frekvencija	12	38	50
Postotak	60,00	77,55	72,46
2			
Frekvencija	8	11	19
Postotak	40,00	22,45	27,54
Ukupno			
Frekvencija	20	49	69
Postotak	28,99	71,01	100,00

Tablica 39. Rezultati Hi-kvadrat testa - pojava COVID-19 infekcije nakon cijepljenja u odnosu na terapiju (anti-CD20 / ostala terapija)

Statistika	St. sl.	Test stat.	p-vrijednost
Hi-kvadrat	1	2,19	0,1387

5. RASPRAVA

Urođena i stečena imunost važne su za sprečavanje COVID-19 infekcije, kao i kliničke ishode COVID-19 infekcije. Važnu ulogu u urođenoj imunosti imaju interferoni tip I ($-\alpha$, $-\beta$, $-\delta$, $-\epsilon$, $-\zeta$, $-\kappa$, $-\tau$, $-\omega$) koji sprečavaju replikaciju virusa u zaraženim i nezaraženim stanicama te potiču eliminaciju virusa u zaraženim stanicama putem fagocitoze makrofaga i apoptoze prirodnih stanica ubojica (NK), dok su glavni nosilac stečenog imunološkog odgovora na virusnu infekciju CD8+ T-stanice (132). Nedostatna aktivacija endogenih interferona tip I uslijed imunosupresivnog djelovanja lijekova u kroničnim autoimunim bolestima, kod starijih osoba, osoba muškog spola, pretilih osoba, trudnica i osoba s kroničnim bolestima koje podržavaju kroničnu upalu u organizmu jedan je od patofizioloških mehanizama u COVID-19 infekciji s teškom kliničkom slikom (134). Težoj kliničkoj slici pridonosi i prekomjerna aktivacija imunološkog sustava, ekspresija proupalnih kemokina i citokina, uključujući interleukin-1 beta, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-10, faktor tumorske nekroze alfa i drugi, ali i aktivno djelovanje samog SARS-CoV-2 virusa u smislu blokiranja produkcije interferona i reduciranja efektivnog stečenog imunološkog odgovora aktivacijom urođenog imunološkog odgovora putem renin-angiotenzin i kinin-kalikrein signalizacijskih puteva (135,136). Osim u obrani od COVID-19 infekcije i težini kliničke slike, interferoni imaju ulogu i u patofiziologiji poremećaja okusa u COVID-19 infekciji kojem, uz direktan citotoksičan učinak virusa na stanice u okusnim pupoljcima i sekundarni učinak upale posredovane citokinima, pridonose posredujući staničnu apoptozu i sprečavanje regeneracije matičnih stanica okusnih pupoljaka (137). Prema dosadašnjim spoznajama, IFN-I ima ulogu i u nastanku post-COVID sindroma – zabilježene su perzistentne povišene vrijednosti IFN-I kod pacijenata s post-COVID sindromom što govori u prilog sporoj i nepotpunoj rezoluciji upalnog procesa, moguće zbog početnog smanjenog odgovora IFN-I (138). U skladu s time su spoznaje da rano liječenje IFN- β djeluje protektivno na virusnu replikaciju, dok kasno liječenje promovira upalu, a isto se tako kasni IFN-I odgovor manifestira promocijom upale, oštećenjem tkiva i smanjenom kontrolom virusa (139).

S obzirom na višestruku ulogu interferona u imunološkom odgovoru, patofiziologiji COVID-19 infekcije, poremećaju okusa u sklopu COVID-19 infekcije, nastanku post-COVID sindroma, potencijalu liječenja COVID-19 infekcije te njegovu dvojaku, terapijsku i imunološku ulogu kod bolesnika s multiplom sklerozom, proveli smo istraživanje u kojem smo usporedili

razlike međudjelovanja interferona i drugih terapijskih opcija za multiplu sklerozu na kliničke ishode COVID-19 infekcije.

Analizirali smo podatke ukupno 100 punoljetnih bolesnika s multiplom sklerozom, od čega 68 % žena i 32 % muškaraca, sa srednjom dobi 44,17, SD \pm 10.81 godina, 70 % bolesnika sa srednjom stručnom spremom, 62 % bolesnika bez komorbiditeta, s medijanom EDSS 1,0 za skupinu na interferonima i 2,0 za skupinu na ostalim terapijama, 96 % bolesnika s RRMS-om te 4 % bolesnika s PPMS-om. Nije bilo bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom te nitko nije bio na terapiji alemtuzumabom. U skupini na interferonu bilo je 36 bolesnika s BMI-jem $<$ 25, a 28 na ostalim lijekovima, dok je ostatak imao BMI \geq 25. Ukupno su imali 135 COVID-19 infekcija (Tablica 2). Većina bolesnika cijepljena je mRNA cjepivom: jednu dozu primilo je 13, dvije 50, tri 33, a četiri 4 bolesnika, a nuspojave su se kod 1. doze cjepiva koju je primilo 100 bolesnika pojavile u 11 % slučajeva, a kod 2. doze koju je primilo ukupno 87 pacijenata u 12,64 %. Nuspojave su uglavnom bile blage, u vidu sindroma nalik gripi, umora i bolova u ruci, slično kao i u rezultatima Lotana i sur. na bolesnicima tercijarnog centra za MS (140).

Povezanost specifične terapije za multiplu sklerozu i ishoda COVID-19 infekcije u centru su istraživanja od početka COVID-19 pandemije, s još uvijek oprečnim rezultatima, iako rezultati meta analiza i sistematskih pregleda literature govore u prilog teže kliničke slike uz anti-CD 20 terapiju i mogući protektivan učinak interferona na kliničku sliku COVID-19 infekcije. Klinička slika COVID-19 infekcije kod bolesnika s MS-om analizirana je u sistematskom pregledu Barzegara i suradnika koji je obuhvatio podatke 87 istraživanja sa ukupno 4 310 ispitanika iz 16 država, objavljenih u periodu od prosinca 2019. g. do prosinca 2020. g. (141). Podaci su pokazali da su glavna obilježja COVID-19 infekcije u bolesnika s MS-om vrućica (68,8 %), kašalj (63,9 %), slabost (51,2 %), kratkoća daha (39,5 %), glavobolja (34,4 %) i gastrointestinalne komplikacije (16,4 %) (141). Anosmija i ageuzija prijavljene su kod 16,2 % i 19,6 % bolesnika. Asimptomatska infekcija bila je prisutna kod 5,3 % bolesnika, a udio hospitaliziranih bolesnika bio je 20,7 %, s najviše zastupljenim bolesnicima na anti-CD20 terapiji (rituximab, okrelizumab; 29,2 %), a najmanje na interferonu (11,0 %) i natalizumabu (10,1 %) (141).

Podaci dobiveni ispitivanjem bolesnika iz Covisept registra veću šansu za hospitalizaciju pripisuju starijim bolesnicima s progresivnim tijekom bolesti i većom onesposobljenosti koji su ujedno češće bili muškog spola, s prisutnim komorbiditetima i debljinom, dok je analizom podataka Loonstra i suradnika o MS bolesnicima iz danskog registra oko 3 % bolesnika umrlo, s najvišom stopom smrtnosti uz anti-CD20 terapiju (2,5 %), potom interferon (1,7 %) te najmanjom uz glatiramer acetat (0,8 %) i fingolimod (0,5 %) (142,143). U prilog povezanosti anti-CD 20 terapije i prethodno nabrojanih rizičnih čimbenika za tešku kliničku sliku COVID-19 infekcije govori i velika analiza seta podataka Simpson-Yap i suradnika na 5648 bolesnika s MS-om iz 27 država, kao i rezultati Iafaldana i suradnika na bolesnicima iz talijanskog MS registra te Saltera i suradnika na bolesnicima sjevernoameričkog MS registra (144-146). Protektivno djelovanje interferona na težinu kliničke slike potvrđuju rezultati velike meta-analize Covisept grupe na zajedničkoj talijanskoj i francuskoj kohorti od 1 066 i 721 bolesnika s MS-om koji su pokazali značajno veću vjerojatnost teže kliničke slike uz anti-CD20 terapiju, a značajno manju uz interferon (147). Slično su potvrdili Liu i suradnici sistematskim pregledom literature i meta-analizom istraživanja objavljenih do studenog 2022. g. (148). Van Kempen i suradnici na nizozemskoj su kohorti od 546 bolesnika s MS-om ustanovili da je udio onih s asptomatskom COVID-19 infekcijom bio 14 % (149).

Iako postoji velika skupina dokaza koja govori u prilog povezanosti težine kliničke slike s anti-CD20 terapijom, takvu povezanost nije utvrdila skupina Arrambide i drugih španjolskih autora analizom podataka 326 bolesnika s MS-om iz španjolskog nacionalnog registra (150). Također, Inojosa i suradnici pratili su njemačke bolesnike s MS-om od početka pandemije do svibnja 2022. g. Od 628 bolesnika koji su imali COVID-19 infekciju, asimptomatska infekcija potvrđena je u 6,4 % bolesnika, a ujedno nisu pronađene značajne razlike povezanosti težine kliničke slike s dobi, komorbiditetima, onesposobljenošću, tijekom multiple skleroze, specifičnom terapijom za MS ili cijepljenim statusom, dok su infekcije bile češće kod mlađih žena, bolesnika s manjim stupnjem onesposobljenosti, s RRMS-om i koji nisu bili cijepljeni (151). Razlika njemačkih rezultata u odnosu na druga istraživanja protumačena je većom participacijom u socijalnom i profesionalnom životu i moguće manjim intenzitetom preventivnih mjera te time većim rizikom infekcije. Simpson-Yap i suradnici 2022. g. objavili su rezultate analize utjecaja interferona i ostalih terapija za MS na težinu kliničke slike na velikoj kohorti od 5 568 bolesnika s MS-om i COVID-19

infekcijom u kojoj se nije pokazalo da postoji razlika stope hospitalizacije, liječenja u intenzivnoj jedinici i rizika smrtnosti za bolesnike liječene interferonom u odnosu na drugu terapiju, iako su bolesnici na interferonu bili nešto stariji i s dijagnozom progresivnog MS-a, što su sve čimbenici rizika za lošiji ishod COVID-19 infekcije (152).

Rezultati našeg istraživanja o pojavi asimptomatske infekcije uz interferon, poklapaju se s istraživanjima koja ukazuju na protektivan učinak terapije interferonom na težinu kliničke slike. Od ukupno 135 infekcija, 24,59 % (15/61) bilo je asimptomatskih uz IFN, a uz ostale terapijske opcije za MS 2,7 % (2/74). Vjerojatnost za asimptomatsku COVID-19 infekciju oko 12 puta je veća uz terapiju IFN-om, nego uz ostale terapijske opcije za MS. Također, u ovom istraživanju promatrana je težina kliničke slike mjerena upalom pluća, potrebom za hospitalizacijom i primjenom kisika. Udio navedenih komplikacija uz interferon iznosio je 1,64 % (1/61), 0 %, 0 % te uz ostale terapije 2,7% (2/74) za svaku navedenu komplikaciju. Razlike nisu statistički značajne, a s obzirom na vrlo mali broj komplikacija, snaga takvog testa vrlo je niska. Moguće je da su takvi rezultati dobiveni s obzirom da su ispitanici uglavnom srednje životne dobi, većim dijelom bez komorbiditeta, s malim udjelom PPMS-a i malim udjelom bolesnika s visokim stupnjem onesposobljenosti, što je sve u suprotnosti s potvrđenim rizičnim čimbenicima za tešku kliničku sliku. Razlici također mogu pridonijeti i provedeno cijepljenje ispitanika prije infekcije te različiti periodi pandemije i sojevi virusa obuhvaćeni istraživanjima. Dodatno, u ovom istraživanju nisu se ispitivali fatalni ishodi COVID-19 infekcije.

Jedan od kliničkih ishoda COVID-19 infekcije je post-akutna sekvela SARS-CoV-2 infekcije, post-COVID-19 sindrom ili post-COVID sindrom ili sindrom dugog COVID-a koji se različito definira. Prema definiciji američkog Nacionalnog instituta zdravlja, post-COVID sindrom podrazumijeva postojanje simptoma COVID-19 infekcije 30 i više dana nakon početka COVID-19 infekcije ili nastanak novih simptoma 4 i više tjedana nakon akutne infekcije SARS-CoV-2 virusom (153). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, post-COVID sindrom podrazumijeva postojanje simptoma unutar 3 mjeseca nakon potvrđene ili vjerojatne COVID-19 infekcije, a koji traju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti drugom dijagnozom (154).

Simptomi post-COVID stanja vrlo su varijabilni i uključuju više od 200 simptoma, a najčešće kratkoću daha, bol u prsištu, kognitivnu disfunkciju, umor, povišenu tjelesnu temperaturu, kognitivne promjene, bolove, smetnje sna, glavobolju, poremećaj okusa i mirisa, smetnje u probavnom sustavu i psihičke smetnje (155,156). Prema dosadašnjim istraživanjima postoji velika varijabilnost prevalencije post-COVID stanja u općoj populaciji, od 3,3 % u jednom engleskom istraživanju, 13,9 % u američkom do 39 % u danskom (157-159). Patofiziološki mehanizmi u post-COVID sindromu nepotpuno su razjašnjeni, a oni do sada poznati uključuju imunološku disregulaciju, autoimune mehanizme, disautonomiju, disfunkciju endotela, okultnu prisutnost virusa, reaktivaciju prethodnih kroničnih virusnih infekcija i koagulopatije (160).

Post-COVID stanje kod bolesnika s multiplom sklerozom nedovoljno je istraženo i nedostaju podaci iz kontroliranih istraživanja. Jedno od većih istraživanja Patela i suradnika, u kojem se proučavalo neuropsihijatrijske simptome post-COVID sindroma na kohorti 40 690 bolesnika s MS-om iz 60 američkih medicinskih centara koji su preboljeli COVID-19, pokazalo je da je približno 2 – 11 % bolesnika razvilo neuropsihijatrijske simptome post-COVID stanja, najčešće bol (11,37 %), umor (8,81 %) i kognitivne smetnje (1,73 %) (161). Međutim, nije ispitivana povezanost post-COVID sindroma s terapijom koja modificira tijek bolesti. Bsteh i suradnici usporedili su dugoročne ishode COVID-19 infekcije nakon ≥ 6 mjeseci kod bolesnika s MS-om koji su preboljeli COVID-19 infekciju i kontrolne skupine bolesnika s MS-om koji nisu imali koronavirusnu infekciju. Nije rađena usporedba po pojedinim terapijama za multiplu sklerozu. Od 211 bolesnika koji su imali COVID-19 infekciju, 70 % oporavilo se u potpunosti unutar 3 mjeseca, 83 % nakon 6 mjeseci i 94 % nakon 12 mjeseci. Najčešći simptomi post-COVID stanja bili su umor (M3: 18,5 %, M6: 13,7 %, M12: 7,3 %), smanjen osjet mirisa (M3: 13,7 %, M6: 5,2 %, M12: 1,7 %) i smetnje disanja (M3: 7,1 %, M6: 6,6 %, M12: 2,8 %). U usporedbi s kontrolnom skupinom, simptomi su bili mnogo učestaliji nakon 3 mjeseca, blago nakon 6 mjeseci, dok nakon 12 mjeseci nije bilo razlike (162). Czarnowska i suradnici proveli su ispitivanje u 12 centara na 426 liječenih bolesnika s MS-om koji su imali potvrđenu COVID-19 infekciju. 44,84 % bolesnika prijavilo je simptome koji su trajali 4 - 12 tjedana nakon akutne infekcije, 24,41 % bolesnika imalo je simptome do 12 tjedana, a 20,42 % više od 12 tjedana. Najčešći simptomi bili su umor, smetnje koncentracije, pažnje i memorije, kognitivne smetnje i glavobolja. Nije dokazana predispozicija niti jedne od terapija za razvoj post-COVID sindroma (163). Švedska skupina

Murley i suradnika u ispitivanju na 1 030 MS bolesnika iz Švedskog registra multiple skleroze starih 20 - 50 godina koji su preboljeli COVID-19 infekciju pronašla je da se u potpunosti oporavilo 68,5 % bolesnika, 4,2 % bilo je aktualno/nedavno bolesno i 27,0 % imalo je simptome post-COVID sindroma i nakon dva mjeseca, najčešće poremećaj okusa (37,0 %), umor (20,0 %) te smetnje disanja (12,0 %). Nije pronađena povezanost terapija koje modificiraju tijek MS-a i post-COVID sindroma (164). Garjani i suradnici su na engleskoj kohorti od 599 bolesnika s MS-om iz Britanskog registra multiple skleroze pokazali da je njih najmanje 29,7 % imalo dugotrajne COVID simptome koji su trajali ≥ 4 tjedna, a 12,4 % ≥ 12 tjedana. Kao rizični čimbenici za post-COVID izdvajaju se teška onesposobljenost, ženski spol te viši stupanj anksioznosti ili depresije (165).

Oprečne rezultate pokazali su Montini i suradnici u longitudinalnom istraživanju u kojem su 18 - 24 mjeseca pratili 174 bolesnika s MS-om koji su preboljeli COVID-19 i 186 bolesnika s MS-om koji nisu preboljeli COVID-19 infekciju. Grupe su bile uparene s obzirom na stopu pogoršanja EDSS-a, broja relapsa, promjene terapije koja mijenja tijek bolesti, novim T2 lezijama na MR-u i imbibirajućim lezijama. Pokazalo se da je 22 % bolesnika koji nisu imali COVID-19 infekciju i 23 % bolesnika koji su je imali nakon 18 - 24 mjeseci praćenja imalo kognitivno pogoršanje te je zaključak tog istraživanja da COVID-19 ne utječe na kognitivno pogoršanje u MS-u (166).

U našem istraživanju, od ukupno 135 infekcija, post-COVID sindrom identificiran je u 24,59 % slučajeva (15/61) uz terapiju interferonima te u 60,81 % slučajeva (45/74) uz ostale terapije za MS. Vjerojatnost za post-COVID sindrom uz terapiju interferonima 79 % je manja nego kod bolesnika liječenih ostalim terapijama. Promatrano zasebno, po skupinama lijekova, kod bolesnika na I. liniji bez interferona odnosno kod bolesnika na II. liniji, post-COVID sindrom identificiran je u 62,96 % slučajeva (17/27) odnosno 59,57 % (28/47)) slučajeva. Vjerojatnost za post-COVID sindrom uz terapiju I. linijom bez interferona odnosno II. linijom je oko 5 puta odnosno 4,5 puta veća nego što je to uz terapiju interferonom. Šanse za pojavu post-COVID sindroma ne razlikuju se uz terapiju I. linije bez interferona ili II. liniju terapije.

Podaci o pojavnosti post-COVID sindroma kod MS bolesnika iz našeg istraživanja slični su podacima ranije prikazanih istraživanja. Međutim, podaci iz literature o utjecaju pojedine terapije za MS na post-COVID sindrom nedostaju. U našem istraživanju ispostavilo se da bolesnici

na interferonu imaju statistički značajno manju vjerojatnost za pojavu post-COVID sindroma u odnosu na ostale terapije. Dio te razlike mogao bi se objasniti i velikim vremenskim okvirom u kojem su prikupljeni podaci o COVID-19 infekcijama u našem istraživanju (od početka pandemije do travnja 2024. g.) te s više infekcija i post-COVID smetnji kod istih bolesnika. Ipak, rezultati ukazuju i na mogući protektivan učinak interferona na pojavu post-COVID sindroma.

Gledano po pojedinim simptomima post-COVID sindroma, kognitivnim smetnjama i umoru, u našem istraživanju kognitivne smetnje javile su se u 6,56 % (4/61) slučajeva uz interferon te 32,43 % (24/74) uz ostale terapije, što je statistički značajna razlika ($p = 0,0008$) te se može zaključiti da je šansa za tu komplikaciju uz terapiju interferonom 85 % manja nego uz ostale terapijske opcije za MS. Nije se pokazala statistički značajnom veza trajanja kognitivnih smetnji i terapije. Umor je također bio statistički značajno ($p = 0,0025$) manje prisutan u post-COVID sindromu uz terapiju interferonom (22,95 %) nego uz ostale terapije (48,65 %). Vjerojatnost umora kao simptoma post-COVID sindroma oko 69 % je manja uz interferon nego uz ostale terapije. Veza trajanja umora i terapije nije se pokazala statistički značajnom. Podaci govore u prilog mogućeg protektivnog učinka interferona na pojavu kognitivnih smetnji i umora u post-COVID sindromu.

Primarni cilj istraživanja bio je istražiti postoji li razlika pojave poremećaja okusa u sklopu COVID-19 infekcije uz interferon u odnosu na ostale terapije koje modificiraju tijekom multiple skleroze.

Patofiziologija okusne disfunkcije u COVID-19 infekciji je kompleksna, posredovana visokim sadržajem COVID-19 receptora u okusnim pupoljcima, osjetljivošću receptornih stanica za okus na upalu posredovanu citokinima, djelovanjem interferona i proupalnih citokina koji potiču staničnu apoptozu te dodatno invazijom koronavirusa u središnji živčani sustav kroz olfaktorni bulbus. Ostali faktori koji pridonose poremećaju okusa su deficijencija cinka, genetska predispozicija, sijalična kiselina i neurotransmiteri (167).

Različiti su podaci o pojavi smetnji okusa u općoj populaciji ovisno o istraživanjima, fazama COVID-19 pandemije i sojevima SARS-CoV-2 virusa, generalno sa smanjenom pojavnošću od pojave omicron varijante virusa (168). Izvučena prevalencija poremećaja okusa u COVID-19 infekciji u sistematskom pregledu i meta-analizi na 145 721 ispitaniku opće populacije iznosila je 21 %, a nešto više, 48,01 % prema rezultatima meta-analize provedene na 51 istraživanju

iz različitih dijelova svijeta koje je uključilo 29 349 ispitanika (169). Kod ispitanika iz Europe poremećaj okusa detektiran je u 55,2 % slučajeva, u Sjevernoj Americi u 61,0 %, Aziji 27,1 %, Južnoj Americi 29,5 % i 25 % u Australiji (170).

U subpopulaciji bolesnika s multiplom sklerozom podaci su raznoliki te su to uglavnom izvještaji o pojavnosti smetnji okusa bez analiziranja veze između smetnji okusa i pojedine terapije za multiplu sklerozu. Parrotta i suradnici u Americi su na početku COVID-19 pandemije na uzorku od 76 MS bolesnika zabilježili poremećaj okusa u 19,7 % slučajeva tijekom COVID-19 infekcije, dok su Ghadiri i suradnici u iranskom istraživanju na 397 bolesnika s MS-om koji su preboljeli COVID infekciju te su liječeni različitim terapijama poremećaj okusa zabilježili kod 47 % ispitanika, no nije analizirana povezanost s terapijom za MS (171,172). Sistematskim pregledom literature Barzegar i suradnici uključili su 4 310 bolesnika s MS-om sa suspektom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom, a analiza je pokazala postojanje poremećaja okusa kod 10,6 % bolesnika (141). Perez i suradnici kasnije su proveli kohortno istraživanje na 843 bolesnika s MS-om i 1 686 kontrola iz američkog nacionalnog zdravstvenog elektronskog registra te su izvijestili o svega 0,9 % poremećaja okusa kod MS bolesnika tijekom COVID-19 infekcije (173). Diskrepanca u pojavnosti poremećaja okusa vidljiva je i iz poljskih istraživanja; u onoj Czarnowske i suradnika iz siječnja 2021. g. s 396 bolesnika s MS-om iz 28 poljskih MS centara, poremećaj okusa bio je prisutan u 12,2 %, dok je u istraživanju Krzystanek i suradnika objavljenoj u proljeće 2021. g. na 248 bolesnika s MS-om prijavljen poremećaj okusa u 54,8 % slučajeva (174,175). VanKempen i suradnici su u nizozemskom prospektivnom kohortnom istraživanju, u kojem su detektiranjem postojanja protutijela na SARS-CoV-2 virus identificirani bolesnici s MS-om koji su preboljeli COVID-19 infekciju, izvijestili o 47 % slučajeva poremećaja okusa (149). U španjolskom istraživanju koje su proveli Pilo de la Fuente i suradnici, a uključilo je 86 bolesnika s MS-om, do kraja rujna 2021. g. prijavljeno je 60,3 % bolesnika s poremećajem okusa i mirisa (176).

U našem istraživanju poremećaj okusa analizirao se u ovisnosti o primijenjenoj terapiji za MS. Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku pojave poremećaja okusa uz interferon (26,23 %) u odnosu na ostale terapije za MS (63,51 %). Rezultati ukazuju da je vjerojatnost poremećaja okusa u COVID-19 infekciji oko 80 % manja uz interferon nego uz druge terapijske opcije za MS. U našem istraživanju rezultati poremećaja okusa uz interferon sličniji su izvučenoj prevalenciji na velikom uzorku opće populacije, dok su rezultati prevalencije uz ostalu terapiju slični ranije

navedenom španjolskom i poljskom istraživanju. Interferon prema našim podacima smanjuje vjerojatnost nastanka poremećaja okusa u COVID-19 infekciji kod MS bolesnika u odnosu na druge terapije. Podaci bi se mogli objasniti mogućim prevladavanjem antivirusnog učinka interferona u odnosu na onaj koji sudjeluje u patofiziologiji poremećaja okusa. Također u MS terapiji primjenjuje se interferon beta, dok u programiranoj smrti okusnih pupoljaka sudjeluju IFN alfa i gama (177). U našem istraživanju ispitivale su se sve COVID-19 infekcije zajedno, od početka pandemije do trenutka rješavanja upitnika, što bi također moglo pridonijeti razlici u rezultatima. Jedan ispitanik prijavio je trajno zaostao poremećaj osjeta okusa za slano nakon COVID-19 infekcije, međutim, testiranjem Burhartovim testnim trakicama verificirana je uredna kvaliteta i kvantiteta svih modaliteta okusa.

Sekundarni cilj ispitivanja bio je utvrditi postoji li razlika pojavnosti poremećaja okusa po spolu kod bolesnika s MS-om, bez obzira na terapiju.

U istraživanjima na općoj populaciji oprečni su rezultati o utjecaju spola na pojavu poremećaja okusa u COVID-19 infekciji. U prilog većoj učestalosti poremećaja okusa u COVID-19 infekciji kod osoba ženskog spola govore rezultati istraživanja Galmiche i suradnika, Ludwig i suradnika, Leichen i suradnika i Giacomelli i suradnika (178-181). Za razliku od tih rezultata, Meini i suradnici su u istraživanju na 100 bolesnika izvijestili o češćem poremećaju okusa kod muškaraca, s omjerom 2:1 (182).

U ispitivanjima na MS pacijentima nije jasno proučavan utjecaj spola na poremećaj okusa u COVID-u, moguće zbog malih kohorti, ali i nejasnih podataka na općoj populaciji, koji su inkonkluzivni. U brazilskoj kohorti bolesnika s MS-om, od ukupno 94 bolesnika 73 su bile žene, a 21 muškarac te je ukupno 46 % imalo poremećaj olfaktorne/gustatorne funkcije (183).

U našem je istraživanju poremećaj okusa kod žena identificiran u 51,09 % slučajeva, a kod muškaraca u 37,21 %, no veza između poremećaja okusa i spola nije se pokazala statistički značajnom.

Sekundarni cilj istraživanja također je bio utvrditi imaju li bolesnici na interferonu u odnosu na bolesnike na ostalim terapijama za MS manji rizik za COVID-19 infekciju nakon cijepljenja.

Unatoč preboljenju COVID-19 infekcije i cijepljenju protiv SARS-CoV-2 virusa, s obzirom na mutacije samog virusa moguće su ponovne akutne COVID-19 infekcije. Važnost probojnih infekcija u skupini bolesnika s multiplom sklerozom vezana je uz djelotvornost i smisao cijepljenja, težinu COVID-19 infekcije, posljedice COVID-19 infekcije te odgađanje primjene terapije koja modificira tijek bolesti (184). Patofiziološki mehanizam probojnih infekcija nakon vakcinacije kod bolesnika na anti-CD20 terapiji leži u značajno smanjenom humoralnom odgovoru u usporedbi s bolesnicima na ostalim terapijama za MS ili neliječenim bolesnicima. Značajni T-stanični odgovor na cjepivo zabilježen je kod svih terapija osim fingolimoda koji značajno snižava razinu IFN gama u odnosu na ostale terapije za liječenje multiple skleroze. Srednjoročnim praćenjem nakon cijepljenja zabilježeno je smanjenje razine induciranih anti-SARS-CoV-2 IgG protutijela u svim podskupinama terapije za MS, a stanična imunost zadržana je iznad gornje protektivne granice u svim skupinama lijekova osim fingolimoda (185). Uz neutralizirajuća protutijela, s protektivnom ulogom protiv probojnih infekcija, važnu ulogu ima i T stanični odgovor induciran cjepivom (186).

U više istraživanja dokazana je konzistentna povezanost većeg broja probojnih infekcija nakon cijepljenja bolesnika na anti-CD20 terapiji i nekonzistentno uz fingolimod, dok isto nije dokazano uz ostalu terapiju koja modificira tijek bolesti. Podaci pokazuju da su bolesnici na anti CD-20 terapiji i moguće fingolimodu pod povećanim rizikom za ponovne infekcije. Milo i suradnici zapazili su da 5-mjesečni interval između cijepljenja i primjene okrelizumaba poboljšava humoralni odgovor, a ujedno je zabilježen i smanjeni humoralni odgovor kod bolesnika s MS-om na okrelizumabu i fingolimodu i nakon same COVID-19 infekcije (187). Točan podatak o razini protutijela koja bi bila zaštitna protiv COVID-19 infekcije još uvijek nije potpuno usuglašen. Prema talijanskom istraživanju Sormani i suradnika, pokazano je da je deseterostruki porast protutijela povezan s 43 % manjim rizikom infekcije, a također je pokazano da je razina protutijela ≤ 659 BAU/mL povezana s većim rizikom infekcije tijekom 6 mjeseci (188). Cijepljenjem se smanjio rizik hospitalizacije bolesnika s MS-om s 12,8 % prije na 3,1 % nakon cijepljenja (188). Također je verificirano da su mRNA cjepiva učinkovitija kod bolesnika s MS-om od ne-mRNA cjepiva (189). Spierer i suradnici proučavali su učinak cjepiva na 2 511 bolesnika s MS-om, od kojih je 2 123 (84,5 %) primilo dvije doze cjepiva, a koje su prema rezultatima uz cjelokupnu terapiju za MS bile protektivne. Međutim, analizom pojedinačne terapije, terapija kladribinom, okrelizumabom, modulatorom S1P receptora i natalizumabom bila je povezana s

probojnim infekcijama koje su obično bile blage (190). Slične rezultate dobili su Capuano i suradnici u istraživanju s trećom dozom mRNA cjepiva na ukupno 290 bolesnika s MS-om liječenih okrelizumabom i fingolimodom u usporedbi s natalizumabom (191). U prilog manje učinkovitom odgovoru na cjepivo govore i podaci iz prospektivnog multicentričnog opservacijskog istraživanja koje je evaluiralo razlike imunološkog odgovora nakon treće doze cjepiva kod 473 bolesnika s MS-om liječenih terapijama koje modificiraju tijek bolesti i neliječnih bolesnika (192). Svi su nakon treće doze imali povećanje razine protutijela, međutim razine protutijela kod bolesnika na okrelizumabu i rituximabu ostale su daleko ispod empirijskog protektivnog praga ustanovljenog u CovaXiMS istraživanju (>659 binding antibody units/mL), dok su bolesnici s fingolimodom bili znatno bliže tom pragu (188). Podaci su u skladu s prethodnim o probojnim infekcijama tijekom delta vala kod bolesnika s anti-CD20 terapijom i fingolimodom te omicron vala kod bolesnika s anti-CD20 terapijom (193). Razlike humornog odgovora mogle bi proizlaziti iz djelovanja lijekova koji modificiraju tijek bolesti na imunološki sustav – dok kod fingolimoda imamo vrlo nizak odgovor SARS-CoV-2 specifičnih T i B memorijskih stanica te nakon *booster* doze pospješeni humoralni odgovor, anti-CD20 lijekovi rade depleciju cirkulirajućih B-stanica što rezultira slabijim humoralnim odgovorom na cjepivo, međutim uz snažan T-stanični odgovor nakon *booster* doze, demonstrirajući njegovu važnost u zaštiti protiv teških komplikacija COVID-19 infekcije (193,194). Ipak, Koenig i suradnici pokazali su da treća doza cjepiva umjereno podiže i razinu anti-SARS-CoV-2 šiljak RBD IgG protutijela s reduciranim humoralnim imunološkim odgovorom prije revakcinacije (195). U istraživanju Tana i suradnika u Singapuru vrijeme do probojne infekcije nakon 3 cijepljenja bilo je kraće uz anti CD-20 terapiju i fingolimod u usporedbi s ostalom terapijom za MS, međutim tri doze cjepiva bile su povezane s manje infekcija nego dvije, sugerirajući da treća doza pridonosi dodatnoj zaštiti od infekcije (196). Drugi pak podaci ukazuju da interferoni, glatiramer acetat i terfilunomid ne maskiraju učinke cjepiva protiv COVID-19 te su kod njih jednaki kao i u općoj populaciji (197).

U našem istraživanju podaci govore u prilog značajnoj razlici ($p = 0,0002$) u pojavi infekcija nakon cijepljenja, ukupno 52 % bolesnika na interferonu prijavilo je infekciju nakon cijepljenja te 86 % bolesnika na ostalim terapijama. Kod bolesnika na interferonu je 82 % manji izgled za infekciju nakon cijepljenja nego kod ostalih terapija. Gledajući po skupinama lijekova, nisu pronađene statistički značajne razlike anti CD-20 terapije i ostalih terapija. Svi su bolesnici

nakon cijepljenja imali blagu kliničku sliku COVID-19 infekcije. Podaci iz našeg istraživanja podupiru tezu da cijepljenje uz terapiju interferonom smanjuje rizik COVID-19 infekcije u odnosu na ostale terapije. U našim rezultatima nije se uzeo u obzir broj primijenjenih cjepiva nakon kojeg se infekcija javila te protek vremena od cijepljenja do infekcije niti su se podaci segregirali s obzirom na varijante SARS-CoV-2 virusa, što može pridonijeti dobivenim rezultatima.

6. ZAKLJUČCI

1. Povezanost terapije interferonom i asimptomatske COVID-19 infekcije kao i povezanost terapije interferonom i nastanka post-COVID sindroma statistički je značajna. Primjena interferona značajno povećava vjerojatnost asimptomatske COVID-19 infekcije i smanjuje vjerojatnost pojave post-COVID sindroma. Povezanost trajanja kognitivnih smetnji i interferona nije se pokazala statistički značajnom. Hospitalizacija, terapija kisikom i upala pluća bili su premale pojavnosti u uzorku i premale snage testa za daljnju adekvatnu analizu.

2. Povezanost terapije interferonom i pojavnosti poremećaja okusa u COVID-19 infekciji statistički je značajna. Terapija interferonom značajno smanjuje vjerojatnost pojave poremećaja okusa u COVID-19 infekciji.

3. Povezanost spola i poremećaja okusa u COVID-19 infekciji nije se pokazala statistički značajnom.

4. Povezanost interferona i pojave COVID-19 infekcija nakon cijepljenja statistički je značajna. Primjena interferona uz cjepivo protiv SARS-CoV-2 virusa značajno smanjuje vjerojatnost COVID-19 infekcije.

Prema dobivenim rezultatima terapija interferonom smanjuje vjerojatnost pojave simptomatske COVID-19 infekcije, post-COVID sindroma i akutne COVID-19 infekcije nakon cijepljenja protiv SARS-CoV-2 virusa, čime se potvrđuje sigurnost njezine primjene kod bolesnika s multiplom sklerozom, ali i pozitivan utjecaj na ishode COVID-19 infekcije i cijepljenja.

7. LITERATURA

1. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123-36. doi:10.1177/1352458517694432
2. Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(3-4):38-40.
3. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T.* 2012;37(3):175-84.
4. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology.* 1990;40(6):971-5. doi:10.1212/wnl.40.6.971
5. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. 3rd ed. MSIF;2020. Dostupno: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J.* 2018;59(2):65-70. doi: 10.3325/cmj.2018.59.65
7. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):932-6. doi:10.1016/S1474-4422(06)70581-6
8. Poglavlje 1-3,6, Terminology and disease description, The Framing of multiple sclerosis, The palsy without a name: Suffering with paraplegia 1395-1868, The Contribution of J.M.Charcot – 1868. U: Murray TJ. *Multiple Sclerosis: The History of a Disease.* 1. Izdanje. New York: Demos Medical Publishing; 2004. 1-60,103-39. Dostupno:https://books.google.hr/books?id=b_g9Nr51T7YC&lpg=PR4&hl=hr&pg=PP1#v=onepage&q&f=false
9. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):727-39. doi:10.1016/S1474-4422(10)70094-6
10. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain.* 2013;136(Pt 9):2904-17. doi:10.1093/brain/awt220

11. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2010;5(9):e12496. doi:10.1371/journal.pone.0012496
12. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2002;3(10):940-3. doi:10.1038/ni835
13. Tracy SI, Kakalacheva K, Lünemann JD, Luzuriaga K, Middeldorp J, Thorley-Lawson DA. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. 2012;86(22):12330-40. doi:10.1128/JVI.01699-12
14. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(2):162-6. doi:10.1177/1352458512449682
15. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. 2018;7(1):59-85. doi:10.1007/s40120-017-0086-4
16. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e97. doi:10.1212/NXG.0000000000000097
17. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2016 Jun 28;13(6):e1002053. doi:10.1371/journal.pmed.1002053
18. Palacios N, Alonso A, Brønnum-Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann Epidemiol*. 2011;21(7):536-42. doi:10.1016/j.annepidem.2011.03.001
19. Napier MD, Poole C, Satten GA, Ashley-Koch A, Marrie RA, Williamson DM. Heavy metals, organic solvents, and multiple sclerosis: An exploratory look at gene-environment interactions. *Arch Environ Occup Health*. 2016;71(1):26-34. doi:10.1080/19338244.2014.937381
20. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16149. doi:10.1371/journal.pone.0016149

21. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-7. doi:10.1016/j.msard.2017.12.015
22. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol*. 2006;59(1):27-34. doi:10.1002/ana.20683
23. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
24. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353-60. doi:10.1038/ng.2770
25. Jia X, Madireddy L, Caillier S, et al. Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;84(1):51-63. doi:10.1002/ana.25263
doi:10.1002/ana.25263
26. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11. doi:10.1212/wnl.46.4.907
27. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
28. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ; International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. 2022 Feb 1;98(5):215. doi: 10.1212/WNL.0000000000011198. Corrected and republished from: *Neurology*. 2020;94(24):1088-92.
29. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61(1):14-24. doi:10.1002/ana.21079
30. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-71. doi:10.1002/ana.21867
31. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819

32. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(11):2705-12. doi:10.1093/brain/awh641
33. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1386-95. doi:10.1136/jnnp-2014-307712
34. Patani R, Balaratnam M, Vora A, Reynolds R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(3):277-87. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00805.x
35. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175-89. doi:10.1093/brain/awp070
36. Hayashi T, Morimoto C, Burks JS, Kerr C, Hauser SL. Dual-label immunocytochemistry of the active multiple sclerosis lesion: major histocompatibility complex and activation antigens. *Ann Neurol*. 1988;24(4):523-31. doi:10.1002/ana.410240408
37. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018;141(7):2066-82. doi:10.1093/brain/awy151
38. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol*. 2012;246(1-2):85-95. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.02.015
39. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):710-21. doi:10.1002/ana.24497
40. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2188-97. doi:10.1056/NEJMoal100648
41. Trapp BD, Vignos M, Dudman J, et al. Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):870-84. doi:10.1016/S1474-4422(18)30245-X

42. Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol.* 2000;157(1):267-76. doi:10.1016/S0002-9440(10)64537-3
43. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68(4):477-93. doi:10.1002/ana.22230
44. Hohlfeld R. Immunologic factors in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10 Suppl 1:S16-22. doi:10.1191/1352458504ms1026oa
45. Barbour C, Kosa P, Komori M, et al. Molecular-based diagnosis of multiple sclerosis and its progressive stage. *Ann Neurol.* 2017;82(5):795-812. doi:10.1002/ana.25083
46. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83(4):739-55. doi:10.1002/ana.25197
47. Mañé-Martínez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid in different types of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016;299:112-7. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.08.004
48. Stoessel D, Stellmann JP, Willing A, et al. Metabolomic Profiles for Primary Progressive Multiple Sclerosis Stratification and Disease Course Monitoring. *Front Hum Neurosci.* 2018 Jun 4;12:226. doi:10.3389/fnhum.2018.00226
49. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. *PLoS One.* 2017 Aug 10;12(8):e0182647. doi:10.1371/journal.pone.0182647
50. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):380-3. doi:10.7861/clinmed.2020-0292
51. 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(10):1082-91. doi:10.1136/jnnp-2012-304094
52. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2

53. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002;359(9316):1453-60. doi:10.1016/s0140-6736(02)08430-1
54. Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, et al. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS Drugs*. 2021;35(7):743-67. doi:10.1007/s40263-021-00822-z
55. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):655-61. doi:10.1212/wnl.43.4.655
56. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996 Sep;40(3):480. Corrected and republished from: *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-94. doi:10.1002/ana.410390304
57. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):987-97. doi:10.1016/S1474-4422(09)70237-6
58. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE 3rd, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):409-19. doi:10.1191/1352458505ms1209oa
59. Hu X, Cui Y, White J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):514-22. doi:10.1111/bcp.12521
60. Bhargava P, Newsome SD. An update on the evidence base for peginterferon β 1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(6):483-90. doi:10.1177/1756285616656296
61. Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer acetate treatment of multiple sclerosis: an immunological perspective. *J Immunol*. 2011;186(4):1887-90. doi:10.4049/jimmunol.1090138

62. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14. doi:10.1016/S1474-4422(08)70200-X
63. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006;12(3):309-20. doi:10.1191/135248506ms1318oa
64. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13;367(24):2362. Corrected and republished from: *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-107. doi:10.1056/NEJMoa1114287
65. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler.* 2017;23(2):253-65. doi:10.1177/1352458516649037
66. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-303. doi:10.1056/NEJMoa1014656
67. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:177-90. doi:10.2147/TCRM.S30947
68. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366(4):339-47. doi:10.1056/NEJMct1101691
69. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-15. doi:10.1056/NEJMoa0907839
70. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401. doi:10.1056/NEJMoa0909494
71. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26. doi:10.1056/NEJMoa0902533

72. Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102572. doi:10.1016/j.msard.2020.102572
73. Sadiq SA, Puccio LM, Brydon EW. JCV detection in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2010;257(6):954-8. doi:10.1007/s00415-009-5444-4
74. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-28. doi:10.1016/S0140-6736(12)61769-3
75. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. *CNS Drugs.* 2020;34(9):973-88. doi:10.1007/s40263-020-00749-x
76. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(3):323-34. doi:10.1007/s40265-022-01672-9
77. Vollmer TL, Cohen JA, Alvarez E, et al. Safety results of administering ocrelizumab per a shorter infusion protocol in patients with primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102454. doi:10.1016/j.msard.2020.102454
78. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-57. doi:10.1056/NEJMoa1917246
79. Hartung HP, Berger T, Bermel RA, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102492. doi:10.1016/j.msard.2020.102492
80. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021;89(4):780-9. doi:10.1002/ana.26028
81. Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci.* 2020;10(10):758. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/brainsci10100758

82. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017;16:41-50. doi:10.1016/j.ebiom.2017.01.042
83. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102279. doi:10.1016/j.msard.2020.102279
84. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019 Jan 7;8(1):24. doi:10.3390/cells8010024
85. Gold R, Piani-Meier D, Kappos L, et al. Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study. *J Neurol*. 2022;269(9):5093-104. doi:10.1007/s00415-022-11166-z
86. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022;28(10):1591-1605. doi:10.1177/13524585221083194
87. World Health Organisation. [Internet] Coronavirus Disease (COVID-19). [Cited 2024 May 30] Dostupno: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
88. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg*. 2020;131(1):93-6. doi:10.1213/ANE.0000000000004845
89. cov.lineages-org. [Cited 2024 May 30] Dostupno: https://cov-lineages.org/lineage_list.html
90. Worldmeter.org. [Internet] [Cited 2024 May 30] Dostupno: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/croatia/>
91. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 13;117(41):25942-3. Corrected and republished from: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):14857-63. doi:10.1073/pnas.2009637117
92. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-8. doi:10.1001/jama.2020.4621

93. Tang T., Bidon M., Jaimes J.A., Whittaker G.R., Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antivir. Res.* 2020;178:104792.
94. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Corrected and republished from: *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
95. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34. doi:10.1056/NEJMoa2020283
96. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020;587(7835):610-2. doi:10.1038/s41586-020-2818-3
97. Cdc.gov. [Internet] Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. [Cited 2024 May 30] Dostupno: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
98. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;588(7836):E6. doi:10.1038/s41586-020-2951-z
99. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.* 2020;178:104792. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104792
100. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
101. Goossens GH. The renin-angiotensin system in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Obes Facts.* 2012;5(4):611-24. doi:10.1159/000342776
102. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X. Corrected and republished from: *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

103. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570
104. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
105. Moratto D, Chiarini M, Giustini V, et al. Flow Cytometry Identifies Risk Factors and Dynamic Changes in Patients with COVID-19. *J Clin Immunol.* 2020;40(7):970-3. doi:10.1007/s10875-020-00806-6
106. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
107. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-74. doi:10.1038/nri3552
108. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-4. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010
109. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34-9. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.027
110. Kashima R, Hata A. The role of TGF- β superfamily signaling in neurological disorders. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018;50(1):106-20. doi:10.1093/abbs/gmx124
111. Benda A, Zerajic L, Ankita A, Cleary E, Park Y, Pandey S. COVID-19 Testing and Diagnostics: A Review of Commercialized Technologies for Cost, Convenience and Quality of Tests. *Sensors (Basel).* 2021 Oct 1;21(19):6581. doi:10.3390/s21196581
112. Andrews HS, Herman JD, Gandhi RT. Treatments for COVID-19. *Annu Rev Med.* 2024;75:145-57. doi:10.1146/annurev-med-052422-020316
113. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi:10.1056/NEJMoa2007764

114. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15. doi:10.1056/NEJMoa2116846
115. NIH 2023. [Internet] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines Natl. Inst. Health. [Cited 2023. May 27]. Dostupno: <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
116. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
117. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20. doi:10.1056/NEJMoa2116044
118. Uehara T. Ensitrelvir for mild-to-moderate COVID-19: phase 3 part of phase 2/3 study. Paper presented at Conf. Retrovir. Opportunistic Infect. Seattle, WA: 2023.Feb. 19–22
119. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
120. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:121407–18. doi:0.1016/S2213-2600(21)00331-3
121. Yuan S, Chan CC, Chik KK, et al. Broad-Spectrum Host-Based Antivirals Targeting the Interferon and Lipogenesis Pathways as Potential Treatment Options for the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Viruses.* 2020 Jun 10;12(6):628. doi:10.3390/v12060628
122. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106688. doi:10.1016/j.intimp.2020.106688

123. Wang B, Li D, Liu T, Wang H, Luo F, Liu Y. Subcutaneous injection of IFN alpha-2b for COVID-19: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):723. doi:10.1186/s12879-020-05425-5
124. Chen WC, Hsu CK, Chen CY, Lai CC, Hung SH, Lin WT. Clinical efficacy and safety of interferon- β -containing regimens in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(5):741-7. doi:10.1080/14787210.2022.2004118
125. Nakhband A, Fakhari A, Azizi H. Interferon-beta offers promising avenues to COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021;394(5):829-38. doi:10.1007/s00210-021-02061-x
126. Aimrane A, Laaradia MA, Sereno D, et al. Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment. *Heliyon.* 2022;8(1):e08799. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08799
127. Ye L, Ohnemus A, Ong LC, Gad HH, Hartmann R, Lycke N te al. Type I and type III interferons differ in their adjuvant activities for influenza vaccines. *J Virol* 2019;93:e01262-19. doi:10.1128/JVI.01262-19
128. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00362. doi:10.1002/brb3.362
129. Longinetti E, Bower H, McKay KA, Englund S, Burman J, Fink K, et al. COVID-19 clinical outcomes and DMT of MS patients and population-based controls. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Sep;9(9):1449-58. doi:10.1002/acn3.51646
130. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021;97(19):e1870-e85. doi:10.1212/WNL.0000000000012753
131. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2021 Nov 1;78(11):1413. Corrected and republished from: *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184-91. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3365
132. Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 15;7(4):e761. doi:10.1212/NXI.0000000000000761

133. Liu N, Yu W, Sun M, et al. Outcome of COVID-19 Infection in Patients With Multiple Sclerosis Who Received Disease-Modifying Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol*. 2023;19(4):381-91. doi:10.3988/jcn.2022.0348
134. Bencze D, Fekete T, Pázmándi, K. Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 10968. doi:10.3390/ijms231810968.
135. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. Corrected and republished from: *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
136. Diamond B, Volpe BT, VanPatten S, Al Abed Y. SARS-CoV-2 and interferon blockade. *Mol Med* 2020;26(1):10. doi:10.1186/s10020-020-00231-w
137. Wang J, Liu R, Ma H, Zhang W. The Pathogenesis of COVID-19-Related Taste Disorder and Treatments. *J Dent Res* 2023;102(11):1191-8. doi: 10.1177/00220345231182926.
138. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-6. doi:10.1038/s41590-021-01113-x
139. Tan PH, Ji J, Hsing CH, Tan R, Ji RR. Emerging Roles of Type-I Interferons in Neuroinflammation, Neurological Diseases, and Long-Haul COVID. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 19;23(22):14394. doi:10.3390/ijms232214394
140. Lotan I, Wilf-Yarkoni A, Friedman Y, Stiebel-Kalish H, Steiner I, Hellmann MA. Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in multiple sclerosis (MS): Early experience from a tertiary MS center in Israel. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3742-8. doi:10.1111/ene.15028
141. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Gajarzadeh M, et al. COVID-19 Among Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jul 2;8(5):e1050. Corrected and republished from: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 May 20;8(4):e1001. doi:10.1212/NXI.0000000000001001
142. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1079-88. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2581

143. Loonstra FC, Hoitsma E, van Kempen ZL, Killestein J, Mostert JP. COVID-19 in multiple sclerosis: The Dutch experience. *Mult Scler.* 2020;26(10):1256-60. doi:10.1177/1352458520942198
144. Simpson-Yap S, Pirmani A, Kalincik T, et al. Updated Results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and Other Risk Factors Associated With COVID-19 Severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Aug 29;9(6):e200021. doi:10.1212/NXI.0000000000200021
145. Iaffaldano P, Lucisano G, Manni A, et al. Risk of Getting COVID-19 in People With Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jan 19;9(2):e1141. doi:10.1212/NXI.000000000001141
146. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Jun 1;78(6):765. Corrected and republished from: *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699-708. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0688
147. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P et al. Musc-19; Covisep study groups. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Aug;8(8):1738-44. doi: 10.1002/acn3.51408
148. Liu N, Yu W, Sun M, et al. Outcome of COVID-19 Infection in Patients With Multiple Sclerosis Who Received Disease-Modifying Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol.* 2023;19(4):381-91. doi:10.3988/jcn.2022.0348
149. van Kempen ZLE, Strijbis EMM, Al MMCT, et al. SARS-CoV-2 Antibodies in Adult Patients With Multiple Sclerosis in the Amsterdam MS Cohort. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):880-2. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1364
150. Arrambide G, Llaneza-González MÁ, Costa-Frossard França L, et al. SARS-CoV-2 Infection in Multiple Sclerosis: Results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jun 24;8(5):e1024. doi:10.1212/NXI.000000000001024
151. Inojosa H, Schriefer D, Atta Y, et al. Insights from Real-World Practice: The Dynamics of SARS-CoV-2 Infections and Vaccinations in a Large German Multiple Sclerosis Cohort. *Vaccines (Basel).* 2024;12(3):265. Published 2024 Mar 3. doi:10.3390/vaccines12030265

152. Simpson-Yap S, Pirmani A, De Brouwer E, et al. Severity of COVID19 infection among patients with multiple sclerosis treated with interferon- β . *Mult Scler Relat Disord*. 2022;66:104072. doi:10.1016/j.msard.2022.104072
153. nih.org. [Internet] Long COVID deffinition. [Cited 2024 30 May] Dostupno: <https://www.nhlbi.nih.gov/covid/long-covid>
154. who.int. [Internet] Post COVID-19 condition (Long COVID) [Cited May 30] Dostupno: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-COVID-19-condition>
155. NICE.org. [Internet] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2020. [Cited 2024. May 27] Dostupno: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
156. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427. doi:10.1136/bmjgh-2021-005427
157. Mantovani A, Morrone MC, Patrono C, et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2022;29(10):1891-900. doi:10.1038/s41418-022-01052-6
158. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2238804. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.38804
159. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Prevalence of long COVID in a national cohort: longitudinal measures from disease onset until 8 months' follow-up. *Int J Infect Dis*. 2022;122:437-41. doi:10.1016/j.ijid.2022.06.031
160. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB; RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 Mar 22;12:e86002. doi:10.7554/eLife.86002
161. Patel A, Sun Y, Chen M. 27 Neuropsychiatric Sequela odf COVID-19 Among Persons with MS. *J Int Neuropsychol Soc*. 2023;29(s1):543-544. doi:10.1017/S1355617723006987
162. Bsteh G, Assar H, Gradl C, et al. Long-term outcome after COVID-19 infection in multiple sclerosis: a nation-wide multicenter matched-control study. *Eur J Neurol*. 2022 Jun 25;10.1111/ene.15477. doi:10.1111/ene.15477

163. Czarnowska A, Kapica-Topczewska K, Zajkowska O, et al. Symptoms after COVID-19 Infection in Individuals with Multiple Sclerosis in Poland. *J Clin Med*. 2021;10(22):5225. doi:10.3390/jcm10225225
164. Murley C, Pettersson E, Hillert J, Machado A, Friberg E. Coronavirus disease 2019 infection among working-aged people with multiple sclerosis and the impact of disease-modifying therapies. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2024;10(2):20552173241248293. doi:10.1177/20552173241248293
165. Garjani A, Middleton RM, Nicholas R, Evangelou N. Recovery From COVID-19 in Multiple Sclerosis: A Prospective and Longitudinal Cohort Study of the United Kingdom Multiple Sclerosis Register. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;9(1):e1118. doi:10.1212/NXI.0000000000001118
166. Montini F, Nozzolillo A, Tedone N, et al. COVID-19 has no impact on disease activity, progression and cognitive performance in people with multiple sclerosis: a 2-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(4):342-7. doi:10.1136/jnnp-2023-332073
167. Wang J, Liu R, Ma H, Zhang W. The Pathogenesis of COVID-19-Related Taste Disorder and Treatments. *J Dent Res*. 2023;102(11):1191-8. doi:10.1177/00220345231182926
168. Eisler JJ, Disanto G, Sacco R, Zecca C, Gobbi C. Influence of Disease Modifying Treatment, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variants and Vaccination on Coronavirus Disease 2019 Risk and Outcome in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica. *J Clin Med*. 2023;12(17):5551. doi:10.3390/jcm12175551
169. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(23):e2269-81. doi:10.1212/WNL.00000000000012930
170. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence and Characteristics of Taste Disorders in Cases of COVID-19: A Meta-analysis of 29,349 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165(1):33-42. doi:10.1177/0194599820981018
171. Parrotta E, Kister I, Charvet L, et al. COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e835. doi:10.1212/NXI.0000000000000835

172. Ghadiri F, Sahraian MA, Shaygannejad V et al. Characteristics of COVID-19 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103437. doi: 10.1016/j.msard.2021.103437
173. Pérez CA, Zhang GQ, Li X, et al. COVID-19 severity and outcome in multiple sclerosis: Results of a national, registry-based, matched cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103217. doi:10.1016/j.msard.2021.103217
174. Ghadiri F, Sahraian MA, Azimi A, Moghadasi AN. The study of COVID-19 infection following vaccination in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103363. doi:10.1016/j.msard.2021.103363
175. Krzystanek E, Jurczak A, Kocur K, Jurkiewicz J, Kaczmarczyk A. Awareness of COVID-19 Symptoms, Risk Factors, and Vaccinations in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3366. doi:10.3390/ijerph19063366
176. Pilo De La Fuente B, González Martín-Moro J, Martín Ávila G, et al. Risk and prognostic factors for SARS-CoV-2 infection in Spanish population with multiple sclerosis during the first five waves. *Front Neurol.* 2022;13:1001429. doi:10.3389/fneur.2022.1001429
177. Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation activates the interferon signaling pathways in taste bud cells. *J Neurosci.* 2007;27(40):10703-13. doi:10.1523/JNEUROSCI.3102-07.2007
178. Galmiche S, Bruel T, Madec Y, et al. Characteristics Associated with Olfactory and Taste Disorders in COVID-19. *Neuroepidemiology.* 2021;55(5):381-6. doi:10.1159/000517066
179. Ludwig S, Schell A, Berkemann M, et al. Post-COVID-19 Impairment of the Senses of Smell, Taste, Hearing, and Balance. *Viruses.* 2022;14(5):849. doi:10.3390/v14050849
180. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
181. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-90. doi:10.1093/cid/ciaa330
182. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time

- in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Dec;277(12):3519-3523. doi: 10.1007/s00405-020-06102-8.
183. REDONE.br – Neuroimmunology Brazilian Study Group Focused on COVID-19 and MS. Incidence and clinical outcome of Coronavirus disease 2019 in a cohort of 11,560 Brazilian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(10):1615-19. doi:10.1177/1352458520978354
184. Immovilli P, Schiavetti I, Franceschini A, et al. Breakthrough COVID-19 in people with multiple sclerosis on disease modifying treatments: Is it still a severe disease?. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;85:105547. doi:10.1016/j.msard.2024.105547
185. Sainz de la Maza S, Walo-Delgado PE, Rodríguez-Domínguez M et al. Short- and Long-Term Humoral and Cellular Immune Responses to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Disease-Modifying Therapies. *Vaccines.* 2023; 11(4):786. doi: 10.3390/vaccines11040786
186. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-80. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
187. Milo R, Staun-Ram E, Karussis D, et al. Humoral and Cellular Immune Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis: An Israeli Multi-Center Experience Following 3 Vaccine Doses. *Front Immunol.* 2022;13:868915. doi:10.3389/fimmu.2022.868915
188. Sormani MP, Schiavetti I, Inglese M, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after COVID-19 mRNA vaccination in MS patients on disease modifying therapies during the Delta and the Omicron waves in Italy. *EBioMedicine.* 2022;80:104042. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104042
189. Gombolay GY, Dutt M, Tyor W. Immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: a systematic review/meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(8):1321-31. doi:10.1002/acn3.51628
190. Spierer R, Lavi I, Bloch S, Mazar M, Golan D. Risk of breakthrough COVID-19 after vaccination among people with multiple sclerosis on disease-modifying therapies. *J Neurol.* 2023;270(10):4632-9. doi:10.1007/s00415-023-11935-4

191. Capuano R, Prosperini L, Altieri M, et al. Symptomatic COVID-19 course and outcomes after three mRNA vaccine doses in multiple sclerosis patients treated with high-efficacy DMTs. *Mult Scler.* 2023;29(7):856-65. doi:10.1177/13524585231167515
192. Schiavetti I, Inglese M, Frau J, et al. Antibody response elicited by the SARS-CoV-2 vaccine booster in patients with multiple sclerosis: Who gains from it?. *Eur J Neurol.* 2023;30(8):2357-64. doi:10.1111/ene.15830
193. Achiron A, Mandel M, Gurevich M, et al. Immune response to the third COVID-19 vaccine dose is related to lymphocyte count in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. *J Neurol.* 2022;269(5):2286-92. doi:10.1007/s00415-022-11030-0
194. Madelon N, Heikkilä N, Sabater Royo I, et al. Omicron-Specific Cytotoxic T-Cell Responses After a Third Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. *JAMA Neurol.* 2022;79(4):399-404. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0245
195. König M, Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients With Multiple Sclerosis and Weak Immune Response After COVID-19 Vaccination. *JAMA Neurol.* 2022;79(3):307-9. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5109
196. Tan K, Tye J, Peng X et al. COVID-19 infection after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in Multiple Sclerosis, AQP4-antibody NMOSD and MOGAD during the Omicron BA.1/2 wave in Singapore. *Neurology.* 2023;100(17) Suppl 2:S12-3.002. doi:10.1212/WNL.0000000000203472
197. Pitzalis M, Idda ML, Lodde V, et al. Effect of Different Disease-Modifying Therapies on Humoral Response to BNT162b2 Vaccine in Sardinian Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol.* 2021;12:781843. doi:10.3389/fimmu.2021.781843

8. ŽIVOTOPIS AUTORICE S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA

Lucija Zadro Matovina rođena je 1983. godine. u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu „August Šenoa“ i V. gimnaziju u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u lipnju 2009. godine. Tijekom 2010. godine odradila je pripravnički staž i položila državni ispit.

Od 2011. godine zaposlena je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ kao liječnica na specijalizaciji iz neurologije. Od 2017. godine asistentica je pri Katedri za neurologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu te sudjeluje u izvođenju seminara i vježbi na predmetima Neurologija, Neurology i Bol, a također i kao mentorica studentima u studentskim znanstvenim aktivnostima. Od 2019. godine specijalistica je neurologije. U tijeku je subspecijalizacije iz Neuroimunologije i neurogenetike. Sudjeluje kao podispitivač i istražitelj ocjenjivač u nekoliko kliničkih ispitivanja. Trenutačno je zaposlena kao odjelna liječnica Zavoda za neuroimunologiju, neurogenetiku i bol te sudjeluje u radu Centra za Fabryjevu bolest i MS centra.

Autorica je i koautorica nekoliko znanstvenih i stručnih radova te redovito aktivno sudjeluje na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima i kongresima. Udana je i majka je dvoje djece.

Popis objavljenih radova

1. Radovi objavljeni u časopisima koji su zastupljeni u Science Citation Indexu – Expanded ili SSCI

1. Bašić Kes V, Kes P, Zavoreo I, Lisak M, **Zadro L**, Ćorić L, Demarin V, Ad Hoc Committee of the Croation Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat.* 2012;51(4):673-683. (Q4)
2. Bašić Kes V, Čengić Lj, Cesarik M, Jadrijević Tomas A, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Ćorić L, Drnasin S, Demarin V. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Clin Croat.* 2013;52(2):107-113. (Q4)
3. Bašić Kes V, Đermanović Dobrota V, Cesarik M, **Zadro Matovina L**, Madžar Z, Zavoreo I, Demarin V. Peripheral facial weakness (Bell's palsy). *Acta Clin Croat.* 2013;52(2):195-202. (Q4)
4. Bašić Kes V, Cesarik M, **Zadro Matovina L**, Zavoreo I, Ćorić L, Drnasin S, Demarin V. The role of complementary and alternative medicine in therapy of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat.* 2013;52(4):464-71. (Q4)
5. Zavoreo I, Bašić-Kes V, **Zadro Matovina L**, Lisak M, Ćorić L, Cvjetičanin T, Ciliga D, Bobić TT. Cerebral venous circulatory system evaluation by ultrasonography. *Acta Clin Croat.* 2013;52(2):203-11. (Q4)
6. Bašić Kes V, Jurašić MJ, Zavoreo I, Lisak M, Jeleč V, **Zadro Matovina L**. Age and gender differences in acute stroke hospital patients. *Acta Clin Croat.* 2016;55(1):69-78. (Q4)
7. Cesarik M, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Madžar T, Bašić Kes V. Uloga elektromiografskog refleksa treptaja u procjeni pojavnosti glavobolja. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):44-47. (Q4)
8. Bašić Kes V, **Zadro Matovina L**. Accomodation to Diagnosis of Trigeminal neuralgia. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):157-161. (Q4)
9. Bašić Kes V, Lisak M, Jurašić MJ, Zavoreo I, Dimitrović A, Kobasić I, **Zadro Matovina L**. Prvi bolnički registar bolesnika s multiplom sklerozom u Hrvatskoj. *Acta Clin Croat.* 2017;56(3):487-493. (Q4)
10. **Zadro Matovina L**, Trputac H, Nicinger A, Kes PM, Basic Kes V. Retrospective observational study of vitamin D status in neurological patients. *Acta Clin Croat.* 2023;62(4):697-703. (Q3) *rad u tijeku*

doktorskog studija

11. **Zadro Matovina L**, Zavoreo I, Kes PM, Rotim N, Miletić Z, Basic Kes V. COVID-19 infection and cognitive dysfunction in the light of multiple sclerosis therapy with interferon beta. Acta Clin Croat. Prihvaćen za objavu (Q3) *rad proistekao iz doktorskog istraživanja*

2. Radovi u časopisima koji su zastupljeni u bibliografskim bazama podataka Medline, Pubmed, Scopus, Excerpta Medica ili u drugim odgovarajućim međunarodnim indeksnim publikacijama

1. Cesarik M, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Papić M, Bašić Kes V. Effects of Trigeminal Nerve Dysfunction in Various Types of Headaches. Collegium antropologicum. 2016;40(3):177-181. (Scopus)
2. Jurašić MJ, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Bašić Kes V. Complementary and alternative medicine in the treatment of multiple sclerosis. Acta Medica Croatica. 2018;72(3):419-424. (Scopus)
3. **Zadro Matovina L** et al. Multiple sclerosis treatment. Acta Medica Croatica.2018;72(3):385-396. (Scopus)
4. **Zadro Matovina L** et al. Ten-year experience in treating Anderson Fabry disease at the Department of neurology, Sestre Milosrdnice University hospital centre. Acta Medica Croatica.2018;72(3):427-429. (Scopus)
5. Jurašić M.J, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Grbić N, Bašić Kes V. Diet in the treatment of multiple sclerosis. Acta Medica Croatica. 2018;72(3):409-417. (Scopus)
6. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**. Neuromyelitis optica and differential diagnosis of neuromyelitis optica. Acta Medica Croatica. 2018;72(3):379-379. (Scopus)
7. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**. Diagnosis of Anderson-Fabry disease. Acta Medica Croatica. 2018;72:363-368. (Scopus)
8. Grbić N, Jurašić M, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**, Bašić Kes V. Neurologic complications of Anderson-Fabry disease. Acta Medica Croatica. 2018;72(3):372-372. (Scopus)
9. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, **Zadro Matovina L**. Secondary progressive multiple sclerosis. Acta Medica Croatica. 2018;72(3): 381-383. (Scopus)

3. Ostali radovi

1. **Zadro Matovina L.** The 51st International Neuropsychiatric Pula Congress. *Acta Clin Croat.* 2011;50(2):305-308.
2. Grbić N, Jurašić M, **Zadro Matovina L** et al. Liječenje multiple skleroze lijekom okrelizumab - retrospektivna 1.5-godinja analiza u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. *Acta Medica Croatica.* 2020;74(3):265-269.
3. Grbić N, Jurašić M, **Zadro Matovina L** et al. Liječenje multiple skleroze lijekom Kladribin - retrospektivna jednogodišnja analiza u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. *Acta Medica croatica.* 2020;74(2):155-158.
4. Bašić Kes V, Grbić N, Supanc Višnja, Zavoreo Iris, **Zadro Matovina L.** Neurološka očitovanja COVID-19. *Acta Medica Croatica.* 2021; 75(4): 281-288.
5. Bašić Kes V, Grbić N, Supanc V, Zavoreo I, **Zadro Matovina L.** Neurological manifestations of post-COVID-19 syndrome. *Acta Medica Croatica.* 2021; 75(4):289-294.
6. Zavoreo I, Jurašić M J, **Zadro Matovina L**, Bašić Kes V. Incidence of epilepsy in multiple sclerosis patients: RAD CASA - Medical Sciences. 2021;547=54-55:20-23.
7. Bašić Kes V, Supanc V, **Zadro Matovina L** et al. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju i Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. *Acta Medica Croatica.* 2022;76(2-3):201-210.

9. PRILOZI

Prilog A

Upitnik

UPITNIK U ISTRAŽIVANJU „IMUNOMODULACIJSKI UČINAK TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE NA PROMJENU OKUSA, KLINIČKE ISHODE COVID-19 INFEKCIJE I REINFEKCIJE“

Molim prepisite kodni broj s Informiranog pristanka: __ _ _ _ _ _

Molim da pažljivo pročitate pitanja i odgovorite na njih.

Ukoliko tijekom rješavanja upitnika imate pitanja, slobodno se obratite ispitivaču.

1. Zaokružite svoj spol:
 - a. Muški
 - b. Ženski
2. Upišite koliko sada imate godina: _____
3. Upišite svoju tjelesnu masu u kilogramima: _____
4. Upišite svoju visinu u centimetrima: _____
5. Da li pušite?
 - a. Da
 - b. Ne
6. Zaokružite koji najviši završeni stupanj obrazovanja imate:
 - a. osnovna škola
 - b. srednja škola/gimnazija
 - c. preddiplomski studij/prvostupnik/
 - d. diplomski studij
 - e. poslijediplomski studij
7. Imate li neku drugu bolest osim multiple skleroze? Ako je Vaš odgovor DA, navedite koju/koje.
 - a. Da _____
 - b. Ne
8. Zaokružite koliko ste puta do sada imali COVID-19 infekciju dokazanu pozitivnim PCR COVID-19 brisom ili pozitivnim brzim antigenskim testom (BAT) na COVID-19:
 - a. Jednom
 - b. Dva puta
 - c. Tri puta
 - d. Četiri puta

9. Koji lijek za multiplu sklerozu ste koristili za vrijeme COVID-19 infekcije? Ukoliko ste imali više od jedne COVID-19 infekcije, uz svaku infekciju upišite koji lijek za multiplu sklerozu ste koristili tijekom te infekcije)
- Prva COVID-19 infekcija (upisati lijek za MS) _____
 - Druga COVID-19 infekcija (upisati lijek za MS) _____
 - Treća COVID-19 infekcija (upisati lijek za MS) _____
 - Četvrta COVID-19 infekcija (upisati lijek za MS) _____
10. Da li ste imali COVID-19 infekciju bez simptoma, slučajno potvrđenu testiranjem?
- Da
 - Ne
11. Da li ste tijekom bilo koje po redu COVID-19 infekcije imali upalu pluća?
- Da
 - Ne
12. Da li ste radi bilo koje po redu COVID-19 infekcije bili liječeni u bolnici?
- Da
 - Ne
13. Da li ste tijekom bilo koje po redu COVID-19 infekcije bili liječeni kisikom?
- Da
 - Ne
14. Da li ste tijekom COVID-19 infekcije imali poremećaj okusa? Ukoliko ste imali više COVID-19 infekcija, molim napišite odgovor za svaku pojedinačnu infekciju.
- Prva COVID-19 infekcija DA NE
 - Druga COVID-19 infekcija DA NE
 - Treća COVID-19 infekcija DA NE
 - Četvrta COVID-19 infekcija DA NE
15. Da li nakon preboljenja COVID-19 infekcije i dalje imate poremećen osjet okusa?
- Da
 - Ne
 - Nisam imao/imala poremećaj okusa u COVID-19 infekciji
16. Da li Vam se tijekom ili nakon COVID-19 infekcije pojavio neki od simptoma dugog COVID-a (problemi s pamćenjem ili koncentracijom ili spavanjem, slabost i umor, kratki dah ili teže disanje, stalni kašalj, bol u prsima, bolovi u mišićima, povišena tjelesna temperatura, depresija ili anksioznost, poremećaj okusa ili mirisa...)
- Da
 - Ne

UKOLIKO NISTE IMALI SIMPTOME DUGOG COVIDA PRESKOČITE PITANJE
POD REDNIM BROJEM 17 I NASTAVITE ODGOVARATI OD 18. PITANJA

17. Upišite koje smetnje dugog COVID-a ste imali, uz koju po redu COVID-19 infekciju i zaokružite koliko su dugo trajale (*npr. 1.infekcija –kratki dah-više od 2 mjeseca; 2.infekcija-poremećaj okusa-traje još uvijek; 3.infekcija – kašalj - manje od dva mjeseca*)

a. 1. infekcija

a1. manje od dva mjeseca	a2. više od dva mjeseca	a3. traju još uvijek
--------------------------	-------------------------	----------------------

b. 2. infekcija

b1. manje od dva mjeseca	b2. više od dva mjeseca	b3. traju još uvijek
--------------------------	-------------------------	----------------------

c. 3. infekcija

c1. manje od dva mjeseca	c2. više od dva mjeseca	c3. traju još uvijek
--------------------------	-------------------------	----------------------

d. 4. infekcija

d1. manje od dva mjeseca	d2. više od dva mjeseca	d3. traju još uvijek
--------------------------	-------------------------	----------------------

18. Da li ste cijepljeni cjepivom protiv COVID-19 virusa?

- a. Da
b. Ne

AKO NISTE CIJEPLJENI CJEPIVOM PROTIV COVID-19 VIRUSA PRESKOČITE OSTATAK PITANJA I VRATITE UPITNIK ISPITIVAČU.

19. Napišite kojim cjepivom ste cijepljeni i koliko doza ste primili? (JCOVDEN (Janssen-Cilag International); Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH, Pfizer); Vaxzevria (AstraZeneca AB...)). *Npr. Pfizer cjepivo, 2doze, Janssen 1 doza, AstraZeneca 2 doze*

20. Da li ste nakon cijepljenja protiv COVID-19 virusa imali COVID-19 infekciju? Ukoliko jeste, navedite koliko puta ste nakon cijepljenja imali COVID-19 infekciju (*npr. Da, 2 puta*).

- a. Da, _____puta
b. Ne

21. Da li ste u COVID-19 INFEKCIJI NAKON CIJEPLJENJA imali lakše simptome nego prije cijepljenja?

- a. Da
 - b. Ne
 - c. Nisam imao/imala COVID-19 infekciju nakon cijepljenja
22. Je li Vam se u COVID-19 INFEKCIJI NAKON CIJEPLJENJA pojavio neki od simptoma dugog COVID-a (problemi s pamćenjem, koncentracijom, spavanjem, slabost i umor, kratki dah ili teže disanje, stalni kašalj, bol u prsima, bolovi u mišićima, povišena tjelesna temperatura, depresija ili anksioznost, poremećaj okusa ili mirisa)
- a. Da
 - b. Ne
 - c. Nisam imao/imala COVID nakon cijepljenja

**HVALA VAM NA RJEŠAVANJU UPITNIKA.
MOLIM VAS VRATITE UPITNIK ISPITIVAČU.**

*PODATKE ZA PITANJA POD REDNIM BROJEM 23 i 24 UPISUJE ISTRAŽIVAČ IZ
ELEKTRONSKE MEDICINSKE DOKUMENTACIJE, BOLNIČKOG
INFORMACIJSKOG SUSTAVA (BIS), A BMI U PITANJU BROJ 25 RAČUNA
ISTRAŽIVAČ IZ PODATAKA ISPITANIKA O VISINI I TEŽINI.*

23. Tip multiple skleroze koju ispitanik ima:
- a. RRMS
 - b. PPMS
24. EDSS rezultat ispitanika: _____
25. BMI ispitanika: _____