

Išsėtinės sklerozės gydymas kladribino tabletėmis: literatūros apžvalga ir Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijos

R. Kizlaitienė*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras

D. Mickevičienė

VšĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos, Neurologijos klinika

L. Malcienė

VšĮ Klaipėdos universiteto ligoninė Klaipėdos ligoninė ir
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

N. Giedraitienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras

R. Balnytė

VšĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos, Neurologijos klinika

D. Jatužis

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras

Santrauka. Kladribino tabletės – ligos eigą modifikuojantis vaistas, skirtas itin aktyviai recidyvuojančiai remi-tuojančiai išsėtinės sklerozės formai gydyti. Kladribinas yra purino nukleozido adenoizino analogas, selektyviai veikiantis limfocitų subpopuliacijas, dalyvaujančias išsėtinės sklerozės etiopatogenezėje, ir yra priskiriamas imuninės sistemos atkūrimo vaistų grupei. Du trumpi kladribino tablečių kursai, skiriami per dvejus metus, reikšmingai sumažina atkryčių dažnį ir negalios progresavimą. Daugumai pacientų poveikis išlieka ir trečiaisiais bei ketvirtaisiais metais. Kladribino tabletės pasižymi paprastai valdomomis saugumo savybėmis, o reikšmingiausias nepageidaujamas poveikis yra limfopenija, kuri paprastai nedidina infekcijų, išskyrus *Herpes zoster*, rizikos.

Vis dėlto kasdienėje praktikoje iškyla nemažai klausimų, susijusių su gydymo kladribino tabletėmis tak-tika esant įvairioms klinikinėms situacijoms pirmaisiais–ketvirtaisiais gydymo metais, taip pat po ketvirtųjų metų. Nors kontraindikacijų skirti papildomus kladribino tablečių kursus nėra, vaistinio preparato charakteristikų santrauka nepateikia išsamių gairių dėl tolesnio šio vaisto vartojimo. Nuo vaistinio preparato registracijos praėjus daugiau nei penkeriems metams, paskelbta naujų klinikinių tyrimų rezultatų ir realaus gyvenimo duomenų (angl. *Real-World Evidence*) apie kladribino tablečių veiksmingumą ir saugumą, kuriais remdamosi keletas nacionalinių ir tarptautinių ekspertų komisijų, taip pat Lietuvos neurologų asociacija pateikė rekomendacijas dėl kladribino tablečių vartojimo. Atsinaujinus ligos aktyvumui, atsižvelgiant į ligos aktyvumo laipsnį, galima skirti papildomą kladribino tablečių kursą ar keisti kladribino tabletes kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais. Jei paciento būklė išlieka stabili po ketvirtųjų metų, tikslinga pratęsti laikotarpį, kai ne-gydoma kladribino tabletėmis, taikant struktūrintą paciento klinikinės ligos eigos bei radiologinį stebėjimą.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, kladribino tabletės, ilgalaikis ligos eigą modifikuojantis gydymas.

* **Address:** Doc. Rasa Kizlaitienė, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. Tel. 8 688 62 452. El. p. rasa.kizlaitiene@santa.lt

Treatment of Multiple Sclerosis with Cladribine Tablets: Literature Review and the Guidance of the Lithuanian Association of Neurologists

Summary. Cladribine is a disease-modifying drug used for the treatment of the highly active relapsing-remitting form of multiple sclerosis. Cladribine is a purine nucleoside analogue which selectively targets lymphocyte subpopulations involved in the pathogenesis of multiple sclerosis, and therefore it is classified as an immune reconstitution therapy drug. Two short courses of cladribine tablets given over two years significantly reduce the multiple sclerosis relapse rate and disability progression. For most patients, the effect persists in the third and the fourth year. This makes cladribine convenient for patients with multiple comorbidities, difficulties in adhering to their prescribed treatment regimen, those planning a pregnancy, or those for whom long-term immunosuppression is undesirable. Cladribine tablets are denoted by good safety characteristics, with the most prominent adverse effect being lymphopenia, which does not lead to an increased risk of infections other than *Herpes zoster*.

However, in clinical practice, there are a number of issues related both to the initial administration of cladribine tablets and the strategy of treatment in different clinical situations during the first-to-fourth years of treatment, and particularly after the fourth year. Although there are no contraindications for additional courses of cladribine tablets, the product information does not provide detailed guidance on their continued use. During more than five years after the approval of the medicinal product, the new clinical trial data and the Real-World Evidence (RWE) on the efficacy and safety of cladribine tablets have become available, based on which, several national and international expert panels, as well as the Lithuanian Association of Neurologists, have issued guidance on the use of cladribine tablets reviewed in this article. Upon reactivation of the disease, additional courses of cladribine tablets or other disease-modifying therapies may be prescribed, depending on various factors related to the severity of the relapse, patient characteristics, and previously used medications. If the patient's condition remains stable after the fourth year, extension of the treatment-free period with the structured monitoring approach could be appropriate.

Keywords: multiple sclerosis, cladribine tablets, long-term treatment.

Įvadas

Išsėtinė sklerozė yra uždegiminė, demielinizuojanti, neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga, kurios etiopatogenezėje dalyvauja imuninė sistema. Tai vienas labiausiai paplitusių neurologinių sutrikimų, lemiantis netrauminės kilmės negalią jaunų žmonių populiacijoje [1–4]. Remiantis Tarptautinės išsėtinės sklerozės federacijos (angl. *Multiple Sclerosis International Federation*) duomenimis, 2020 m. pasaulyje buvo 2,8 milijono, o Lietuvoje – 2 900 sergančiųjų išsėtine sklerozė (tai atitinka 104 sergančius asmenis 100 000 gyventojų), apie du trečdaliai jų – moterys [2]. Higienos instituto sveikatos statistikos duomenimis, Lietuvoje per metus nuo šios ligos miršta apie 40 asmenų, tai sudaro 1,2–1,3/100 000 gyventojų [5]. Apie 85 % sergančiųjų išsėtine sklerozė patiria periodiškus neurologinės funkcijos pablogėjimo epizodus, po kurių eina pagerėjimo laikotarpiai (recidyvuojančioji remituojančioji eiga), o 10–15 % sergančiųjų neurologinė funkcija nuo ligos pradžios blogėja (pirminė progresuojanti eiga). Dauguma recidyvuojančiosios remituojančiosios eigos atvejų laikui bėgant pereina į antrinę progresuojančią eigą [3, 6].

Recidyvuojančioji remituojančioji išsėtinė sklerozė gydoma įvairiais ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais (LEMV), pavyzdžiui, rekombinantiniu interferonu β -1b ir 1a, glatiramero acetatu, įvairiais monokloniniais antikūnais (natalizumabu, okrelizumabu, ofatumumabu), sfingozino-1 fosfato receptoriaus modulatoriais, dimetilfumaratu, teriflunomidu. Šie preparatai sumažina atkryčių dažnį ir neurologinių bei magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) metodu nustatomų smegenų pažaidų plitimą. Vieni vaistiniai preparatai yra leidžiami į veną (natalizumabas, okrelizumabas), kiti – po oda (rekombinantinis interferonas β -1b, ofatumumabas, glatiramero acetatas, natalizumabas), treči yra geriami (fingolimodas, dimetilfumaratas, teriflunomidas, kladribinas) [7–9].

Kladribino tabletės – tai geriamasis vaistinis preparatas, skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius itin aktyvios formos recidyvuojančiąja išsėtine skleroze, nustatyta pagal klinikinius požymius arba vizualizavimo tyrimų rezultatus [10]. Itin aktyvios formos recidyvuojančiosios išsėtinės sklerozės apibrėžimas apima ir sergančiuosius išsėtine skleroze, kuriems vystosi antrinė progresuojanti ligos eiga [11].

Kladribinas yra purino deoksiadenozino nukleozido analogas, veikiantis T ir B limfocitus, kurie vystantis išsėtinei sklerozei pažeidžia įvairius centrinės nervų sistemos elementus (pavyzdžiui, mielino dangalą). Jis susintetintas 1972 m. kaip injekuojamas preparatas tam tikroms kraujodaros sistemos neoplazmoms gydyti, o geriamoji kladribino forma (10 mg tabletės) 2017 m. pabaigoje Europos vaistų agentūros registruota išsėtinei sklerozei gydyti [9, 12]. Kladribinas (2-chlorodeoksiadenozinas) yra provaistas, kuris, patekęs į limfocitus, yra fosforilinamas ir tampa aktyviu kladribino fosfatu. Aktyvus viduląstelinis kladribino fosfatas veikia slopindamas DNR sintezę ir DNR pažaidų taisymą, sutrikdydamas ląstelės mitotinį ciklą ir taip sukeldamas tiek besidauginančių, tiek ramybės būsenos T ir B limfocitų fiziologinę žūtį – apoptozę. Kadangi kladribino aktyvavimo (fosforilinimo) procese svarbus viduląstelinis kinazės ir fosfatazės aktyvumo santykis, o šis santykis imuninės sistemos ląstelėse skiriasi, kladribinas veikia selektyviai ir stipriau paveikia T ir B limfocitus nei limfocitus, atsakingus už įgimtąjį imunitetą, ar kitų audinių ląsteles [13]. Pavyzdžiui, kladribinas labiau sumažina CD19+ B limfocitų ir CD4+ T limfocitų helperių bei CD8+ citotoksinių T limfocitų skaičių. Dėl šios priežasties kladribinas laikomas selektyviu imuninės sistemos atkūrimo grupės vaistu [14]. Taip pat nustatyta, kad kladribinas stipriau paveikia atminties B limfocitų skaičių, o kitų B limfocitų pogrupių santykis pakinta nedaug. Tai galbūt paaiškina palyginti nedidelę kladribino įtaką infekcijų rizikai [15]. Nors bendras limfocitų skaičius po gydymo kladribinu atsikuria, jų subpopuliacijų santykis lieka pakitęs ilgą laiką [16, 17]. Taigi palyginti trumpas kladribino tablečių vartojimo kursas (kas savaitę du mėnesius per metus, pakartojant kursą antrais metais) lemia ilgalaikį poveikį, kuris išlieka trečiais, ketvirtais metais po kladribino kurso [10]. Be to, trumpas dozavimo laikotarpis užtikrina dozavimo instrukcijų laikymąsi ir prisideda prie geresnės sergančiųjų išsėtine skleroze gyvenimo kokybės [18, 19].

Pagrindinio 96 savaites trukusio kladribino veiksmingumo ir saugumo sergantiesiems recidyvuojančiąja remituojančiąja išsėtine skleroze klinikinio tyrimo (CLARITY) metu pacientams, vartojusiems kladribino, sumažėjo apskaičiuotasis metinis atkryčių dažnis, rizika patirti negalios progresiją ir MRT pažaidų skaičius, o atkryčio nepatyrusių pacientų dalis buvo didesnė, palyginti su placebo vartojusiais pacientais [20]. Papildomus dvejus metus trukusio tęstinio tyrimo („CLARITY Extension“) metu klinikinio pablogėjimo rizika išliko labai maža tiek vartojusiems kladribiną, tiek placebo. Absoliutus rizikos sumažėjimas ir tiriamųjų, kuriems neišsivystė pablogėjimas, dalis buvo panašūs visose klinikinio tyrimo grupėse [21]. Pabaigus dvejų metų gydymo kladribinu kursą, trečiaisiais ir ketvirtaisiais metais gydymo skirti nerekomenduojama, tačiau gairių dėl tolesnio gydymo nepateikiama [10].

Daugumai pacientų atsakas išlieka ir po ketvirtųjų metų. Remiantis tarpiniais IV fazės tyrimo CLASSIC-MS (93 tiriamieji, dalyvavę trijuose ankstesniuose efektyvumo ir saugumo tyrimuose), kuris siekia įvertinti atsako į kladribino tabletes ilgalaikiškumą, duomenimis, didelei daliai kladribinu gydytų tiriamųjų (68,8 %) per vidutinį 10,4 metų stebėjimo laikotarpį nuo paskutinės ankstesniuose tyrimuose išgertos dozės neprireikė kito ligą modifikuojančio gydymo [22]. Panašiai daliai (apie 66 % iš 941) CLARITY tyrimo dalyvių, įtrauktų į ilgalaikio stebėjimo registrą, neprireikė kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų (LEMV) 4,5 metų nuo paskutinės kladribino tablečių dozės suvartojimo [12]. Realus gyvenimo duomenys iš Italijos išsėtinės sklerozės registro parodė, kad tikimybė nepatirti atkryčio ar ligos progresijos per 60 mėnesių nuo paskutinės kladribino dozės buvo atitinkamai 57,2 % ir 63,7 % [23]. Vis dėlto daliai ligonių po gydymo kladribino tabletėmis išsivysto ligos

atkryčiai ar progresuoja negalia. Pavyzdžiui, tęstinio tyrimo „CLARITY Extension“ metu atitinkamai 24,4 % ir 27,6 % kladribino tabletes vartojusių pacientų išsivystė ligos atkryčiai ar pasunkėjo negalia [21].

Į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktose publikacijose (klinikinių tyrimų ir realaus gyvenimo duomenų) pacientų dalis, kuriai atkrytis išsivystė pirmaisiais, antraisiais–ketvirtaisiais ir penktaisiais metais nuo kladribino tablečių paskyrimo, atitinkamai buvo 4,8–21,9 %, 12–18,7 % ir 30–50 % [24].

Taigi klinikinėje praktikoje gali kilti klausimų, kaip valdyti išsėtinę sklerozę pacientams, kuriems pavartojus kladribino tablečių išsivystė skirtingos klinikinės situacijos (atkryčiai, ligos aktyvumo padidėjimas ar stabili būklė), į kuriuos sunku atsakyti remiantis vien patvirtinta vaistinio preparato charakteristikų santrauka.

Per penkerius metus nuo vaistinio preparato registracijos paskelbta poregistracinių klinikinių tyrimų rezultatų bei realaus gyvenimo duomenų, kuriais remiantis kelios nacionalinės ir tarptautinės ekspertų komisijos (14 įvairių pasaulio valstybių ekspertų komisija [24], Pietryčių Europos valstybių [4], Vokietijos [25] ir Ispanijos [26] ekspertų komisijos), taip pat Lietuvos neurologų asociacija suformulavo ilgalaikio gydymo kladribino tabletėmis rekomendacijas, kurias ir apžvelgsime šiame straipsnyje.

Tarptautinių ir užsienio šalių nacionalinių ekspertų komisijų rekomendacijų apžvalga

Šios rekomendacijos sugrupuotos išskiriant svarbiausius įvairiose klinikinėse situacijose išskylančius su kladribino vartojimu susijusius kausimus.

1 klausimas. Kokiems pacientams labiausiai tinka kladribino tabletės?

Kladribino tabletės skirtos gydyti itin aktyvios formos recidyvuojančiąją remituojančiąją išsėtinę sklerozę [10], tačiau vieno šios būklės apibrėžimo nėra [4]. Klinikinėje praktikoje naudojamų apibrėžimų pavyzdžiai pateikiami lentelėje.

Lentelė. Itin aktyvios formos recidyvuojančiosios remituojančiosios išsėtinės sklerozės apibrėžimai

Pacientų tipas	Tarptautinės rekomendacijos [36], kurias palaiko ir Pietryčių Europos ekspertų komisija [4]	Ispanijos ekspertų rekomendacijos [26]
Anksčiau negydyti pacientai	1 ligos atkrytis per pastaruosius metus ir duomenys apie subklinikinį MRT aktyvumą (gadolinio kaupimą arba naujus / didėjančius T2 pakitimus), kai yra nepalankios prognozės rodiklių (klinikinių, MRT arba biožymenų), arba ≥ 2 klinikinių ligos atkryčių per pastaruosius metus, kai yra MRT aktyvumas arba jo nėra	2 ligos atkryčiai* ir vidutinis MRT aktyvumas arba 1 ligos atkrytis, kai yra 1 ar 2 nepalankios prognozės rodikliai** (klinikiniai ar radiologiniai) arba 1 ligos atkrytis, kai yra gyvenimo būdo ypatumų (planuojamas nėštumas ar yra sunkumų laikantis paskirto dozavimo)
Pacientai, kurie anksčiau vartojo LEMV	1 klinikinis ligos atkrytis per pastaruosius metus, kai yra subklinikinis MRT aktyvumas (gadolinio kaupimas arba nauji / didėjantys T2 pažeidimai) arba 2 klinikiniai ligos atkryčiai per pastaruosius metus, kai nėra MRT aktyvumo, arba ≥ 1 gadolinį kaupiantis pažeidimas arba ≥ 2 nauji / didėjantys T2 pažeidimai per pastaruosius metus	1 ligos atkrytis po gydymo vidutinio veiksmingumo LEMV (glatiramero acetatu, interferonais, teriflunomidu, dimetilfumaratu) arba stabili liga vartojant vidutinio veiksmingumo LEMV arba sfingozino-1 fosfato receptorių moduliatorius, kai pasireiškia netoleravimo požymių arba kai pacientė planuoja nėštumą

* Esant > 2 ligos atkryčiams per pastaruosius metus ir dideliame ligos aktyvume (daugybiniame T2 pažeidimai ar > 3 gadolinį kaupiantys pažeidimai) kladribino tabletės nėra tinkamos.

** Nepalankios prognozės rodikliais laikoma ligos pradžia > 40 metų, vyriškoji lytis, rūkymas, atkryčio intensyvumas vertinant klinikinius požymius ir vaizdinių tyrimų rezultatus, kognityviniai sutrikimai, biožymenų pokyčiai.

Lietuvoje kladribino tabletės skiriamos kaip antraeilė monoterapija išsėtinei sklerozei gydyti [27]:

- itin aktyvios formos pasikartojančiai recidyvuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti pacientams, kuriems nepadaeda gydymas beta interferonu ar glatiramero acetatu, ar teriflunomidu, ar dime-tilfumaratu, arba
- sparčiai besivystančiai sunkia pasikartojančiai recidyvuojančiai išsėtinei skleroze sergantiems pacientams.

Remiantis literatūros duomenimis, kladribino tabletės tinkamos ir ankstyvoje išsėtinės sklerozės stadijoje. Klinikinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti pacientai, patyrę pirmą klinikinį demielinizuojantį epizodą (vėliau klasifikuotą kaip išsėtinės sklerozės epizodą ar kliniškai izoliuotą sindromą), analizė parodė, kad kladribinas reikšmingai mažino kito epizodo riziką ir negalios pasunkėjimą per tris mėnesius [28].

Taip pat yra keletas su pacientų gyvenimo būdu susijusių veiksnių, į kuriuos reikėtų atsižvelgti sprendžiant, ar skirti kladribino tablečių. Vienas jų yra pacientės noras pastoti trumpuoju ir vidutinės trukmės laikotarpiu – tai įmanoma praėjus 6 mėnesiams po kiekvieno kurso. Kitas veiksnys – noras derinti gydymą su darbine ar asmenine veikla, nes gydant kladribino tabletėmis nereikia dažnai lankytis sveikatos priežiūros įstaigose. Kladribino tabletės taip pat gali būti tinkamos pacientams, kurie patiria sunkumų laikydamiesi paskirto dozavimo režimo, sergantiems gretutinėmis ligomis ir vartojantiems daug kitų vaistų, taip pat pacientams, kuriems nuolatinė imunosupresija nepageidaujama saugumo sumetimais [26]. Stabiliems pacientams, kuriems gydymas keičiamas dėl netoleravimo arba gyvenimo būdo ypatybių, labai svarbu numatyti galimo atoveiksmio riziką. Jei ši rizika didelė, geriau skirti kitus didelio efektyvumo LEMV, o ne kladribino tabletes [26]. Pacientams, kurie kladribino tabletes pradeda vartoti po kito limfocitų skaičių ar jų persiskirstymą veikiančio gydymo, rekomenduojama atidžiai stebėti limfocitų skaičių ir taikyti ne ilgesnį nei keturių savaičių pasiūalinimo iš organizmo laikotarpį [24].

Prieš pradėdant gydymą kladribino tabletėmis, reikia įsitikinti, kad absoliutus limfocitų skaičius yra normos ribose, trijų mėnesių laikotarpiu yra atliktas bazinis MRT tyrimas, pacientai turi antikūnų prieš *Varicella zoster*, nėra aktyvios arba latentinės infekcijos (tuberkuliozės, hepatito B ar C, ŽIV) ir kitų kontraindikacijų (nėštumo, inkstų veiklos sutrikimo) [10, 26].

2 klausimas. Kokia turėtų būti pacientų stebėjimo schema?

Sutariama dėl atidaus, struktūrinto visų sergančiųjų išsėtinei skleroze, kuriems buvo skirta kladribino tablečių, stebėjimo, į kurio schemą galėtų įeiti [4, 24, 25]:

- MRT 1 [4, 25] arba 1–2 kartus per metus [24].
- Apsilankymai pas neurologą kas 3–6 mėnesius [25].
- Negalios vertinimas pagal išplėstinę negalios būklės skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) [25].
- Objektyvus kognityvinių funkcijų vertinimas pagal Skaičių simbolių modalumo testą (angl. *Symbol Digit Modality Test, SDMT*) [25].
- Objektyvus motorikos vertinimas (jei yra galimybė): 9 skylių kaiščio tyrimas (angl. *9-Hole Peg Test*) ir 25 pėdų ėjimo tyrimas (angl. *25-Foot Walk Test*) [4].
- Paciento patiriamų simptomų vertinimas: nuovargis, šlapimo pūslės funkcija, kognityvinės funkcijos, judėjimas (galima naudoti skaitmenines programėles) [24, 25].
- Biožymenų tyrimai (jei yra galimybė): neurofilamento lengvųjų grandžių (angl. *Neurofilament Light Chain, NfL*) tyrimas [24, 25].
- Limfocitų skaičiaus tyrimas praėjus 2 ir 6 mėnesiams po kiekvieno kladribino tablečių vartojimo ciklo [4].

3 klausimas. Kaip apibrėžiamas ligos aktyvumo padidėjimas stebėjimo metu?

Vokietijos ekspertų komisija pateikia šiuos ligos aktyvumo padidėjimo per stebėjimo laikotarpį kriterijus [29]:

- Pagrindiniai rodikliai:
 - o ≥ 1 ligos atkrytis.
 - o Progresuojanti negalia: EDSS padidėjimas ≥ 1 arba $\geq 0,5$ balo per tris mėnesius, jeigu pradinio įvertinimo metu EDSS buvo atitinkamai $\leq 4,0$ arba $> 4,5$ balo.
 - o MRT pokyčiai: ≥ 2 T2 pažeidimai arba ≥ 1 gadolinį kaupiantis T1 pažeidimas per metus.
- Papildomi rodikliai:
 - o Kognityvinės funkcijos: SDMT rezultatų pablogėjimas 4 balais.
 - o Nuovargis.
 - o Skaitmeniniai biožymenys (pavyzdžiui, vaikščiojimo įvertinimas skaitmeninėmis programėlėmis).
- Tiriamieji rodikliai:
 - o Smegenų atrofija.
 - o Biožymuo NfL.
 - o Gyvenimo kokybės tyrimai.

Esant papildomų ar tiriamųjų rodiklių pokyčių, pacientui turėtų būti atliekamas MRT tyrimas [29].

Išsėtinės sklerozės magnetinio rezonanso vaizdinimo tyrimų grupės, Išsėtinės sklerozės centrų konsorciumo ir jungtinės Šiaurės Amerikos išsėtinės sklerozės vaizdinimo tyrimų darbinės MRT grupės (angl. *Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis study group, Consortium of multiple sclerosis centers, North American imaging in multiple sclerosis cooperative MRI guidelines working group, MAGNIMS-CMSC-NAIMS*) 2021 m. rekomendacijos stebėjimo metu neįpareigoja atlikti MRT tyrimo su gadolinio kontrastu, šis tyrimas turėtų būti taikomas apgalvotai, turint specifinių klinikinių tikslų [30]. Šį požiūrį palaiko Pietryčių Europos ekspertai [4].

4 klausimas. Kaip turėtų būti valdomas ligos atkrytis / aktyvumo padidėjimas pirmaisiais gydymo kladribino tabletėmis metais

Atkrytis ar išlikęs vidutinis ligos aktyvumas po vieno kladribino kurso nelaikomas terapiniu neveiksmingumu, nes pacientas nėra baigęs viso gydymo [26]. Vokietijos ekspertai vidutinį ligos aktyvumą šiuo laikotarpiu priskiria vėlyvajam atsakui [25]. Tai paprastai nelemia gydymo kladribino tabletėmis nutraukimo (nutraukimo dažnis nuo 0 iki 7,4 %), ir daugumai pacientų skiriamas antrasis gydymo kursas kaip suplanuota [24]. Atsako nebuvimu laikomas didelis ligos aktyvumas (didelis nei prieš gydymą kladribino tabletėmis, sunkus atkrytis ar ≥ 2 atkryčiai) ar progresuojanti negalia, nustatyta praėjus 3–12 mėnesių po pirmojo kurso [25].

Visos ekspertų komisijos pasireiškus ligos aktyvumui pirmaisiais metais siūlo skirti antrąjį kladribino tablečių kursą, išskyrus retus atvejus, kai ligos aktyvumas paradoksaliai padidėja ar sparčiai progresuoja negalia [4, 24–26]. Tokiu atveju patariama pakeisti kladribino tabletes kitu didelio efektyvumo LEMV, kurio veikimo mechanizmas skiriasi nuo kladribino [4, 24, 26]. Sprendžiant dėl gydymo reikia atsižvelgti į anksčiau skirtus LEMV, ligos aktyvumą prieš pradėdant vartoti kladribino tabletes, gretutines ligas ir neštumo planavimą [4, 24].

Ispanijos ekspertų nuomone, jeigu ligos aktyvumas pasireiškė praėjus beveik metams po pirmojo kladribino tablečių kurso, tam tikromis aplinkybėmis galima kiek paankstinti antrąjį kladribino tablečių kursą (pavyzdžiui, skirti nuo 48-os savaitės, kaip tai buvo daryta CLARITY [20] tyrimo metu) [26].

5 klausimas. Kaip turėtų būti valdomas ligos atkrytis / aktyvumo padidėjimas pacientams, kuriems buvo skirti du kladribino tablečių kursai?

Atkrytis po dviejų kladribino tablečių kursų, kai pirmaisiais ir antraisiais metais paciento būklė buvo stabili, tačiau antrųjų metų pabaigoje, trečiaisiais ar ketvirtaisiais metais ligos aktyvumas tapo reikšmingas, rodo neoptimalų [26] ar vidutinį [25] atsaką į kladribino tabletes. Jeigu per šį laikotarpį pasireiškia naujas ligos aktyvumas, galimi du gydymo sprendimai, atsižvelgiant į ligos aktyvumo laipsnį, laiką nuo paskutinio kladribino tablečių kurso iki ligos aktyvumo pasireiškimo ir anksčiau buvusį atsaką į kladribino tabletes:

- jeigu ligos aktyvumas pasireiškė praėjus beveik metams po antrojo kladribino tablečių kurso, trečiaisiais ar ketvirtaisiais metais, klinikinis ir radiologinis ligos aktyvumas yra mažesnis nei buvo prieš gydymą, pacientas gerai toleravo prieš tai skirtus kladribino tablečių kursus, o limfocitų skaičius kraujyje yra bent 800 ląstelių/mm³, galima skirti papildomus kladribino tablečių kursus [4, 24, 26, 29];
- jeigu ligos aktyvumas trečiaisiais ar ketvirtaisiais metais didesnis nei buvo prieš gydymą, rekomenduojama skirti kitus LEMV, pavyzdžiui, sukeliančius B limfocitų žūtį ar slopinančius jų migraciją. Parenkant kitus LEMV, svarbu atsižvelgti į kumuliacinį poveikį imuninei sistemai [4, 24, 26].

6 klausimas. Kaip turėtų būti valdomas ligos atkrytis ir (ar) aktyvumo padidėjimas penktaisiais ir vėlesniais metais?

Tarptautinė ir Ispanijos ekspertų komisijos siūlo pacientams, kuriems atsakas truko ilgiau nei ketverius metus, pasireiškus ligos aktyvumui, skirti papildomus kladribino kursus penktaisiais ar vėlesniais metais. Kontraindikacijų kladribino tablečių skyrimui penktaisiais ar vėlesniais metais nėra [24, 26].

Remiantis Vokietijos ekspertų rekomendacijomis, ligos aktyvumas penktaisiais ir vėlesniais metais yra tolesnio gydymo kladribino tabletėmis arba kitais didelio veiksmingumo LEMV indikacija. Vis dėlto, jeigu uždegiminis ligos aktyvumas yra labai didelis (pavyzdžiui, prireikia plazmaferezės, MRT yra ≥ 3 gadolinį kaupiantys židiniai ar ≥ 5 T2 pažeidimų ar matomas su atkryčiu susijęs būklės pablogėjimas), reikėtų skirti kitus LEMV [25].

Pietryčių Europos ekspertų nuomone, po ketvirtųjų metų atsiradus minimaliam aktyvumui (1–2 nauji T2 pažeidimai), rekomenduojama pacientus toliau stebėti arba skirti papildomus kladribino tablečių kursus. Atsiradus vidutiniam ligos aktyvumui (1 atkrytis ar 3–4 nauji T2 pažeidimai), galima apsvarstyti kladribino tablečių arba kitų LEMV skyrimą, atsižvelgiant į pažeidimų lokalizaciją, planuojamą nėštumą, gretutines ligas ir anksčiau skirtus LEMV. Jeigu išsivysto reikšmingas ligos aktyvumas (> 1 atkrytis ar > 4 nauji T2 pažeidimai) ar ligos progresija, reikėtų skirti kitą LEMV, kurio veikimo mechanizmas skiriasi nuo kladribino [4].

7 klausimas. Kaip turėtų būti valdoma stabili liga ir (arba) liga, neturinti aktyvumo požymių, penktaisiais ar vėlesniais metais?

Šiuo klausimu rekomendacijos šiek tiek skiriasi. Tarptautinės ekspertų komisijos nuomone, tolesnis gydymas nerekomenduojamas, tačiau būtina užtikrinti reguliarią ir atidžią stebėseną. Vis dėlto šiuo klausimu tarptautinės komisijos ekspertų nuomonė išsiskyrė: 5 iš 14 ekspertų svarstė galimybę tam tikromis aplinkybėmis tęsti gydymą kladribino tabletėmis, atsižvelgiant į individualią situaciją ar, pavyzdžiui, dalyvaujant klinikiniam tyrimui [24].

Pietryčių Europos ekspertai palaiko sprendimą neskirti kladribino ar kitų LEMV, jeigu liga nesuaktyvėja po ketvirtųjų metų. Tokiems pacientams turėtų būti taikomas struktūrintas stebėjimas [4]. Ispanijos ekspertai siūlo apsvarstyti tolesnį gydymą kladribino tabletėmis penktaisiais metais,

atsižvelgiant į jų naudą konkrečiam pacientui [26]. Vokietijos ekspertų nuomone, kai liga neaktyvi, siekiant geresnės ligonių gyvenimo kokybės, galima pratęsti laikotarpį be gydymo, taikant struktūrintą stebėjimą arba skirti papildomą gydymą kladribino tabletėmis, atsižvelgiant į anksčiau taikytą gydymą ir ligos aktyvumo istoriją [25]. Kitas gydymo pasirinkimas galėtų būti deeskalacija ir palaikomųjų LEMV skyrimas [29].

8 klausimas. Koks yra rekomenduojamas papildomų kursų skaičius tęsiant gydymą kladribino tabletėmis?

Šiuo klausimu ekspertų nuomonė taip pat nebuvo vienoda. Tęstinio („CLARITY Extension“) klinikinio tyrimo metu du papildomi kladribino kursai buvo gerai toleruojami: bendras nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo panašus kaip ir vartojusiems placebo, o trečiojo ar ketvirtojo laipsnio limfopenija, nors ir dažnesnė vartojusiems kladribiną, išnyko ketvirtųjų metų pabaigoje [21]. Visgi ilgalaikio stebėjimo realiame gyvenime saugumo ir veiksmingumo duomenų trūksta [24].

Tarptautinė ekspertų komisija rekomenduoja skirti mažiausiai vieną papildomą kladribino tablečių kursą su galimybe skirti antrą kursą, atsižvelgiant į klinikinį atsaką. Du papildomi kursai paprastai nerekomenduojami, nebent ligos aktyvumas nesuvaldomas skiriant vieną papildomą kursą [24].

Vokietijos ekspertai siūlo standartiškai skirti du kladribino tablečių kursus, išskyrus atvejus, kai iškyla su saugumu susijusių problemų (tada užtektų vieno kurso) [25].

9 klausimas. Į ką reikėtų atkreipti dėmesį, keičiant gydymą kladribino tabletėmis kitais LEMV?

Nėra atlikta klinikinių tyrimų, palyginančių įvairių LEMV veiksmingumą, juos skiriant anksčiau kladribino vartojusiems pacientams [25], tačiau saugumo problemų pereinant nuo kladribino prie kitų LEMV paprastai nekyla [22].

Ispanijos ekspertai rekomenduoja parinkti veiksmingiausią ir saugiausią didelio efektyvumo LEMV. Ne anksčiau kaip 3 mėnesiai prieš paskiriant kitą LEMV, turėtų būti atliktas MRT tyrimas, kuris ateityje būtų laikomas nauju radiologiniu atskaitos tašku. Taip pat reikia ištirti ir atmesti galimas aktyvias ir latentines infekcijas. Siekiant išvengti kumuliacinės imunosupresijos, geriausia siekti, kad limfocitų skaičius pradėdant naują gydymą būtų normos ribose. Farmakokinetinės vaistų sąveikos mažai tikėtinos jau praėjus savaitei po gydymo kladribinu pabaigos dėl jo palyginti trumpo (apie parą trunkančio) pusinės eliminacijos laiko. Pasišalinimo laikotarpis priklauso nuo skiriamo kito LEMV ir paprastai trunka 3–6 mėnesius. Jis būtinas limfocitų skaičiui atsistatyti bent iki 800 ląstelių/mm³, tačiau neturėtų trukti labai ilgai, ypač tiems pacientams, kuriems gydymas keičiamas dėl smarkaus ligos proveržio [26].

10 klausimas. Į kokius saugumo aspektus reikėtų atkreipti dėmesį, skiriant papildomus kladribino tablečių kursus?

Kladribino tabletės pasižymi priimtinais saugumo savybėmis, o dažniausias nepageidaujamas poveikis yra limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius, kuris paprastai atsistato per 30 savaičių [31]. Nepaisant sumažėjusio limfocitų skaičiaus, vartojant kladribiną, infekcijų rizikos padidėjimo, išskyrus *Herpes zoster* infekciją, neaptinkama [10]. Remdamiesi dviejų realaus gyvenimo tyrimų, klinikinio vaisto vystymo metu sukurto registro ir vieno tęstinio klinikinio tyrimo duomenimis, tarptautinės grupės ekspertai mano, kad apskritai papildomi kladribino tablečių kursai yra gerai toleruojami [24]. Skiriant papildomus kursus, patikra dėl infekcijų turi būti atliekama kaip nurodyta vaistinio preparato charakteristikų santraukoje arba pagal vietines rekomendacijas. Tiek pradinių kursų metu, tiek pradėdant papildomus kladribino tablečių kursus limfocitų skaičius turėtų būti ne mažesnis kaip 800 ląstelių/mm³, kad būtų išvengta su limfopenija susijusios rizikos. Vaisingo amžiaus asmenys turėtų naudoti kontracetines priemones kladribino vartojimo metu ir 6 mėnesius

po paskutinės dozės. Gydant imuninę sistemą slopinančiais vaistais, negalima skirti gyvų vakcinų, tačiau inaktyvintos vakcinos yra leidžiamos [24].

Pagrindinio klinikinio tyrimo (CLARITY) metu pacientams, vartojusiems kladribino tablečių, buvo nustatyta padidėjusi rizika susirgti piktybiniais navikais, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Vis dėlto manoma, kad šis skirtumas atsirado dėl mažesnės nei bendrojoje populiacijoje vėžio rizikos placebo grupėje, nes atlikus palyginimą su kitų išsėtinės sklerozės tyrimų placebo grupėmis, rizika buvo panaši [32]. Taip pat jungtinė keturių klinikinių tyrimų, kuriuose pacientai vartojo kladribiną arba placebo, rezultatų analizė neparodė reikšmingo piktybinių navikų išsivystymo dažnio padidėjimo, palyginti su placebo [33]. Piktybinių navikų rizika vartojant papildomus kladribino tablečių kursus „realiame gyvenime“ nėra žinoma [24]. Aktyvūs piktybiniai navikai yra kontraindikacija skirti kladribiną [10]. Jeigu piktybinis navikas diagnozuojamas laikotarpiu tarp pirmojo ir antrojo kladribino tablečių kurso, kladribino vartojimą reikia nutraukti [26].

Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijos dėl sergančiųjų išsėtine skleroze gydymo kladribino tabletėmis

Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijos dėl sergančiųjų išsėtine skleroze gydymo kladribino tabletėmis buvo priimtos 2023 m. balandžio 19 d. ekspertų susirinkime, kuriame dalyvavo Lietuvos neurologų asociacijos prezidentas ir penki pagrindiniai išsėtinės sklerozės ekspertai iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (2 dalyviai), Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (2 dalyviai) ir Klaipėdos universiteto ligoninės (1 dalyvis). Kiekvienos įstaigos atstovas pristatė kladribino vartojimo patirtį, kuri atitiko mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis. Visi dalyvavo diskusijoje ir pasisakė dėl keliamų klausimų apie kladribino vartojimą trečiaisiais, ketvirtaisiais, penktaisiais ir vėlesniais metais. Visi dalyviai vieningai sutarė dėl tolesnio stebėjimo ir gydymo kladribinu taktikos priėmimo algoritmo.

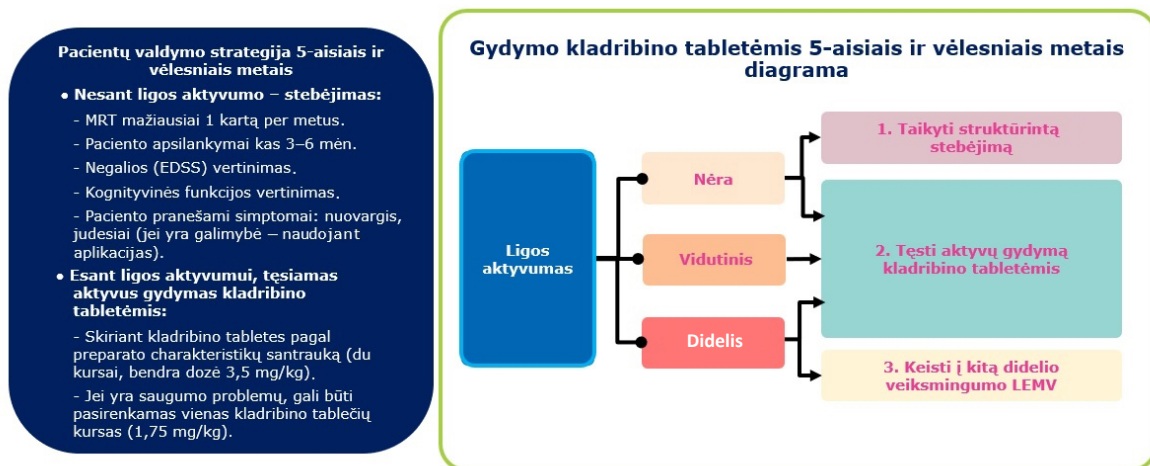
Iš esmės Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijos atitinka šiame straipsnyje aprašytas tarptautines ir užsienio šalių ekspertų rekomendacijas:

1. Labai svarbus ligos aktyvumo struktūrintas stebėjimas ir laiku priimami individualizuoti sprendimai dėl tolesnės stebėjimo ir gydymo taktikos.
2. Daugumai pacientų po dvejų metų gydymo kladribino tabletėmis trečiaisiais ir ketvirtaisiais metais gydymo nereikia. Vis dėlto, jeigu ligos aktyvumas atsinaujina trečiaisiais ar ketvirtaisiais metais, gali būti tęsiamas gydymas kladribino tabletėmis arba skiriami kito veikimo mechanizmo didelio veiksmingumo LEMV.
3. Sprendimas tęsti gydymą kladribino tabletėmis ar skirti kitus didelio veiksmingumo LEMV priklauso nuo:
 - ligos aktyvumo (vertinant klinikinius ir radiologinius požymius): jeigu jis didesnis nei prieš gydymą kladribino tabletėmis, reikia svarstyti galimybę keisti gydymą;
 - negalios laipsnio ir ligos progresavimo eigos;
 - paciento savybių ir gretutinių ligų;
 - vaistų prieinamumo;
 - šeimos planavimo (moterys, gydomos kladribino tabletėmis, gali planuoti pastoti praėjus 6 mėnesiams po paskutinės kladribino tablečių dozės);
 - paciento lūkesčių, vakcinacijos plano.
4. Papildomi kladribino tablečių kursai skiriami remiantis preparato charakteristikų santrauka (bendra 3,5 mg/kg dozė per dvejus metus). Jei yra saugumo problemų, gali būti pasirenkamas vienas kladribino tablečių kursas (1,75 mg/kg).

5. Keisti gydymą kladribino tabletėmis galima bet kuriuo LEMV, laikantis preparato charakteristikų santraukos rekomendacijų pradedant gydymą bei įvertinus ligos aktyvumo laipsnį. Turi būti laikomasi šių sąlygų:
- įprastai ne anksčiau kaip 3 mėnesiai prieš skiriant naują gydymą turi būti atliktas naujas bazinis MRT tyrimas;
 - turi būti normalus limfocitų skaičius;
 - paprastai gydymą nauju LEMV galima pradėti 3–6 mėnesių laikotarpiu po paskutinės kladribino dozės.
6. Nesant ligos aktyvumo penktaisiais metais, laikotarpis be gydymo gali būti pratęstas laikantis struktūrinio stebėjimo metodo, vertinant klinikinę ir radiologinę ligos eigą. Ligos aktyvumas penktaisiais ir vėlesniais metais yra indikacija tolesniam gydymui.

Remiantis poregistraciniais stebėjimo duomenimis, pateiktais tarptautinėse išsėtinės sklerozės konferencijose [34, 35], gydant kladribino tabletėmis nenustatyta nepageidaujamų reiškinių dažnio padidėjimo ar naujų nepageidaujamų reiškinių, palyginti su stebėtais klinikinėmis tyrimų metu.

Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijų dėl sergančiųjų išsėtine skleroze, kuriems buvo skirta kladribino tablečių, priežiūros penktaisiais ir vėlesniais metais santrauka pateikta schemoje (pav.).



Pav. Lietuvos neurologų asociacijos rekomendacijos dėl pacientų, kuriems buvo skirta kladribino tablečių, priežiūros penktaisiais ir vėlesniais metais

Apibendrinimas

Straipsnyje apžvelgtos tarptautinės rekomendacijos ir Lietuvos neurologų asociacijos pasiūlytas algoritmas atsižvelgia į įvairius sergančiųjų išsėtine skleroze atsako į kladribino tabletes scenarijus ir pateikia galimus sprendimus paciento lygmeniu. Siekiant kokybiškos IS eigos kontrolės, atsižvelgiant į tai, ar yra ligos aktyvumas ir koks jo intensyvumas, galimos tokios gydymo LEMV alternatyvos kaip pakartotinis gydymas kladribino tabletėmis, gydymas kitu didelio veiksmingumo LEMV ar laikotarpio, kai negydoma, pratęsimas taikant struktūrinį stebėjimą.

Informacijos atskleidimo deklaracija

Apžvalginio mokslinio straipsnio rankraščio rašymo paslaugą finansavo UAB „Merck Serono Lithuania“.

Visi autoriai yra atsakingi už rankraščio turinį, jį perskaitė ir galutinai patvirtino.

Literatūra

1. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegenerative Disease Management*. 2022; 13(1): 47–70.
2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of multiple sclerosis, 3rd edition. Update 2020 [cited 2023-04-03]. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/united-kingdom/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>.
3. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 271–8.
4. Habek M, Drulovic J, Brecl Jakob G, Barbov I, Radulovic L, Rajda C, et al. Treatment with cladribine tablets beyond year 4: a position statement by Southeast European multiple sclerosis centers. *Neurol Ther*. 2023; 12(1): 25–37.
5. Higienos institutas. Mirusių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes (ilgasis diagnozių sąrašas). Atnaujinta 2022 [cituota 2023-04-03]. Prieiga per internetą: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=204.
6. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006; 52(1): 61–76.
7. Diouf I, Malpas CB, Sharmin S, Roos I, Horakova D, Havrdova EK, et al. Variability of the response to immunotherapy among subgroups of patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2023; 30(4): 1014–24.
8. Bose D, Ravi R, Maurya M, Pushparajan L, Konwar M. Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 61: 103760.
9. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The development of cladribine tablets for the treatment of multiple sclerosis: a comprehensive review. *Drugs*. 2020; 80(18): 1901–28.
10. Merck Europe B. V. Preparato charakteristikų santrauka: mavenclad (kladribinas) 10 mg tabletės. Atnaujinta 2017 [cituota 2023-04-04]. Prieiga per internetą: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_lt.pdf.
11. Coles AJ, Arnold DL, Bass AD, Boster AL, Compston DAS, Fernández Ó, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab over 6 years: final results of the 4-year CARE-MS extension trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1756286420982134.
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): cladribine. Procedure No: EMEA/H/C/004230/0000. Update 2017 [cited 2023-04-05]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(1): 28–35.
14. Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, Giovannoni G, Hyvert Y, Damian D, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1756286419854986.
15. Ruschil C, Gabernet G, Kemmerer CL, Jarbouli MA, Klose F, Poli S, et al. Cladribine treatment specifically affects peripheral blood memory B cell clones and clonal expansion in multiple sclerosis patients. *Front Immunol*. 2023; 14: 1133967.
16. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol*. 2018; 265(5): 1199–209.
17. Wiendl H. Cladribine – an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(10): 573–4.
18. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24(11): 1461–8.
19. Miravalle AA, Katz J, Robertson D, Hayward B, Harlow DE, Lebson LA, et al. CLICK-MS and MASTER-2 Phase IV trial design: cladribine tablets in suboptimally controlled relapsing multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2021; 11(2): 99–111.
20. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 416–26.

21. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 24(12): 1594–604.
22. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Di Cantogno E. Long-term Efficacy for Patients Receiving Cladribine Tablets in CLARITY/CLARITY Extension: Primary Results from 9–15 Years of Follow-up in the CLASSIC-MS Study. *Proceedings of SMDC Annual Meeting*; 2021; Orlando, Florida.
23. Patti F, Visconti A, Capacchione A, Roy S, Trojano M. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13: 1756286420922685.
24. Oreja-Guevara C, Brownlee W, Celius EG, Centonze D, Giovannoni G, Hodgkinson S, et al. Expert opinion on the long-term use of cladribine tablets for multiple sclerosis: Systematic literature review of real-world evidence. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 69: 104459.
25. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Linker R, Rieckmann P, Wattjes MP, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets beyond year 4. *Expert Opin Pharmacother*. 2022; 23(13): 1503–10.
26. Meca-Lallana V, García Domínguez JM, López Ruiz R, Martín-Martínez J, Arés Luque A, Hernández Pérez MA, et al. Expert-agreed practical recommendations on the use of cladribine. *Neurol Ther*. 2022; 11(4): 1475–88.
27. LR SAM. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-729 (2008-08-01, galiojanti suvestinė redakcija 2023-03-25). Dėl išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo. Atnaujinta 2023 [cituota 2023-05-08]. Priega per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.325833/asr>.
28. Freedman MS, Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Hartung HP, et al. The efficacy of cladribine tablets in CIS patients retrospectively assigned the diagnosis of MS using modern criteria: Results from the ORACLE-MS study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017; 3(4): 2055217317732802.
29. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Kleinschnitz C, Linker R, Rieckmann P, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(16): 1965–9.
30. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20(8): 653–70.
31. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 29:168–74.
32. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(6): e158.
33. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 46: 102572.
34. Giovannoni G, Berger J, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A, et al. Poster presentation: Updated post-approval safety of cladribine tablets in the treatment of multiple sclerosis, with particular reference to respiratory viral infections (P0415). *MSVirtual – 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting*; [online]; September 11–13, 2020.
35. Giovannoni G, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A. Poster presentation: Updated post-approval safety of cladribine tablets in the treatment of multiple sclerosis, with particular reference to liver safety (P341). *ECTRIMS 2022 – 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; Amsterdam (NL); October 26–28, 2022.
36. Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13: 1756286420935019.