

NEDA-koncept jako výsledek léčby pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

Neurologická klinika FN Ostrava

Roztroušená skleróza (RS) je chronické potenciálně invalidizující onemocnění CNS podmíněné fokální i difúzní patologií. Současné terapeutické možnosti se opírají zejména o podání metylprednisolonu při relapsu a chronické podávání léků ovlivňujících přirozený průběh nemoci (DMD léky). Tyto léky působí velmi dobře na fokální patologii reprezentovanou imunologickým zánětem, méně pak na difúzní patologii reprezentovanou neurodegenerací a axonální ztrátou, která je však právě tou částí patofyziologie RS, která má zásadní prognostický význam pro nemocného s RS. NEDA-4 koncept (no evidence of disease activity) přináší nový pohled na výsledek léčby pacienta s RS, a to jednak zavedením principu „freedom of the disease“, tedy nepřítomnosti aktivity a progresu nemoci v klinickém i radiologickém obraze a také zahrnutím hodnocení atrofie mozku, která koreluje s difúzními změnami CNS. Dosažení co nejdelšího trvání NEDA-4 je významným cílem terapie RS u individuálních nemocných.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, NEDA-koncept, atrofie mozku.

NEDA-4 concept as a treatment outcome in multiple sclerosis patients

Multiple sclerosis (MS) is a chronic potentially disabling disease of the central nervous system (CNS) with underlying focal and diffuse pathology. Current therapeutic options are based on administration of methylprednisolon during relapse and chronic treatment with disease modifying drugs (DMD). These drugs highly influence focal pathology represented by immune inflammation, but are less effective on diffuse pathology represented by neuro-degeneration and axonal loss which is however this part of MS pathophysiology that has major prognostic impact for MS patient. NEDA-4 concept (no evidence of disease activity) brings a new insight to MS treatment outcomes by introduction of the “freedom of the disease” principle (i.e. absence of disease activity and progression in both clinical and radiological point of view) and inclusion of assessment of brain atrophy which correlates with diffuse changes of the CNS. Achievement of long-term NEDA-4 is an important goal of MS treatment in individual patients.

Key words: multiple sclerosis, NEDA-concept, brain atrophy.

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické onemocnění CNS s velmi variabilními klinickými projevy. Patofyziologicky se uplatňují mnohočetná ložiska zánětu s demyelinizací a různý stupeň axonální transektce. Hlavním cílem léčby je prevence dalších relapsů nemoci a progresu neurologického deficitu. Toho se snažíme docílit pomocí tzv. DMD (disease modifying drugs) léků, které různými mechanismy zasahují do patogenetického procesu RS a s větší či menší účinností, která je nejspíše determi-

vána zejména genetickým a imunologickým milieum jednotlivých nemocných, aktivitu nemoci tlumí. Žádnému z dosud známých léků se to však nedaří na 100 % a dlouhodobě. Proto v klinické praxi potřebujeme pomocí určitých parametrů co nejlépe, a to zejména z prognostického hlediska, posoudit míru účinnosti jednotlivých léčebných postupů u konkrétních nemocných. Doposud jsme byli zvyklí hodnotit průběh RS podle událostí, které jsou pro nemocného negativní (klinický relaps, progres v EDSS škále nebo aktivita na magnetické rezonanci (MR)). NEDA

koncept (no evidence of disease activity) přináší zcela nové pojetí tohoto hodnocení. Zejména zavádí princip tzv. „freedom of the disease“, tedy situaci, kdy RS svého nositele nezatěžuje relapsy, zhoršením neurologického nálezu nebo aktivitou na MR, přičemž se hodnotí doba, po kterou neměl nemocný žádnou aktivitu nemoci, tedy nebyl přítomen žádný z uvedených parametrů.

NEDA-koncept

Původně se jednalo o tzv. NEDA-3 koncept, který zahrnoval dva klinické parametry (relaps



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., pavel.hradilek@fnspo.cz

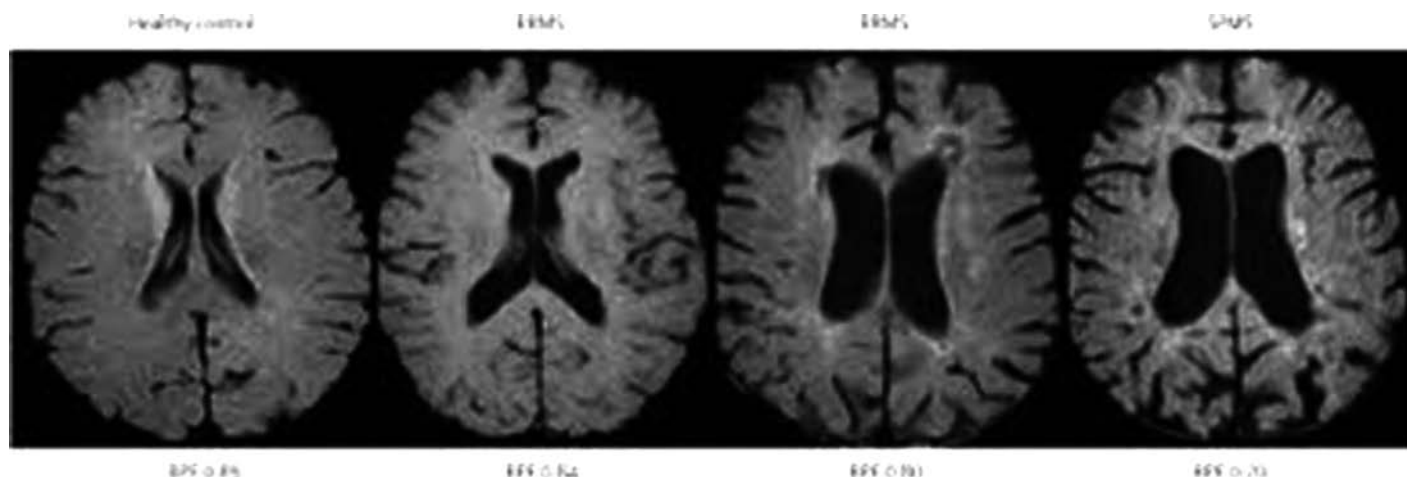
Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 169–173

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2016

Obr. 1. Srovnání atrofie mozku (zdravý jedinec, relaps-remitentní RS, sekundárně progresivní RS a primárně progresivní RS) Lancet Neurol 5(2), Bermel RA and Bakshi R, The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis, pages 158–170. Copyright (2006)



Tab. 1. Definice NEDA-4 konceptu

Parametry	Klinické	MR
Fokální	Žádné potvrzené relapsy	Žádná MR aktivita (Gd+ léze a/nebo nové/zvětšující se T2 léze)
Difuzní	Žádná potvrzená progresse EDSS*	Není roční ztráta objemu mozku >0,4 %

*zvýšení EDSS skóre za 6 měsíců (o 1,5 bodu jestliže je baseline skóre 0, o 1 bod jestliže je baseline skóre $\geq 1,0$ a o 0,5 bodu, jestliže je baseline skóre $>5,0$)

nemoci vyjadřující fokální zánětlivou aktivitu a progresi v EDSS škále vyjadřující celkový neurologický deficit) a 1 MR parametr (Gd+ léze a/ nebo nové nebo zvětšující se T2 léze vyjadřující fokální zánětlivou aktivitu nemoci). Tento koncept však z hlediska MR nevyjadřoval proces korelující s dlouhodobou invaliditou nemocného, a byl proto doplněn druhým MR parametrem (ztráta objemu mozku vyjadřující difuzní patologii CNS). V současné verzi NEDA-4 konceptu se nám tedy prolíná nepřítomnost klinických i MR parametrů pro hodnocení fokálního i difuzního postižení (tabulka 1). Takto je získána možnost vyváženě hodnotit parametry nejen fokálního, ale i difuzního postižení CNS.

RS má většinou ve svých časných fázích relabující-remitující průběh (RRRS), tedy občasné exacerbace následované obdobími remise (80–85 % nemocných). Asi u poloviny nemocných dojde během 10 let trvání nemoci k přechodu do tzv. sekundárně progresivní fáze, ať už s relapsy, nebo bez nich. Menší část nemocných pak má od počátku primárně progresivní průběh (Pithadia, Jain et Navale, 2009; Noseworthy et al., 2000; Compston et Coles, 2002). Progresivní formy nemoci mohou mít následující fenotypy: a) aktivní nemoc s progresí, b) aktivní nemoc bez progresse, c) neaktivní nemoc, ale s progresí, d) neaktivní nemoc bez progresse (stabilní). Aktivita RS je determinována relapsy (hodnoce-

ní nejméně 1× ročně) nebo MR aktivitou (Gd+ nebo nové nebo zvětšující se T2 léze), progresse je pak determinována klinickým hodnocením (EDSS škála) nejméně 1× ročně (Lublin et al., 2014). Časná fáze nemoci je charakterizována větší přítomností fokální zánětlivé aktivity, která se odráží jednak v relapsech po stránce klinické a jednak tvorbou nových T2 lézí po stránce MR. S touto částí patofyziologie RS je většina klinických lékařů dobře obeznámena a také většinou do ní dokážeme léčebně zasáhnout, ať už v krátkodobém horizontu (methylprednisolon při relapsu) nebo dlouhodobým podáváním imunomodulačních léků.

Na základě Charcotovy koncepce RS jako fokální zánětlivé demyelinizační nemoci bílé hmoty se většina úsilí porozumět patogenezi nemoci a nalézt efektivní terapeutické postupy soustředila na mechanismy zánětu, demyelinizace a remyelinizace. I když poznatky získané z takovýchto studií znamenaly nepochybně pro nemocné terapeutický benefit, celkové ovlivnění nemoci nebylo a není uspokojivé. Příčinou toho je, že patologie a patogeneze RS je mnohem komplexnější než se původně předpokládalo. Patologickým rysem RS je přítomnost fokálních demyelinizačních plak s částečným zachováním axonů a formací reaktivní gliové jizvy v bílé a šedé hmotě CNS. K axonální ztrátě také dochází přímým důsledkem zánětu, který je způsoben

aktivovanými lymfocyty. Navíc je přítomno také difuzní postižení v tzv. „normálně vypadající“ šedé a bílé hmotě. S postupující progresí nemoci jsou tyto změny spojovány s narůstající globální atrofií mozku. Všechny tyto změny jsou přítomny u všech pacientů s RS. Jakou mírou však přispívají k celkové patologii RS, se různí mezi jednotlivými pacienty, ale i klinickými subtypy nemoci (Kutzelnigg et Lassmann, 2014). Víme, že počet lézí, případně výskyt nových lézí, má jen velmi slabou korelaci s celkovou neurologickou invaliditou nemocného (tzv. klinicko-radiologický paradox RS) (Barkhof, 1999). Neurodegeneraci a axonální ztrátu, které mají za následek mozkovou atrofii, můžeme pozorovat již v časných fázích nemoci. Je přítomna i u pacientů s relaps-remitentní RS, přičemž bylo prokázáno, že u nich existuje přímá souvislost mezi kortikální atrofií mozku a kognitivním postižením (Morgen et al., 2006). Úbytek mozkové tkáně postupuje u jedinců s RS rychleji (0,5–1,35 % za rok) než u zdravé populace (i ta bohužel ztrácí mozek fyziologicky, a to rychlostí 0,1–0,3 % za rok) (Simon, 2006; Barkhof et al., 2009; Bermel et Bakshi, 2006). Neurodegenerace se u RS může vyskytovat nezávisle na zánětu nebo dokonce může být primární příčinou poškození CNS při této nemoci (Trapp et Nave, 2008). Výsledky řady studií, které se pokoušely korelovat MR léze s klinickým stavem pacienta, přinášely často zklamání, což lze vysvětlit hlavně tím, že byly zaměřeny na hodnocení fokálních změn v bílé hmotě. Tyto však samy o sobě nevedou k progresi neurologického postižení a fokální demyelinizace sama o sobě nemůže zcela vysvětlit patologický proces vedoucí k invaliditě nemocného (Giorgio et al., 2008). Celková atrofie mozku má daleko silnější korelaci



Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem nebo u pacientů s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancing lézí na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI. **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému zpomalení srdeční frekvence. Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a mít změřen krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya. Všichni pacienti by měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a je nutno po podání druhé dávky přípravku Gilenya opakovat monitorování. Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena: na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby, na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby, na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby. Pokud je přerušena léčba kratší než uvedeno výše, může léčba pokračovat následující dávkou podle plánu. S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti s poruchami atrioventrikulárního vedení. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění se doporučuje konzultace kardiologa. Během léčby je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz, po třech měsících a poté nejméně jedenkrát ročně, a provést kontrolu krevního obrazu v případě výskytu známek infekce. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit. U pacientů bez protilátek proti VZV je před zahájením léčby doporučena vakcinace. * Po uvedení na trh byly hlášeny izolované případy kryptokokové meningitidy. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. * Makulární edém byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg. Po 3 – 4 měsících od zahájení léčby se doporučuje provést oční vyšetření. Je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních transamináz a bilirubinu před zahájením léčby a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci terapie a pravidelně poté. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Při převádění z jiných chorob modifikujících léků na přípravek Gilenya je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současné minimalizace rizika reaktivity choroby. Léčbu přípravkem Gilenya lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu nebo glatirameru acetátu. U dimethylfumarátu je před zahájením léčby přípravkem Gilenya nutná dostatečně dlouhá washout perioda k normalizaci krevního obrazu. Kvalitní souběžným účinkům na imunitu je při převádění pacientů z natalizumabu nebo teriflunomidu na přípravek Gilenya nutná obezřetnost. Eliminace natalizumabu trvá obvykle 2 – 3 měsíce od ukončení léčby. Bez zrychlené eliminační procedury může eliminace teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Zahájení léčby přípravkem Gilenya po převedení z alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud prospěch z této léčby jasně nevyváží riziko pro konkrétního pacienta. V klinických studiích i během postmarketingového sledování byla hlášena vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud existuje podezření na PRES, je nutné přerušit léčbu přípravkem Gilenya. * U pacientů léčených přípravkem Gilenya byl hlášen karcinom bazálních buněk. Pozornost vůči kožním lézím je zcela namístě a při zahájení léčby, nejdříve po roce od zahájení a dále v ročních intervalech se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Po uvedení na trh byla hlášena při léčbě fingolimodem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před zahájením léčby fingolimodem je nutné mít k dispozici MRI sken (ne starší 3 měsíce) jako referenci. Pokud je podezření na PML, musí být MRI provedeno neprodleně k diagnostickým účelům a léčba fingolimodem musí být přerušena do vyloučení diagnózy PML. * **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekcí a je třeba se mu vyhnout. U pacientů léčených betablokatory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako ivabradin, verapamil nebo diltiazem), digoxin, inhibitory cholinesteráz nebo pilokarpin, nesmí být zahájena léčba přípravkem Gilenya. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolové antimykotika, některé makrolidy jako například klaritromycin nebo telitromycin). **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti by neměly ženy léčené přípravkem Gilenya kojit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Chřipka, sinusitida, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení jaterních enzymů (ALT, GGT, AST). Časté: "Karcinom bazálních buněk", infekce herpetickým virem, bronchitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, migréna, rozmazané vidění, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. U pacientů léčených fingolimodem byly v souvislosti s infekcí hlášeny velmi vzácné fatální případy hemofagocytárního syndromu. **Podmínky uchování:** Neuchovávat při teplotě nad 25°C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7, 28 nebo 98 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/11/11/677/001-006. **Datum registrace:** 17.03.2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.1.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

GILENYA® je registrovaná obchodní značka společnosti Novartis AG.

a je silnějším prediktorem budoucího neurologického postižení než T1 hypointenzní a T2 hyperintenzní objem lézí (Zivadinov et Bakshi, 2004). Ztráta objemu mozku se dotýká bílé i šedé hmoty a může být velmi přesně diferencována a kvantifikována. Jsou vypracovány účinné MR techniky a analytické metody, které pomáhají zvýšit naše znalosti o patofyziologii RS a podrobně dokumentují změny objemu jednotlivých částí mozku (Zapletalová, 2013). Procentuální změna objemu mozku a objemu šedé hmoty je prediktivním markerem progresu neurologické invalidity (Horáková et al., 2009).

NEDA-koncept v klinických studiích a v podmínkách běžné klinické praxe

V dřívějších dobách se účinek léčiva posuzoval zejména podle relapsů, případně progresu v EDSS škále a podle fokální zánětlivé aktivity dokumentované pomocí MR. Doba trvání většiny klinických studií byla příliš krátká na to, aby bylo možno poznat rozdíl v progresi EDSS mezi skupinami pacientů se zkoušeným lékem a komparátorem (ať už placebem nebo aktivní látkou). V poslední době již četné studie do svých protokolů zařadily měření atrofie mozku a dosažení konceptu NEDA-4 jako míru hodnocení účinnosti daného léčiva. Metaanalýza 13 klinických studií zahrnující více než 13 500 pacientů s relaps-remitentní RS ukázala, že léčebný efekt na atrofii mozku koreluje s efektem léčby na progresi neurologického deficitu ve 2 letech. Tento vliv je nezávislý na efektu MR aktivity na progresi neurologického deficitu (Sormani, Arnold et De Stefano, 2014). Většina léčiv používaných pro léčbu RS v běžné klinické praxi prokázala efekt na zpomalení procesu atrofie mozku ve srovnání s placebem: fingolimod (v populaci RRRS) (Kappos et al., 2010), natalizumab (v populaci RRRS) (Miller et al., 2007), v posthoc analýze studie fáze III interferon beta-1a i.m. v populaci RRRS (rok 2 proti roku 1) (Rudick et al., 1999), interferon beta 1-a s.c. v populaci CIS (rok 2 vs. baseline) (Filippi et al., 2004), glatirameracetát (v populaci RRRS i CIS) (Sormani et al., 2004; Comi et al., 2013), teriflunomid v populaci RRRS (O'Connor et al., 2011) a také dimethylfumarát v populaci RRRS (rok 2 vs. baseline v dávkování 2x denně) (Arnold et al., 2012). Alemtuzumab prokázal tento efekt dokonce proti aktivnímu komparátoru interferonu beta 1-a s.c. v dávce 44 ug 3x týdně (CAMMS223 Trial Investigators 2008, Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012). Z dosud experimentálních léků prokázaly vliv na snížení rychlosti úbytku mozkové tkáně proti placebo např. laquinimod (Comi et al., 2012; Filippi et al., 2013; Vollmer et al., 2011) a ibudilast ve studii fáze II u RRRS (Barkhof et al., 2010) nebo daclizumab proti jiným DMD lékům (interferon beta nebo glatiramer acetát) (Borges et al., 2013). Zatím nadějně testovaný ocrelizumab ještě očekává tato data ze studií fáze III.

Zavedení hodnocení, zda a jak dlouho bylo u jednotlivých nemocných dosaženo NEDA-4 vlivem určitého léku, do běžné klinické praxe v RS centrech v ČR není jednoduché a jistě nebude možno jej docílit ze dne na den. Velká část MR pracovišť spolupracujících s RS centry totiž nedisponuje programem umožňujícím přesné hodnocení parametrů jako je „lesion load“, „brain parenchymal fraction“, přesný objem mozkové tkáně v T1 obrazech nebo objem tzv. „černých děr“. Kliničtí lékaři tak zůstávají odkázáni na MR vyšetření, která pouze zhodnotí přítomnost nových ložisek, případně posoudí aktivitu nemoci

po podání Gdolinia a atrofii mozku posoudí pouhým okem radiologa. Tento pohled však není dostačující, protože i pacient, který nevykazuje přítomnost nové nebo aktivní léze po aplikaci Gdolinia a jeho MR nálezy je tedy vyhodnocen jako stacionární, může mít poměrně výrazný úbytek mozkové tkáně detekovatelný volumetrickým protokolem. Z uvedeného by tedy měla vyplývat snaha o vybavení MR pracovišť spolupracujících s RS centry tímto protokolem a sjednotit tak hodnocení těchto dat v rámci ČR. V neposlední řadě však bude zejména nutno přesvědčit plátce zdravotní péče o významu těchto dat pro prognózu pacienta, neboť současná úhradová kritéria prakticky neumožňují provést změnu terapie pouze na základě (byť výrazného) úbytku mozkové tkáně v čase.

Závěr

Ve světle současných poznatků o patofyziologických procesech podmiňujících rozvoj RS vyvstává naléhavá potřeba nových principů hodnocení účinnosti jednotlivých léčebných postupů. Nemůžeme se již spokojit s pouhým hodnocením počtu relapsů nebo tzv. „aktivity na MR“, neboť tyto parametry zdaleka nepostihují celý proces, nehledě k tomu, že samy o sobě pro nemocné nemají velký prognostický význam. Koncept NEDA-4 adekvátně reflektuje současné znalosti o patofyziologii RS a přináší možnost vyváženého posouzení jak fokální, tak i difúzní patologie. Naplnění konceptu NEDA-4 u pacientů s RS je výzvou pro jejich lékaře a naopak pokud jej není dosaženo, měla by tato situace evokovat minimálně úvahu o případné změně terapie. Zavedení konceptu NEDA-4 může podstatně ovlivnit celou filozofii vedení terapie RS a přispět k její daleko větší individualizaci.

LITERATURA

1. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selma K, Yang M, Zhang R, Stephan M, Vignetta V, Dawson KT. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in the DEFINE study. CMCSC 2012. Poster DX21.
2. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). Mult Scler 1999; 5: 283–86.
3. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009; 5(5): 256–266.
4. Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, Uitendaele BM, Matsuda K, Landin R. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? Neurology. 2010; 74: 1033–1040.
5. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2006; 5(2): 158–170.

6. Borges IT, Shea CD, Ohayon J, Jones BC, Stone RD, Ostuni J, Shiee N, McFarland H, Bielekova B, Reich DS. The effect of daclizumab on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2013; 2: 133–140.
7. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selma K, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 359: 1786–1801.
8. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selma K, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1819–1828.

9. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selma K, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1829–1839.
10. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012; 366: 1000–1009.
11. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajenaru O, Carra A, Elovaaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Preziosa P, Ravnborg M, Rieckmann P, Rocca MA, Wynn D, Young C, Filippi M. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. Mult Scler. 2013; 19: 1074–1083.

12. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359(9313): 1221–1231.
13. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko AN, Comi G; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Epub 12 Sep 2013.
14. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, Comi G. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1489–1496.
15. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain Atrophy Assessment in Multiple Sclerosis: Importance and Limitations; *Neuroimag Clin N Am* 18; 2008: 675–686.
16. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, Rimes B, Seidl Z, Vaneckova M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. A 5-year longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences* 282; 2009: 112–119.
17. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
18. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 122 (3rd series). Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2014: 15–58.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple Sclerosis, The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
20. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 68 April 24, 2007; 1390–1401.
21. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *NeuroImage* 30 (2006); 891–898.
22. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(13): 938–952.
23. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1293–1303.
24. Pithadia A, Jain S, Navale A. Pathogenesis and treatment of multiple sclerosis (MS). *Int J Neurol*. 2009; 10(2): 1–20.
25. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology*. 1999; 53: 1698–1704.
26. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult. Scler*. 12; 679–687 (2006)
27. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment Effect on Brain Atrophy Correlates with Treatment Effect on Disability in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43–49.
28. Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P, Wolinsky JS, Comi G, Filippi M. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62: 1432–1434.
29. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247–269.
30. Vollmer TL, Soelberg Sorensen P, Arnold DL, BRAVO Study Group. A placebocontrolled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing–remitting multiple sclerosis. *ECTRIMS* 2011. Abstract P148.
31. Zapletalová O. Atrofie mozku u roztroušené sklerózy a možnosti medikamentózního ovlivnění. *Remedia* 5/2013: 334–341.
32. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(Suppl. 3): 27–35.