proLékaře.cz | 7.5.2024

L20 SCLEROSIS MULTIPLEX

L20-1 The importance of multiple sclerosis treatment

Tintoré M
Vall d'Hebron University Hospital, Multiple Sclerosis Center of Catalonia, Barcelona, Spain

It is now possible to diagnose patients with multiple sclerosis earlier than previously due to the integration of MRI parameters into the diagnostic criteria. This provides a window of opportunity to treat patients with disease-modifying treatments before clinically-manifest tissue destruction and disability has emerged. Studies supporting early treatment rely on evidence which shows that the experiences of the first few years are likely to impact on the long-term evolution of the disease. Histopathological studies have demonstrated that the presence of axonal transection occurs predominantly in patients with less than five years of disease duration, and especially during the first 12 months. Natural history studies have shown that the number of relapses occurring during the first years of the disease is related to the time to accrued disability. At present, magnetic resonance imaging (MRI) is the best means of detecting disease activity and assessing the risk of MS progression. Longitudinal studies on CIS patients have shown that the presence of even a very small number of baseline MRI lesions is associated with an increased risk of developing MS and, more importantly, that the increase in volume of the lesions seen in the first five years correlates with the degree of disability in the longer term. Four Phase III clinical trials (ETOMS, CHAMPS, BENEFIT and PRECISE) in patients with CIS and abnormal brain MRI have shown significant benefit of initiating early therapy with disease modifying agents. The effect of all these agents has been shown to be more pronounced when used at disease onset compared to a more advanced disease stage. The BENEFIT five year extension study has shown that early treatment with IFNB-1b after the first event suggestive of MS decreases the annualized relapse rate over fiveyears in the early treatment group and prolongs the onset of confirmed disability progression by 1.5 years over three years.

L20-2 Current updates in MS treatment

Malik O
Charing Cross Hospital, London, UK

The field of therapeutics in Clinical Neurosciences has been gathering momentum since the 1990's was designated the "decade of the brain". This has been exemplified in the field of multiple sclerosis probably more than any other area of neurology. Presentation focuses very briefly on the patho-physiology of central nervous system demyelination and how an understanding of this has led to the designs of novel new compounds. An overview of "standard DMT's" (interferons/copaxone) and their use will be followed by a more detailed look at newer "biologicals" (e.g. natalizumab). This will be followed by a look at "emerging" compounds which are through the clinical trials stages and awaiting licensing. Finally, author will discuss where the "experimental" therapies may be going including a brief discussion of "stem cell therapeutics".

L20-3 Natalizumab (Tysabri®) promotes remyelination in patients with multiple sclerosis – a voxel-wise magnetization transfer imaging case – control study

Zivadinov R, Dwyer MG, Bergsland N, Hussein S, Cox J, Durfee J, Nayyar N, Hojnacki D, Hashmi K, Heininen-Brown M, Chouhfeh L, Carl E, Weinstock-Guttman B
State University of New York, Buffalo, NY, USA

Objective of the study was to define the effect of natalizumab monotherapy on a voxel-wise (VW) basis using magnetization transfer ratio (MTR) dynamic mapping of lesions and normal appearing brain tissue (NABT) in relapsing multiple sclerosis (MS), including relapsing-remitting (RRMS) and relapsing secondary progressive (RSPMS) patients. VWMTR method reveals focal demyelination and remyelination in-vivo and can be a powerful instrument to monitor disease activity and effectiveness of therapeutic interventions in patients with MS. 41 RRMS and 21 RSPMS patients who started natalizumab monotherapy, and 22 age- and sex-matched normal controls (NC) were enrolled and followed for 12 months with 1.5T MR and clinical examinations. Mean age was 44.2 years, mean disease duration 14.5 years and mean EDSS 4.0. For each subject, baseline and follow-up MTR volume maps were placed in a common halfway-space. The resulting VW subtraction map was then enhanced via threshold-free cluster enhancement (TFCE) algorithm, and a significance threshold was determined based on subject-specific Monte Carlo simulation. Supra-threshold volumes (95th percentile) were quantified for both areas of increasing (remyelinating) and decreasing (demyelinating) MTR voxels. Study

proLékaře.cz | 7.5.2024

has shown that the increasing NABT VWMTR was significantly higher in natalizumab treated MS patients than in NC (3,299.3 vs 2,801.1 mm^3, $p < 0.001$), whereas there was no significant difference in decreasing VWMTR (7,132.3 vs 1,909.9 mm^3) over the follow-up between the two groups. RRMS patients showed higher increasing (4,844.7 vs 517.4 mm^3) and lower decreasing (5,632.5 vs 9,832 mm^3) NABT VWMTR then the RSPMS. The decreasing VWMTR of T2-lesion volume (LV), T1-LV and Gadolinium LV was not significantly higher than the increasing one in both RR and RSPMS groups. The T2-LV, T1-LV and Gd-LV significantly improved over follow-up ($p < 0.003$). The EDSS remained stable. Natalizumab promoted remyelination and stabilized demyelination both in lesions and NABT. The VWMTR method is a robust technique for quantifying remyelination effect of DMT.

L20-4 Impact of interferon ß-specific neutralizing antibodies

Deisenhammer F
Clinical Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

Efficacy of interferon beta (IFNβ) in the treatment of multiple sclerosis (MS) has been shown by its impact in reducing the frequency of relapses, the degree of irreversible neurologic impairment, and disease activity as measured by magnetic resonance imaging (MR). However, treatment with different IFNβ preparations may be associated with the development of neutralising antibodies (NAbs) in a substantial number of anti-IFNβ patients. Several studies have shown that NAbs attenuate or abolish the therapeutic effects of IFNβ, as measured by clinical and MRI outcomes. In recognition of a growing body of evidence supporting physiological and clinical relevance of NAbs, a Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) issued guidelines on use of NAb measurements in MS. One of the recommendations suggests that tests for the presence of NAbs should be performed in all patients at 12 and 24 months of therapy. In addition, the Task Force recommended follow-up measurements in NAb-positive patients and discontinuation of IFNβ therapy in patients with sustained high-titre NAbs. The Task Force report also addressed a variety of possible treatment strategies for NAb-positive patients. However, none of them were recommended, due to lack of evidence supporting the effectiveness of the different approaches. Available IFNβ treatments have very different rates of NAb development. Most studies show that the use of intramuscular IFNβ-1a is associated with the reduced risk of NAb induction (about 5% of patients) compared with subcutaneous IFNβ-1a or IFNβ-1b. The recommendations of the EFNS Task Force and accompanying report based on the review of the studies examining impact and incidence of NAbs provide a sound rationale for the evaluation of immunogenicity of different IFNβ therapies as a part of an overall decision-making process when selecting treatment for patients with MS.

L20-5 Mechanism of action of monoclonal antibodies in therapeutic development for multiple sclerosis (MS)

Bielekova B
NIH/NINDS/Neuroimmunology Branch, Bethesda, USA

Monoclonal antibodies (mAb) represent a rapidly expanding category of therapeutics that can selectively and with unparallel efficiency target single molecules. Four mAb (natalizumab, rituximab, alemtuzumab and daclizumab) already proved to be highly effective therapeutic modalities of MS. Despite their unprecedented selectivity for a single molecule, the observed effects on the immune system are generally much broader than expected. Thus, use of mAb represents a window of opportunity to study the function of targeted molecule within the context of living human body, providing not only novel basic knowledge about human physiology, but also greatly needed knowledge about the pathophysiology of targeted disease. Mechanism of action (MOA) of four aforementioned mAb will be discussed in detail, including clinical implications for MS care. Hopefully this gain in understanding of pathophysiology of MS, which is emerging from the MOA studies of mAb, will translate into development of even more powerful and safer therapeutics for all clinical and pathological MS subtypes.

L20-6 Studie SET – optimální model pro sledování a léčbu pacienta po klinicky izolovaném syndromu

Horáková D
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému s variabilním klinickým průběhem. Neléčené onemocnění vede u většiny pacientů během 10–20 let k nevratné invaliditě. V současnosti jedinou známou možností léčby je časné nasazení protizánětlivé terapie. Péče o pacienta s RS musí být komplexní, včasná diagnostika a zahájení terapie jsou

proLékaře.cz | 7.5.2024

pouze prvním krokem. Nesmírně důležité je další sledování, ve kterém je nutno rozhodnout o odpovídavosti konkrétního pacienta na terapii a při neodpovídavosti včas rozhodnout o změně léčby. Spolehlivé markery aktivity nemoci jsou pro toto sledování klíčové.
Metodika: Studie SET (Study Early Treatment) je nefiremní, multicentrická studie zajištující časnou terapii a komplexní sledování pacienta po klinicky izolovaném syndromu (CIS). Cílem studie je vytipování markerů souvisejících s prognózou nemoci a odpovídavostí na léčbu. Zařazovací kritéria pro studii jsou: CIS, doba od vzniku prvního příznaku do zařazení kratší než čtyři měsíce, dva a více hyperintenzních ložisek na MR a pozitivita oligoklonálních proužků v likvoru. Klinické testy jsou každé tři měsíce, MR dle jednotného protokolu s kvantitativním volumetrickým měřením při zahájení a poté 1krát ročně, dále opakovaná imunologická vyšetření a genetické testování (DNA, RNA) zaměřené na farmakogenomiku. Studie je plánována na čtyři roky, u všech pacientů byla zahájena léčba interferonem beta-1a 1krát týdně. Přesně jsou předdefinovány možnosti eskalace léčby.
Výsledky: Od října 2005 do července 2009 byl v osmi centrech v ČR proveden skríning u 259 subjektů. Do studie bylo zařazeno 220 pacientů, z toho 147 (67 %) žen, průměrný věk 29 let, průměrné EDSS ve skríningu 2,4 a při zahájení 1,7.
Závěr: Časné zahájení léčby má zásadní význam pro ovlivnění dalšího osudu pacienta s RS. Odpovídavost pacientů na terapii je variabilní, nedílnou součásti péče je komplexní sledování po nasazení terapie. Maximální benefit lze očekávat z multidimenzionálního sledování s přesně definovanými parametry, které jediné může napomoci při vytipování markerů aktivity nemoci.
Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620849 Neuropsychiatrické aspekty neurodegenerativních onemocnění a grantem IGA MZCR 1A/8713-5.

L20-7 Zavedení MR monitorování pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní do klinické praxe (pomocí stratifikace pacientů zlepšit individuální predikci budoucího klinického zhoršení)

Vaněčková M[1], Seidl Z[1,2], Horáková D[3], Krásenský J[1], Havrdová E[3]
[1] Odd. MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[2] Vysoká škola zdravotnická, o.p.s., Praha
[3] Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl: Cílem práce je ukázat monitorovací techniky magnetické rezonance (MR) použitelné v běžné klinické praxi, ukázat dělení pacientů dle předem definovaných kritérií na MR tak, abychom zlepšili individuální predikci budoucího vývoje klinického stavu a mohli na základě těchto výsledků vhodně modifikovat léčbu a předejít tímto způsobem budoucímu postižení.
Metodika: Bylo vyšetřeno 507 pacientů s klinicky definitivní RS, relaps remitentní formou (RR), průměrný věk: 35 let, průměrná délka trvání nemoci: 7 let, průměrná hodnota EDSS: 2,5. Pro vlastní MR monitoring byly použity konvenční MR techniky: kvantitativní stanovení objemu ložisek – lesion load (LL) v FLAIR a sledování úbytku mozkové tkáně, vyhodnocené softwarem vyvinutým na našem pracovišti. V současné době je většina pacientů, kteří jsou klinicky sledováni v RS centru, vyšetřována ve speciálním MR monitorovacím protokolu (pracovní název Q-MRI). Vyšetření bylo provedeno na přístroji Gyroscan NT, Philips, o síle pole 1,5 T v protokolu: T1W/3D s parametry: TR 25 ms, TE 5 ms, tloušťka řezů 1,0/0 mm, ve kterém byl určován brain parenchym fraction (BPF) jako korelát mozkové atrofie a sekvence FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) s parametry: TR 11 000 ms, TE 140 ms, TI 2 600 ms, tloušťka řezu 1,5/0 mm, kde byl měřen objem plak (LL).
Výsledky: Zde předkládaná data jsou „cross sectional" typ studie, která by chtěla ukázat základní modely monitoringu v klinické praxi a jejich návaznost na strategii léčebného protokolu. 250 pacientů bylo vyšetřeno pouze jednou, 257 pacientů má již MR kontrolu po roce a 73 po dvou letech. Distribuce LL při vstupním vyšetření: průměrná hodnota byla 4,93 cm^3, medián 1,71 cm^3, rozpětí 0,02–48,19 cm^3. Průměrná hodnota LL v prvním roce byla 5,26 cm^3, medián 1,85 cm^3, rozpětí 0,02–52,81 cm^3, průměrná hodnota LL v druhém roce 5,47 cm^3, medián 1,86 cm^3 a rozpětí 0,02–48,5 cm^3. Brain parenchym fraction při vstupním vyšetření: průměr byl 85,3; medián 86,5; rozpětí 77,3–91,2; v prvním roce BPF průměr 82,5; medián 85,1; rozpětí 79,1–91,2; v druhém roce průměr 85,4; medián 86,0; rozpětí 80,1–89,5. Při stratifikaci pacientů dle hodnoty LL při vstupním vyšetření mělo 199 pacientů (39 %) LL menší než 1 cm^3 – skupina pacientů s malým LL a 76 pacientů mělo vstupní LL větší než 10 cm^3 (15 %) – skupina pacientů s velkým LL; to jsou hraniční skupiny s převládající neurodegenerací či zánětem.
Závěr: Tato práce je pilotní v České republice, zabývá se typem MR monitorovacích protokolů vhodných pro zavedení do běžné klinické praxe. Chce na značně rozsáhlém souboru pacientů potvrdit výsledky zjištěné v dlouhodobé studii, kde byl menší počet pacientů. V předchozí studii na 181 pacientech bylo zjištěno, že pro zlepšení individuální predikce progrese onemocnění pro jednotlivého pacienta je vhodné pacienty rozdělit dle definovaného parametru na MR (hodnoty LL na vstupním vyšetření). Tímto dělením se zlepší individuální predikce zhoršení klinického stavu. U pacientů, u kterých převládá neurodegenerace (mají nízký LL na vstupním vyšetření), jejich budoucí vývoj závisí na úbytku mozkové tkáně a nezávisí na objemu ložisek. U pacientů s převládajícím zánětem závisí budoucí klinický stav na objemu ložisek a nezávisí na úbytku mozkové tkáně. Tato jednoduchá stratifikace reflektuje dva základní procesy u RS, které se ukazují jako nezávislé (zánět a úbytek axonů). Studie demonstruje rozšíření stratifikace do klinické praxe, protože vychází najevo, že právě tato metoda by mohla být v budoucnu používána ve všech RS centrech, resp.

proLékaře.cz | 7.5.2024

na MR odděleních, která pro ně sledování provádějí. Sice se u skupiny pacientů s hodnoceným parametrem LL setkáváme s klinicko-radiologickým paradoxem, ale u skupiny, pro kterou je určující neurodegenerace, je výše zmíněnou stratifikací redukován. Narozdíl od nekonvenčních MR technik (DWI, MTR, PWI, MRS), které se používají k pochopení patologických procesů in vivo, je zde jen minimální variabilita mezi přístroji, snadná opakovatelnost, menší přístrojová náročnost, kratší vyšetření, tedy i cena a žádná z výše popsaných nekonvenčních metodik jednoznačně nenahrazuje konvenční metody, a proto se provádějí jen doplňkově.
Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZOVFN2005 a MSMOO21620849.

L20-8 Neuropsychiatrické syndrómy asociované so sklerózou multiplex

Procházková Ľ
II. Neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava

Skleróza multiplex je asociovaná s rôznymi neuropsychiatrickými poruchami. Už Jean-Marie Charcot, ktorý prvý detailne popísal klinickopatologickú charakteristiku sklerózy multiplex, uvádza ťažkú depresiu ako prezentujúci príznak tohto ochorenia u svojej prvej pacientky. Prevalencia závažnej depresie u pacientov so sklerózou multiplex je 15–57 %, čo je 3–10krát viac ako u bežnej populácie. S depresiou úzko súvisia suicidálne tendencie, u 6–12 % pacientov bol zaznamenaný pokus o samovraždu, čo je 7,5krát častejšie ako u rovnakej vekovej skupiny bežnej populácie. Depresia je často poddiagnostikovaná a neliečená. Bipolárne poruchy a psychózy sú 2krát častejšie ako u bežnej populácie a môžu byť taktiež prezentujúcim príznakom – syndrómom sklerózy multiplex, čo sme zaznamenali aj u našich dvoch pacientov. Niektoré štúdie asociujú bipolárne poruchy a iné neuropsychiatrické syndrómy s demyelinizačnými ložiskami lokalizovanými vo frontálnych lalokoch, špeciálne v pravom fronálnom laloku, iné implikujú že lézie v ľavom temporálnom laloku sú príčinou týchto porúch. U oboch, depresii a mánii sa dokázalo zvýšenie plazmatických koncentrácií prozápalových cytokínov IL-6, IL-8 a TNF-alfa, čo poukazuje na možnosť, že rovnaké imunitné deje sú zahrnuté v patogenéze. Asociácia bipolárnej poruchy a sklerózy multiplex má podporu v dôkazoch o možnej genetickej väzbe medzi týmito dvoma ochoreniami u niektorých žien. Eufória sa popisuje len v 9 % pacientov, je prítomná zvlášť keď ochorenie progreduje a demyelinizačné zmeny sú rozsiahle v oboch hemisférach. Častejšie, až u 10 % pacientov, je pozorovaný pseudobulbárny afekt, popisovaný ako emočná labilita alebo emočná inkontinencia. Neuropsychiatrické aspekty sklerózy multiplex sú veľmi závažnou časťou tohto chronického neurologického ochorenia, mnohé, často nerozpoznané, sa významnou mierou podieľajú na zhoršení kvality života pacientov.

L20-9 Sclerosis multiplex a dedičná trombofília

Klímová E[1], Szilasiová J[2], Cvengrošová A[1], Hulíková M[3], Beňová B[4]
[1] *Klinika neurológie FZ PU a FNsP J. A. Reimana Prešov*
[2] *Neurologická klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice*
[3] *Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika s.r.o, Prešov/Košice*
[4] *Ambulancia pre poruchy hemostázy, Košice*

Cieľ práce: Trombofília je získaná alebo vrodená abnormalita hemostázy, zvyšujúca riziko vzniku trombóz. U pacientov s dedičnou trombofíliou (DT) sa môžu tromboembolické príhody vyskytnúť už v mladom veku. Trombotický uzáver postihuje cievy rôzneho kalibru vo venóznom aj arteriálnom systéme, mozog nevynímajúc. Neurologická manifestácia DT pripomína niekedy prvé prejavy sclerosis multiplex (SM). Môžu sa obe ochorenia vyskytnúť aj v koincidencii?
Metodika: V rámci diferenciálnej diagnostiky klinicky izolovaného syndrómu (KIS) a u pacientov s potvrdenou SM (pri výskyte trombotických komplikácií) boli analyzované: hemokoagulačný skríning, prirodzené inhibítory PC, PS, AT, genetické mutácie (MTHFR, FV Leiden, FII protrombín), plazmatický homocysteín, KO, HT, lipidový status, hladiny vitamínu B12, charakter CSL a MR nálezov na mozgu, neurologické symptómy a klinický priebeh SM.
Výsledky: Koincidenciu SM a DT sme potvrdili u 10 (2,5 %) zo sledovaných 386 pacientov. Priemerný vek tejto skupiny chorých bol v čase prvých prejavov SM 35,5 roka. Štyria pacienti boli po KIS s vysokým rizikom konverzie do klinicky potvrdenej SM, piati mali RRSM, jeden SPSM. U 2/10 prípadov sa extracerebrálne trombózy objavili ešte pred začiatkom SM. 9/10 pacientov malo pozitívny CSL nález pre podporu SM, rovnako ako aj mozgovú MR, s charakteristickými demyelinizačnými léziami. 3/10 pacientov mali izolovanú trombofíliu (mutáciu génu MTHFR s hyperhomocysteinémiou, FV Leiden, zvýšený PAI, deficit PC), u 7/10 bola prítomná kombinovaná trombofília. Klinické symptómy boli u všetkých pacientov multifokálne a svojím charakterom závažnejšie u pacientov s kombinovanou poruchou. Všetci 10 pacienti sú liečení antikoagulačnou liečbou v kombinácii s kyselinou listovou, 6/10 užíva imunomodulátory I. línie.
Záver: Koincidencia SM a DT je raritná, postihnutí chorí však vyžadujú aj dlhodobú antitrombotickú liečbu. Genetické hematologické vyšetrenie trombofílie indikujeme predovšetkým u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou, v rámci diferenciálnej diagnostiky KIS, u žien s neúspešnou reprodukciou, pri voľbe vhodnej antikoncepcie a pri výskyte trombotických komplikácií počas liečby SM.