

Základní diagnostika a léčba roztroušené sklerózy

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku. První neurologické potíže, které jsou podezřelé z rizika rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy, nazýváme klinicky izolovaným syndromem. Základ diagnostiky choroby vyplývá z klinického hodnocení pacientových obtíží a neurologického vyšetření. Nezastupitelnou roli hraje magnetická rezonance mozku a míchy podpořená vyšetřením mozkomíšního moku. Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur. Přehledně jsou uvedeny všechny základní možnosti léčby různých forem a stádií tohoto onemocnění.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, diagnostika, léčba.

The diagnosis and treatment of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is an immunopathological disease characterized by an inflammation of the structures of the central nervous system and neurodegenerative changes in the brain. The initial neurological complaints, due to which the risk of developing clinically definite multiple sclerosis is suspected, are referred to as clinically isolated syndrome. The diagnosis of the disease is based on the clinical evaluation of the patient's problems and neurological examination. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord supported by cerebrospinal fluid examination plays an indispensable role. The results of clinical studies and research confirm that early diagnosis and treatment in the initial stages of the disease can significantly slow its progression, preserve the long-term functionality, and prevent permanent damage to the neural structures. The article presents all the basic options for treatment of various forms and stages of the disease.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, diagnosis, treatment.

Med. praxi 2015; 12(2): 77–82

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku (1).

Imunopatogeneze onemocnění

V patogenezi roztroušené sklerózy sehrává hlavní roli autoimunitní imunopatologická reaktivita (2). Uplatňuje se jak genetická predispozice, tak environmentální faktory (3). U takto postiženého jedince dojde v centrálním nervovém systému k uvolnění autoantigenů. Ty jsou po zpracování a vazbě na molekuly HLA (Human Leucocyte Antigen) prezentovány autoreaktivním T-lymfocytům. Antigen prezentující buňky identifikují škodlivé vzory, produkují pluripotentní prozánětlivé cytokiny a poskytují nezbytné kostimulační signály T-lymfocytům. Hematoencefalická bariéra se stává propustná pro lymfocyty a mononukleární fagocyty, které migrují do centrálního nervového systému (CNS), kde vzniká s podílem buněčných struktur demyelinizační léze. Poškozující zánět u nemocných s RS je už od samého počátku provázen i neurodegenerativními změnami. Hlavním terčem poškozujícího zánětu jsou imunodominantní epitopy strukturních molekul myelinu (2).

Epidemiologie onemocnění

Roztroušená skleróza obvykle začíná převážně v mladším věku mezi 20.–40. rokem života, ale zhruba 5 % tvoří děti a adolescenti. Výskyt onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku. Prevalence onemocnění celosvětově stoupá. V ČR v 80. letech byla udávána 71/100 000 obyvatel, v současné době činí 160/100 000 obyvatel (4, 5).

Charakteristika onemocnění

První neurologické potíže, které jsou podezřelé z rizika rozvoje klinicky definitivní RS (CDMS), nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS). Jedná se o epizodu způsobenou zánětem v jedné nebo více částech centrálního nervového systému (CNS) trvající nejméně 24 hodin (6). Charakteristika CIS zahrnuje: typické symptomy pro RS, propuknutí obtíží v řádu hodin či dní, nález na magnetické rezonanci (MR) kompatibilní s diagnózou RS, remise v období několika týdnů a radiologická progresse lézí kompatibilní s demyelinizací (7). Při další atace je již pacient veden pod diagnózou relabující-remitující (RR) formy RS. Po 10–15 letech od vzniku onemocnění přejde značná část neléčených nebo nedostatečně léčených pacientů do sekundárně progresivní formy (SP). V této fázi onemocnění dochází k pozvolné progresi invalidity. Aktivita zánětu vyhasíná a neurode-

generace se stává hlavní příčinou neurologického postižení. Přibližně u 10 % pacientů dochází od prvních projevů k pozvolnému nárůstu neurologického postižení bez klinických atak, jedná se o primárně-progresivní formu RS (PP). Samostatnou kapitolou a možným „předstupněm“ CIS je tzv. radiologicky izolovaný syndrom (RIS). Postiženým je jedinec s vysoce suspektním nálezem na MR z demyelinizačního onemocnění typu RS, nicméně bez klinických známek svědčících pro RS (8). U těchto pacientů jsou většinou přítomny oligoklonální IgG v likvoru.

Diagnostika onemocnění

Základ diagnostiky choroby vyplývá z klinického hodnocení pacientových obtíží a neurologického (fyzikálního) vyšetření, které ukazuje na lézi CNS. Značný vývoj postihnul diagnostická kritéria. Schumacherova kritéria z roku 1965 kladla důraz na dysfunkci dvou nebo více částí nervového systému vyplývajících z postižení bílé hmoty, časově oddělených, bez možnosti vysvětlení jinou chorobou (9). Ačkoliv jsou klinická data stále významná, nezastupitelnou roli hraje magnetická rezonance (MR) mozku a míchy podpořená vyšetřením mozkomíšního moku. Přestože byla zmíněna již v kritériích dle Posera et al. (10), klíčovou roli zaujímá v kritériích dle McDonalda z roku 2001 (11), později revidovaných v roce 2005 (12)

Tabulka 1. Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria roztroušené sklerózy mozkomíšní

Klinická kritéria (Ataky)	Objektivní (Léze)	Další údaje potřebné ke stanovení DG
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika je dostačující; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS a zároveň DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
0		Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázaná pomocí ≥ 1 T2 léze v periventriculární, juxtakortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní nález v mozkomíšním moku (2 nebo více oligoklonálních pásmů a/nebo IgG syntéza)

Tabulka 2. Kritéria pro průkaz diseminace lézí v prostoru a čase

Průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS)	≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS; periventriculární, juxtakortikální, infratentoriální nebo míšní. Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium. Jestliže má pacient klinicky kmenový nebo míšní syndrom, symptomatické léze se nezapočítávají do počtu lézí
Průkaz diseminace lézí v čase (DIT)	Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika roztroušené sklerózy mozkomíšní

vaskulární	vaskulitidy, CADASIL, spinální durální arterio-venózní malformace způsobující spastickou paraparézu
infekce	Lymeská nemoc, syfilis, HIV, herpetická encefalitida, progresivní multifokální leukoencefalopatie
novotvary	lymfomy CNS, mozkové tumory či metastázy, paraneoplastické příčiny způsobující cerebellární ataxii nebo limbickou encefalitidu
metabolické příčiny	leukodystrofie, deficit vitamínu B12, Wilsonova nemoc
strukturální	cervikální myelopatie
neurosarkoidóza	

a 2010 (13) (viz tabulka 1 a 2). Tato kritéria jsou založena na třech hlavních principech: 1. průkaz diseminace lézí v čase, 2. průkaz diseminace lézí v prostoru, 3. správné diagnózy RS, tzn. posouzení diferenciální diagnostiky (viz tabulka 3) (14). Uvedená diagnostická kritéria zohledňují jak klinická, tak paraklinická data.

Léčba

Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (15). Požadavky na časně zahájení dlouhodobé léčby roztroušené sklerózy mozkomíšní vycházejí z dat, které publikoval Miller v roce 2004 (16) – pacienti, jejichž léčba je zahájena

později, nemají stejný benefit léčby jako pacienti se zahájením léčby v časných stádiích nemoci.

Léčba akutní ataky

Léčba akutní ataky, tedy neurologické epizody trvající minimálně 24 hodin a sestávající se z nových nebo zhoršených již stávajících příznaků při vyloučení infekce či zvýšené tělesné teploty, zahrnuje podání methylprednisolonu v dávce 3–5 g (17). Standardní podání dané zvyklostmi je intravenózní cestou, nicméně je možné podat identickou dávku i perorálně. Tato dávka kortikosteroidů je obvykle dobře tolerována. Zvláštní péči je potřeba věnovat pacientům s dyspeptickými obtížemi (podání blokátorů protonové pumpy), diabetikům (monitorace glykemií), kardiakům, pacientům s psychiatrickou komorbiditou (zvážení hospitalizace),

nemocným s trombofilními stavy (preventivní zajištění nízkomolekulárním heparinem). K podávání taperu steroidů (postupně se snižující perorální dávky) se přistupuje individuálně. Obvykle se nepodává u pacientů se zavedenou imunomodulační terapií, v opačném případě je vhodný pro riziko rebound fenoménu, tedy znovuvzplanutí zánětu (obvyklá dávka při taperu je 40–60 mg do vysazení v průběhu 10–14 dní). V případě nedostatečného efektu první dávky kortikoidů v léčbě ataky je možno tuto dávku za 2 týdny zopakovat (nebo podat 3 × 2 000 mg methylprednisolonu), další možností je série 5 plazmaferéz (obvykle obden) (18).

Léčba klinicky izolovaného syndromu

Studie ukázaly, že léčba klinicky izolovaného syndromu pomocí interferonů (interferon beta-1a 30 µg jednou týdně i. m., interferon beta-1a 22 nebo 44 µg 3krát týdně s. c., interferon beta-1b 250 µg obden s. c.) nebo glatiramer acetátu (20 mg denně s. c.) může oddálit konverzi do CDMS (19, 20, 21). Obdobných výsledků dosahuje teriflunomid, který je již také schválen pro léčbu CIS (22). Léčba by měla být zahájena u všech nemocných, kteří prodělali první příznak onemocnění (CIS) a splňují kritéria umožňující zahájení léčby – klinická ataka s přeléčením kortikosteroidy, nález na MR kompatibilní s diagnózou RS a ev. pozitivní nález oligoklonální syntézy imunoglobulinů IgG v mozkomíšním moku.

Léčba relabující-remitující formy

Reálným cílem moderní imunomodulační léčby RS je snížení četnosti relapsů, zmenšení objemu lézí, pokles počtu aktivních lézí na MR nálezech a zpomalení atrofie mozku. Důležitým faktem je sdělení skutečnosti pacientovi, že tato léčba „pouze“ zpomalí progresi onemocnění, ale nevede k vyléčení (23). V současné době lze u pacientů s RR formou RS použít interferon beta-1a (30 mcg v intramuskulární injekci týdně), glatiramer acetát (20 mg v podkožní injekci denně), interferon beta-1b (0,25 mg (1 ml) subkutánně obden), interferon beta-1a (22 mcg nebo 44 mcg subkutánně 3x týdně), dimethyl fumarát (120 mg 2 × denně perorálně po dobu jednoho týdne a následně 240 mg 2 × denně), teriflunomid (14 mg perorálně denně), fingolimod (0,5 mg perorálně denně), natalizumab (300 mg intravenózně v intervalu 4 týdny), tecfidera, event. alemtuzumab.

Současná paradigma léčby RS je zahájit imunomodulačním lékem první volby, při jeho nedo-

statečném efektu nebo nesnášenlivosti pak změna léku v rámci 1. linie (tzv. switch-in) či eskalace léčby do linie druhé (switch-out). Mezi léky 1. linie řadíme interferony, glatiramer acetát a teriflunomid. Volba léčebného preparátu je individuální. V úvahu je potřeba vzít nejen preferenci pacienta, ale rovněž možné nežádoucí účinky (flu-like syndrom, kožní reakce, deprese a hepatopatie u interferonů, lokální kožní reakce u glatiramer acetátu, průjem nauzea a alopecie u teriflunomidu, frekvenci podávání a aplikační formu, stupeň postižení, fertilitu, (teratogenita u teriflunomidu), přidružená onemocnění pacienta či aktivitu nemoci.

Léky druhé linie jsou fingolimod, natalizumab, tecfidera a alemtuzumab

Fingolimod a natalizumab jsou řazeny do linie druhé, ale při vysoké aktivitě nemoci (2 těžké relapsy/1 rok a zároveň 1 a více gadolinium enhancujících lézí na MR či významné zvýšení T2 lézí na kontrolní MR ne starší než 3–6 měsíců) je žádoucí jejich použití v první linii. Indikací fingolimodu je i intolerance léků 1. linie. Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vážící se na alfa 4-podjednotku humánních integrinů na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Jedná se o velmi účinnou léčbu, kdy dochází ke snížení počtu relapsů po roce léčby o 68% a snížení rizika progresivní disability za 2 roky o 42% (24). Závažnou komplikací léčby je oportunní infekce způsobená JC virem – progresivní multifokální leukoencefalopatie. Mezi rizikové pacienty jsou řazeni nemocní s předcházející imunosupresivní léčbou a pozitivitou protilátek proti JC viru, zejména pak při léčbě delší než 2 roky. Fingolimod navenože reverzibilní retenci cirkulujících lymfocytů v lymfatických uzlinách, snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS (25). Má vysokou účinnost na parametry aktivity RS (progrese disability, relapsy, MR aktivita a ztráta objemu mozku).

Novým preparátem ve 2. linii léčby je dimethyl-fumarát. Jeho indikací je rychle progredující závažná forma RS (nemocní, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR), intolerance injekčních léků 1. linie, nebo známky nepříznivé prognózy onemocnění (pacienti, u kterých nedošlo navzdory léčbě léky první linie k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně). Mechanismem účinku se předpokládá protizánětlivý a neuroprotektivní mechanismus daný aktivací nukleárního faktoru Nrf2, výsledný efekt

pak vede ke snížení počtu relapsů, snížení počtu nových nebo gadolinium enhancujících lézí na MR a ke zpomalení progresivní disability (26).

Indikací alemtuzumabu je RR forma RS v aktivním stadiu onemocnění, definovaném klinickými příznaky nebo nálezem daným zobrazovacími metodami. Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka odvozená z rekombinantní DNA zaměřená proti povrchovému glykoproteinu CD52 T a B lymfocytů (27). Výsledný efekt vede k významnému snížení četnosti relapsů a rizika akumulace disability oproti IFNB-1a s.c. a zlepšení preexistující disability (28). Nespornou výhodou léčebného přípravku je četnost podání. Úvodní léčebný cyklus je 12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg) a druhý je 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných 12 měsíců po úvodním léčebném cyklu. Nežádoucí účinky zahrnují reakce spojené s podáním přípravku, zvýšené riziko infekcí a navození dalších autoimunitních onemocnění (autoimunitní nefropatie, autoimunitní thyreoditis, imunitní trombocytopenická purpura).

Léčba sekundárně progresivní formy onemocnění

V této fázi onemocnění ubývá zánětlivých dějů a možnosti léčby jsou výrazně omezené. Navíc žádný ze současně dostupných léků nedokáže zastavit nezvratnou progresi onemocnění. Přes tuto skutečnost je využívána řada léčebných schémat. Poměrně často používanou metodou léčby je podávání methylprednisolonu intravenózně v dávce 1000 mg v intervalu á 4 týdny samostatně nebo v kombinaci s jinou terapií. Další možností je použití cyclofosfamidu, který se jeví jako účinný u nemocných mladších 40 let s trváním chronické progresivní choroby méně než jeden rok. Obvykle se používá dávka 800 mg nebo 1000 mg v intervalu á 4 týdny v prvním roce, v druhém roce á 6 týdnů a od třetího roku á 8 týdnů. Neměla by být překročena kumulativní dávka 50–85 g pro riziko nádorového onemocnění, zejména pak karcinomu močového měchýře. Mitoxantron lze podávat v dávce 20 mg i. v. jednou měsíčně celkem 6krát, nezbytné je před zahájením léčby i před každou další infuzí provést nejen vyšetření krevního obrazu, ale i vyšetření srdce ultrazvukem pro riziko snížení ejekční frakce levé komory a akutní leukemie. Proto nesmí být překročena kumulativní dávka 140 mg/m². Methotrexát v dávce 7,5 mg týdně může zpomalit progresi onemocnění (29). Ustupuje se od léčby azathioprinem a léčby intravenózními imunoglobuliny (30, 31, 32).

Léčba primárně-progresivní formy onemocnění

Léčba je obdobná jako SPMS a používá se rehabilitační péče a symptomatická terapie. Symptomatická terapie zahrnuje léčbu spasticity, neuropsychiatrických symptomů, mikčních a sexuálních poruch, únavy, bolesti, třesu, autonomní dysfunkce a paroxysmálních fenoménů (epileptické záchvaty a vestibulární dysfunkce).

Závěr

V současné době je naším reálným cílem léčby dlouhodobá remise pacienta – koncept „freedom from disease activity, no evidence of disease activity“ a budoucím je zlepšení stavu či invalidity. V posledních letech se naše terapeutické možnosti dramaticky zlepšují a každý rok přibývají nové účinné látky, které nám a pacientům účinně pomáhají v boji s tímto velmi závažným onemocněním.

Literatura

1. Krejssek J. Novinky v patogenezi roztroušené sklerózy. Co je skryto za disability pacientů s RS, Remedia, 2014; 2–4.
2. Krejssek J, Kopecký O, Taláb R. Imunopatogeneze roztroušené sklerózy. Neurologie pro praxi, 2002; 3(5): 236–243.
3. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. Nature Immunol. 2(9): 762–764.
4. Jedlička P. Epidemiology of multiple sclerosis in Czechoslovakia. Cesk Slov Neurol, N 1986, 49/6 (390–6), 0301–0597.
5. Vachová M. Epidemiologie roztroušené sklerózy ve světě. Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108(6): 701–706.
6. Cree B, Vollmer TL. Clinically isolated syndrome evaluation, risk stratification and treatment decision, Adv Stud Med 2008; 8(8): 257–265.
7. Garcea O, Villa A, Cáceres F, Adoni T, Alegría M, Barbosa Thomaz R, et al. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting, Mult Scler. 2009; 15(Suppl 3): S1–S12.
8. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome, Neurology. 2009; 72(9): 800–805.
9. Schumacher FA, Beeve GW, Kibler RF, Kurtzke JF, McDowell F et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1965; 122: 552–568.
10. Poser CM, Paty DW, Schellenberg LC, McDonald WI, Davis FA, Eberd GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 1: 227–231.
11. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121–127.
12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005; 58: 840–846.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69: 292–302.
14. Garcea O, Villa A, Cáceres F, Adoni T, Alegría M, Barbosa Thomaz R, et al. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting, Mult Scler. 2009; (15 Suppl 3): S1–S12.

15. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 1): 37–43.
16. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: S4–S11.
17. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Europ J Neur*, 2005; 12: 939–946.
18. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999; 46(6): 878–886.
19. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3 – year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007; 370(9585): 389–397.
20. Jacobs L, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group, *N Engl J Med*. 2000; 343(13): 898–904.
21. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Fazekas F, Rieckmann P, Bajenaru O, Ravnborg M, Hillert J, Elovaara I, Young C, Wynn D, King J, Lubetzki C, Hartung HP, Myhr KM, Montalban X, Komoly S, Filippi M (2009) Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374: 1503–1511.
22. Montalban X, Sastre-Garriga. Diagnosis and trials of clinically isolated syndrome. *Lancet neurology* 2014; 13(10): 962–963.
23. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(3): 230–237.
24. O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899–910.
25. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(2): 91–101.
26. Haider L1, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witztum JL, Lassmann H. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2011; 134(Pt 7): 1914–1924.
27. Turner MJ, LaMorte MJ, Chretien N, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol*. 2013; 261: 29–36.
28. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, 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(9856): 1829–1839.
29. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 30.
30. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005; 45: 1640.
31. Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000; 55: 1135.
32. Hommes OR, Sørensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 114.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2015

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
martin.valis@fnhk.cz
