

Význam časné diagnostiky a terapie v životní perspektivě pacientů s roztroušenou sklerózou

doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění s různou mírou neurodegenerace centrálního nervového systému (CNS). Klinický obraz je dán diseminací zánětlivých ložisek v CNS a mírou mozkové atrofie. Izolovaný, náhlý vznik ložiskových neurologických příznaků v souladu s možným rozvojem RS označujeme jako klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrom, CIS). Od časných fází onemocnění probíhají procesy, které vedou k trvalé ztrátě axonů korelující s tíží klinického postižení. K významným faktům podporujícím časnou léčbu patří zejména skutečnost, že pacienti s CIS vykazují vysoké riziko konverze do CDMS, histopatologická data navíc ukazují, že poškození mozku jsou přítomna ještě před manifestací prvních klinických příznaků nemocného. V terapii RS rozlišujeme léčbu k potlačení patogenetických dějů ovlivněním imunitního systému (léčba imunomodulační a imunosupresivní) a léčbu k potlačení symptomů (léčba symptomatická). Přestože dosud neexistuje terapie vedoucí k úplné úzdavě RS, lze říci, že současné terapeutické možnosti mohou při správně a včasné vedené intervenci značně přispět ke zlepšení kvality života pacientů postižených tímto nelehkým onemocněním.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, interferon beta, glatiramer acetát, natalizumab, fingolimod.

Importance of early diagnosis and treatment in the life perspective of patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease with a varying degree of neurodegeneration of the central nervous system (CNS). The clinical presentation is determined by dissemination of inflammatory lesions in the CNS and the degree of brain atrophy. An isolated and abrupt development of focal neurological signs consistent with a possible development of MS is referred to as clinically isolated syndrome (CIS). Since early stages of the disease, processes take place that result in permanent axonal loss correlating with the severity of clinical disease. Important facts supporting early treatment particularly include the fact that patients with CIS exhibit a high risk of conversion to CDMS; moreover, histopathological data show that brain damage is already present prior to manifestation of the initial clinical signs in the patient. Treatments to suppress the pathogenetic processes by affecting the immune system (immunomodulation and immunosuppressive therapy) and treatments to suppress the symptoms (symptomatic therapy) are distinguished in treating MS. Although there is still no therapy that would completely cure MS, it is possible to say that current therapeutic options can, when used appropriately and early, significantly contribute to improving the quality of life of patients with this difficult condition.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod.

Neurol. prax 2012; 13(5): 274–277

Seznam zkratk

CDMS – clinically definite multiple sclerosis
CIS – clinically isolated syndrom
CNS – centrální nervový systém
DMD – disease modifying drugs
IVIG – intravenózní imunoglobuliny
MP – monoklonální protilátka
MR – magnetická rezonance
PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie
PPRS – primárně progresivní forma RS
RRRS – relaxující-remitující forma RS
RS – roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění s různou mírou neurodegenerace centrálního nervového systému (CNS). Agresivní autoimunitní zánět a současně probíhající zánik axonů a dalších nervových struktur právě v nejranějších obdobích onemocnění výrazně ovlivňují dlouhodobou prognózu a vyžadují časný terapeutický zásah

za účelem potlačení zánětu a zachování funkce neuronální transmise. Klinický obraz je dán diseminací zánětlivých ložisek v CNS a mírou mozkové atrofie. Podle aktuálních diagnostických kritérií může být diagnóza RS stanovena již při prvních klinických projevech nemoci, přičemž pravděpodobnost rozvoje RS může potvrdit průkaz víceložiskového postižení pozorovaného na magnetické rezonanci (MR) mozku a míchy a průkaz oligoklonálních imunoglobulinů v mozkomíšním moku.

Izolovaný, náhlý vznik ložiskových neurologických příznaků v souladu s možným rozvojem RS označujeme jako klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrom, CIS). CIS definujeme jako nástup klinických příznaků (mono- či multifokální CIS), které odpovídají demyelinizační příhodě při roztroušené skleróze a laboratorně je podpořena pozitivním nálezem T2 hypersignálních lézí na MR mozku, příp. pozitivním likvorovým nálezem spočívajícím v průkazu intratékální syntézy IgG.

Celkem 85 % pacientů s CIS přechází následně do klinicky definitivní roztroušené sklerózy (clinically definite multiple sclerosis, CDMS). Za lepší prognostické faktory lze považovat následující:

- monofokální CIS
- postižení aferentních drah (izolované senzitivní symptomy)
- dlouhý interval k druhému relapsu (v prvních 2–5 letech)
- absence významného deficitu v neurostatu po 5 letech
- nespecifický nález na MR

Mezi faktory predikující větší riziko časně konverze do CDMS lze zařadit:

- multifokální CIS
- postižení eferentních drah – motorické symptomy
- vysoký relaps rate (RR) v prvních 2–5 letech
- významný deficit v neurostatu během 5 let
- abnormální nález na MR s víceložiskovými lézemi

Tabuľka 1. Registrované preparáty v indikácii CIS v ČR. Pozn. U Rebifu 44 dosud nebola stanovená úhrada

Terapie CIS v ČR				
léčba	způsob podání	dávka	frekvence podání	obchodní název / klinická studie
IFN beta 1a	i.m.	30 µg	1 × týdně	AVONEX/CHAMPS
IFN beta 1b	s.c.	250 µg	ob den	BETAFERON/BENEFIT
glatiramer acetát	s.c.	20 mg	denně	COPAXONE/PRECISE

Časným stadiem roztroušené sklerózy tedy rozumíme CIS a první měsíce klinicky definitivní roztroušené sklerózy. Od časných fází onemocnění probíhají procesy, které vedou k trvalé ztrátě axonů korelující s tíží klinického postižení. K významným faktům podporujícím časnou léčbu patří zejména skutečnost, že pacienti s CIS vykazují vysoké riziko konverze do CDMS, histopatologická data navíc ukazují, že poškození mozku jsou přítomna ještě před manifestací prvních klinických příznaků nemocného.

Nejčastější formu představuje relabující-remitující forma RS (RRRS), která je charakterizována střídáním relapsů a remisí, zpravidla s následným přechodem do stadia sekundární progresivní RS. Toto stadium je charakterizováno pozvolným nárůstem neurologického deficitu. Primárně progresivní forma RS (PPRS) představuje asi 10–15 % případů. Onemocnění charakterizuje postupný nárůst neurologické symptomatiky. Průběh onemocnění je závislý na formě RS, vychází z aktivity onemocnění a podílu zánětu a neurodegenerace.

Současná terapie RS

Léčba roztroušené sklerózy (RS) interferony přinesla pozitivní výsledky ve smyslu zpomalení klinických příznaků u řady pacientů na celém světě, např. snížení počtu atak, snížení rozvoje disability či zlepšení nálezů na MRI, zejména snížení počtu T2 hypersignálních Gd+ lézí.

V terapii RS rozlišujeme léčbu k potlačení patogenetických dějů ovlivněním imunitního systému (léčba imunomodulační a imunosupresivní) a léčbu k potlačení symptomů (léčba symptomatická). Vzhledem k současným znalostem o časné a nevratné axonální lézi je doporučováno časné zahájení léčby a intenzivní terapeutické úsilí se tak přesouvá do úvodních stadií RS. Klinické studie zabývající se efektem léků modifikujících průběh choroby v časných stadiích totiž prokázaly, že včasnou léčbou v době prvních příznaků je možné zásadně ovlivnit další průběh nemoci.

V terapii CIS rozlišujeme léčbu vlastního relapsu podáváním intravenózních kortikosteroidů a dlouhodobou imunomodulační terapii k potlačení zánětlivé aktivity.

Léčba relabující-remitující RS

Léčba relapsu RS spočívá v bolusovém intra-venózním podávání vysokých dávek kortikoidů (methylprednisolon), a to zpravidla bez následné perorální terapie. Pacient musí být preventivně zajištěn před nežádoucími účinky kortikoidů. Při nedostatečné odezvě intravenózních kortikosteroidů s přetrváváním klinických symptomů déle než 3 týdny lze podat sérii plazmaferéz.

V dlouhodobé léčbě RRRS se uplatňují imunomodulační preparáty, tzv. léky modifikující nemoc – disease modifying drugs (DMD). Od roku 1993 byl postupně zaveden do léčby RS interferon beta – interferon beta-1b, interferon beta-1a, který významně snižuje zánětlivou odpověď ovlivněním cytokinové sítě, a později i glatiramer acetát, kopolymer čtyř aminokyselin (glutamin, lyzin, alanin, tyrozin), který mění reaktivitu imunitních buněk podílejících se na vzniku zánětlivých ložisek v mozku a míše.

V některých zemích EU včetně ČR je interferon beta (a glatiramer acetát) schválen i pro terapii iniciální fáze RS – CIS.

Výsledky studií zaměřených na terapii CIS postupně přinášejí pozitivní náhled na možnosti ovlivnění časných stadií RS. U pacientů s CIS, kteří byli léčeni IFN-beta-1a 1krát týdně v dávce 30 µg i.m. nebo placebem ve studii CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), byl prokázán účinek IFN-beta-1a na zpoždění rozvoje CDMS. Po 2 a 3 letech bylo riziko rozvoje CDMS 21 % a 35 % ve skupině s IFN-beta-1a ve srovnání s 39 % a 50 % u pacientů s placebem. Studie ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis) prokázala nižší procento konverze do CDMS (34 %) u pacientů léčených po 2 roky IFN-b-1a 1krát týdně v dávce 22 µg s.c. (Rebif) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (45 %). Studie prokázala rovněž signifikantní zpomalení rozvoje mozkové atrofie (o téměř 30 %) ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Studie BENEFIT (Betaferon in Newly Emerging MS for Initial Treatment) prokázala u pacientů s CIS léčených obden dávkou 250 µg IFN-beta-1b s.c. signifikantní oddálení přechodu do CDMS (69 %) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (85 %). Statisticky signifikantní byla rovněž 50 % redukce rizika druhého relapsu ve srovnání s placebovou skupinou ($p < 0,0001$).

Ve studii PRECISE (Presenting With a Clinically Isolating Syndrome) zaměřené na léčbu glatiramerem acetátem v dávce 20 mg denně s.c. byl prokázán statisticky signifikantně nižší rozvoj CDMS u léčené skupiny (25 %) proti pacientům, kterým bylo podáváno placebo (43 %; $p < 0,0001$). Studie prokázala rovněž 61 % pokles nových T2 lézí a 60 % snížení nových kontrastních změn na MR.

Další alternativou (léky 2. volby) jsou v léčbě CDMS intravenózní imunoglobuliny (IVIG), jejichž efekt je dán přítomností molekul regulujících funkce imunitního systému. Klasická imunosuprese spočívá v podávání azatioprinu, který má na T-lymfocyty antiproliferativní vliv. Nezbytné jsou laboratorní kontroly a preventivní onkologické prohlídky.

V indikaci RS s vysokou aktivitou onemocnění byla v posledních letech zkoušena monoklonální protilátka (MP) pro RRRS – natalizumab (Tysabri), který byl již uveden na trh ve většině zemí EU, včetně ČR. Jedná se o selektivní inhibitor adhezní molekuly, vážící se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Specificky se váže na $\alpha 4 \beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezní molekulou-1 (VCAM-1), ligandy osteopontinu a alternativně spojenou doménou fibronektinu, spojovacího segmentu-1 (CS-1). Blokuje interakci $\alpha 4 \beta 7$ integrinu s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou-1 (MadCAM-1). Narušení těchto molekulárních interakcí brání transmigraci mononukleárních leukocytů endotelem do zánícených parenchymálních tkání. Další mechanismus působení může spočívat v potlačení probíhajících zánětlivých reakcí v nemocných tkáních inhibicí interakce leukocytů s expresí $\alpha 4$ s jejich ligandy v extracelulární matici a na parenchymálních buňkách. Preparát má dle výsledků studií dvojnásobně vyšší efektivitu oproti stávajícím lékům první volby ve všech sledovaných parametrech, mj. 68 % snížení počtu relapsů a 92 % snížení aktivity nemoci prokazatelné při sledování gadolinem se sytících lézí bílé hmoty mozkové v obraze magnetické rezonance. V souvislosti se zaznamenaným rizikem vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je natalizumab povolen pouze k monoterapii a předpokládá se zařazení léčených pacientů do mezinárodní databáze ke sledování dlouhodobé bezpečnosti preparátu.

U rezistentních atak je alternativou plazmaferéza.

Léčba sekundární progresivní RS

Sekundární progresivní RS je terapeuticky hůře ovlivnitelná – určitou účinnost prokázal

interferon beta-1b, dosáhnout stabilizace lze imunosupresivní léčbou – pulzními intravenózními dávkami steroidů spolu s cyklofosfamidem nebo mitoxantronem. V některých případech lze stav ovlivnit opakovanými sériemi intravenózních steroidů. Terapie PPRS bývá neúspěšná, přesto se zkouší případný efekt imunosupresivní terapie.

Symptomatická léčba

Symptomatická léčba je zaměřena na potlačení klinických projevů onemocnění. Spasticitu tlumíme myorelaxancií (baklofen, tizanidin, tetrazepam, tiokolchikosid), lokálně aplikací botulotoxinu do spastického svalu nebo u těžké generalizované spasticity zavedením baklofenové pumpy při selhání ostatních neinvazivních metod léčby (tuto metodu ve spolupráci s Neurochirurgickou klinikou využívá např. MS centrum v Olomouci nebo MS centrum 2. LF UK v Praze). Sfinkterové obtíže léčíme na základě urodynamického vyšetření, zpravidla farmakologicky, v případě močového rezidua tzv. čistou intermitentní autokatetrizací. Centrální neuropatickou bolest ovlivňujeme karbamazepinem nebo gabapentinem, nově pak pregabalinem. Deprese a anxiozita má být léčena farmakologicky, obecně se preferují preparáty typu SSRI, které nemají tlumivý účinek. Únava je částečně ovlivnitelná amantadinem, nootropiky, doporučuje se pravidelná fyzioterapie včetně aerobního tréninku. Při opakovaných virózách podáváme preventivně amantadin.

Hledání nových terapeutických možností

Přes uspokojivé výsledky má současná medicína RS své limity – jejich účinnost není stoprocentní a dlouhodobá intervenční aplikace přináší řadu úskalí snižujících léčebný efekt. Proto jsou intenzivně hledány nové cesty či odlišná léčebná schémata. V současné době probíhají klinické studie mapující efekt nových orálních a parentálních léků v indikaci RRRS, event. PPRS.

V popředí odborného zájmu stojí v současné době zejména terapie vedoucí k potlačení vlastních etiopatogenetických mechanismů tohoto onemocnění. Jedná se zejména o orální preparát Gilenya (fingolimod), modulátor sfingosin-1 fosfátového receptoru (S1P1), inhibující T-lymfocyty v jejich schopnosti uvolňování z lymfatických uzlin do krevní cirkulace, který ovlivňuje neurogenezi a další neuronální buněčné funkce.

Výsledky řady dalších klinických studií deklarují efekt terapie jak redukcí aktivity na MR, tak snížením počtu relapsů onemocnění. Co se týče terapie CIS, byl zkoumán efekt a bezpečnost perorálního kladribinu u subjektů s první klinickou příhodou.

Jiná klinická studie hodnotí účinnost a bezpečnost léčby teriflunomidem, derivátu leflunomidu, který se užívá v léčbě revmatoidní artritidy.

Perspektivy pacientů s RS

Přesto, že dosud neexistuje terapie vedoucí k úplné uzdravě RS, lze říci, že současné terapeutické možnosti mohou při správně a včasné vedené intervenci značně přispět ke zlepšení kvality života pacientů postižených tímto nelehkým onemocněním.

Časná léčba představuje v současné době jediný správný a možný postup, jak zabránit nevratnému poškození CNS a oddálit invaliditu, která kromě výrazného snížení kvality života s sebou nese i těžké socioekonomické aspekty (ztráta pracovního a společenského uplatnění). Časná léčba tak představuje naději pro pacienty s tímto závažným onemocněním.

Literatura

- Anderson TJ, Donaldson IM, Sheat JM, George PM. Methylprednisolone in multiple sclerosis exacerbation: changes in CSF parameters. *Aust N Z J Med* 1990; 20(6): 794–797.
- Antel JP, Birnbaum G, Hartung HP. Clinical Neuroimmunology. Blackwell Science, 1998: 423.
- Bartoš A, Fialová L, Soukupová J, Kukul J, Malbohan I, Piřha J. Elevated intrathecal antibodies against the medium neurofilament subunit in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 20–25.
- Bartoš A, Piřha J. Axonální patologie v časných stádiích roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N* 2004; 67(5): 381.
- Bech E, Jycke J, Gadeberg P, Hansen HJ, Malmström C, Andersen O, Christensen T, Ekholm S, Haahr S, Höllsberg P, Bergström T, Svennerholm B, Jakobsen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled MRI study of anti-herpes virus therapy in MS. *Neurology* 2002; 58: 31–36.
- Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, Romani A, Cosi V. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(1): 2–4.
- Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, Dilitz E, Deisenhammer F, Reindl M. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349: 139–145.
- Caputo D, Zaffaroni M, Ghezzi A, Cazzullo CL. Azathioprine reduces intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1987; 75(2): 84–86.
- Confavreux C, Chapuis-Cellier C, Arnaud P, Robert O, Aimard G, Devic M. Oligoclonal fingerprint of CSF IgG in multiple sclerosis patients is not modified following intrathecal administration of natural beta-interferon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(11): 1308–1312.
- Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, Aragona M, Tomassini V, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2008.
- Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, Perla F, Delsedime M, Gusmaroli G, Bergamini L. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36(2): 238–243.
- Ehling R, Lutterotti A, Wanschitz J, Khalil M, Gneiss C, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Increased frequencies of serum antibodies to neurofilament light in patients with primary chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 601–606.

- Eikelenboom MJ, Petzold A, Lazeron RH, Silber E, Sharief M, Thompson EJ, Barkhof F, Giovannoni G, Polman CH, Uitdehaag BM. Multiple sclerosis: Neurofilament light chain antibodies are correlated to cerebral atrophy. *Neurology* 2003; 60: 219–223.
- FDA Approves Novantrone For Treating Advanced Multiple Sclerosis. October 13, 2000. <http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/ans01046.html>.
- Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Invest* 1992; 70: 28–37.
- Firategrast (SB683699) Surface Area Study in Multiple Sclerosis Patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548769>.
- Grimaldi LME, Martino GV. CSF oligoclonal banding pattern changes in a long-surviving SSPE patient treated with α -IFN. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 1991; 12(6): 392–461.
- Havrdová E, et al. Neuroimmunologie. Praha: Maxdorf; 2001: 451.
- Havrdová E. Noviny v léčbě roztroušené sklerózy. *Lékařské listy*. 13. 1. 2004.
- Havrdová E. Význam časně léčby roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Neurol. praxi* 2004; 5: 291–294.
- Jeffrey S. Fingolimod 3-Year Results Show Continued Low Relapse and Disease Activity in MS. April 25, Medscape Medical News 2008. <http://www.medscape.com/viewarticle/573504>
- Kaiser R, Obert M, Kaufmann R, Czygan M. IgG-antibodies to CNS proteins in patients with multiple sclerosis. *Eur J Med Res* 1997; 2(4): 169–172.
- Kinnunen E, Timonen T, Pirttilä T, Kalliomäki P, Ketonen L, Matikainen E, Sepponen R, Juntunen J. Effects of recombinant alpha-2b-interferon therapy in patients with progressive MS. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(6): 457–460.
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Polman CH, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Dahms S, Lindberg R, Kappos L, Sandbrink R. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 371–378.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
- Mareš J, Herzog R, Urbánek K, Podivínský J, Bekárek V, Sklenařová J, Zapletalová J, Hluštík P, Sládková V, Doležal D, Kaňovský P. Relapsing-remitting multiple sclerosis and oligoclonal band pattern during disease modifying drug therapy. *Čes a slov Čes a slov Neurol Neurochir* 2007; 70/103(6): 674–677. IF 0,07
- Mareš J, Muchová B, Herzog R, Urbánek K. Změny vzorce oligoklonálních proužků v likvoru nemocných s roztroušenou sklerózou během terapie interferony beta, resp. glatiramer acetátem. Pilotní studie. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2003; 66/99(2): 118–120. IF 0,047
- McDonald WI, Copston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
- Mehta PD, Kulczycki J, Patrick BA, Sobczyk W, Wisniewski HM. Effect of treatment on oligoclonal IgG bands and intrathecal IgG synthesis in sequential cerebrospinal fluid and serum from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1992; 109(1): 64–68.
- Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory CNS environment. *Ann. Neurol. Ann Neurol*. 2006; 59: 880–892.
- Menge T, Lalive PH, von Budingen HC, Cree B, Hauser SL, Genain CP. Antibody responses against galactocerebroside are potential stage-specific biomarkers in multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 453–459.

32. Merck Serono Announces Initiation Of The ORACLE MS Trial To Evaluate Cladribine Tablets In Patients At Risk Of Developing Multiple Sclerosis. 19 Sep 2008. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/122047.php>.

33. Multiple Sclerosis Franchise. http://www.tevapharm.com/research/products_ms.asp.

34. O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE, Piyasirisilp S, Bar-Or A, Khoury S, Wucherpfennig KW, Hafler DA. Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 140–148.

35. Phase 2 Data Show Daclizumab Significantly Reduced Multiple Sclerosis Lesions In Patients Receiving Interferon Beta Therapy 12 Oct 2007. Biogen Idec Inc. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/85336.php>.

36. Racek J, a kol. *Klinická biochemie*. Praha: Galén 2006; 2: 329.

37. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dillitz E, Deisenhammer F, Poewe W, Berger T. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122: 2047–2056.

38. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, Ransohoff RM, Richert JR, Jacobs LD, Herndon RM, Salazar AM,

Fischer JS, Granger CV, Goodkin DE, Simon JH, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschield CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munchsauer FE, O'Reilly K, Priore RL, Whitham RH. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNβ-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *J Neuroimmunol*. 1999; 93(1–2): 8–14.

39. Saiz A, Carreras E, Berenguer J, Yague J, Martinez C, Marin P, Rovira M, Pujol T, Arbizu T, Graus F. MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology*. 2001; 56(8): 1084–1089.

40. Sastre-Garriga J, Tintore M, Rovira A, Grive E, Pericot I, Comabella M, Thompson AJ, Montalban X. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler* 2003; 9: 39–43.

41. Schwarz M, Spector L, Gortler M, Weisshaus O, Glass-Marmor L, Karni A, Dotan N, Miller A. Serum anti-Glc (α1,4)Glc (α) antibodies as a biomarker for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 244: 59–68.

42. Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology* 2002; 58: 1372–1381.

43. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344(8914): 9–13.

44. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, Preinergerova J, Rizzo M, Singh I. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–1608.

45. Vachová M. Éra nových léků v terapii roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2009; 10(5): 305–308.

Článek doručen redakci: 14. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2012

doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
maresja@seznam.cz



SOLEN rozširuje portfólio tlačovín pre lekárov o knižnú produkciu

edícia MEDUCA

Neviete, komu zveriť vydanie svojej knihy?



ZAISTÍME VÁM:

KVALITNÚ REDAČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ, PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE

Pre viac informácií píšte a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLE
MEDICAL EDUCATION