

Individualizovaný přístup k léčbě roztroušené sklerózy

Individualized Approach to Treating Multiple Sclerosis

Souhrn

Přehledný článek se zabývá individualizovanou léčbou relaps remitující roztroušené sklerózy. Pro predikci další prognózy onemocnění a zvolení optimální léčby je důležitý monitoring pomocí průběžného hodnocení klinického průběhu a magnetické rezonance. Farmakogenetika využívá stanovení biomarkerů, které nejen mohou včas odhalit nonrespondéry, ale mohou též upozornit na možnost nežádoucích účinků. Dodržování zásad farmakovigilance je nezbytnou podmínkou správné léčebné praxe. Personalizovaný přístup k léčbě může stanovit nejvýhodnější léčebné postupy se zlepšením kvality života a s dopadem na farmakoekonomické ukazatele.

Abstract

This review is concerned with individualized treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. It is important to continuously monitor the clinical course and MRI in order to further predict prognosis and to select the optimal therapy. Pharmacogenetics focus on determining biomarkers so that early non-responders as well as possible adverse effects can be detected. The principles of pharmacovigilance are essential for good clinical practice. Personalized approach to treatment may enable identification of the most suitable treatments that improve health-related quality of life and pharmaco-economic impact indicators.

Auři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Piřha

MS Centrum, Neurologické oddělení,
Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice
Teplice o.z.



MUDr. Jiří Piřha, Ph.D.

**MS Centrum
Neurologické oddělení
Krajská zdravotní, a.s. –
Nemocnice Teplice o.z.
Duchcovská 53
415 29 Teplice
e-mail: pithaj@seznam.cz**

Přijato k recenzi: 24. 11. 2015

Přijato do tisku: 21. 3. 2016

Klíčová slova

roztroušená skleróza – personalizovaná medicína – farmakogenetika

Key words

multiple sclerosis – personalized medicine – pharmacogenetics

Úvod

Pojem „personalizovaná medicína“ (PM), jejíž komponenty jsou stratifikovaná, precizní medicína a medicína 4P – Predictive, Preventive, Personalized, Participatory – byl poprvé použit v roce 1971. W. M. Gibson popisuje své zkušenosti před druhou světovou válkou, kdy sice medicína zdaleka neposkytovala nemocným tak velké možnosti jako dnes, nicméně tento nedostatek vyvažovala tím, co nám dnes připadá čím dál tím důle-

žitější – orientací na jednotlivce. Svůj článek nazval: „Má personalizovaná medicína šanci přežít?“ [1]. Podle České společnosti pro personalizovanou medicínu a lékařské algoritmy [2] je PM multidisciplinární vědní obor, který se, na různých úrovních, zabývá optimalizací léčebných a diagnostických postupů u konkrétního pacienta s využitím moderních infromatických metod. Jde o tzv. léčbu šitou na míru, což je správná léčba pro konkrétního pacienta, navíc aplikovaná

ve správný čas. Každý člověk je jedinečný z pohledu genetické predispozice, a proto se také tolik liší jeho reakce na daný léčebný postup [3].

Evidence-Based Medicine (EBM) vychází z velkých, obvykle dvojité zaslepených, studií splňujících i ty nejnáročnější statistické požadavky založených na analýze klinických dat u probandů a následně zpracovaných metaanalýzami. Zdánlivý rozpor mezi EBM a PM vzniká tím, že novější medicín-

Tab. 1. Nepříznivé prognostické ukazatelé progresu disability u roztroušené sklerózy.

| | |
|------------------------|---|
| Demografické ukazatele | muži věk nad 40 let |
| Tíže relapsu | zvýšení EDSS \geq o 1 stupeň postižení více než dvou funkčních systémů nutná léčba kortikosteroidy potřeba hospitalizace |
| Frekvence relapsů | časté relapsy během prvních 2–5 let krátký interval mezi relapsy |
| Typ relapsu | multifokální symptomatologie částečné nebo nekompletní zotavení relaps s motorickým, mozečkovým nebo sfinkterovým postižením časné postižení kognitivních funkcí |
| Průběh onemocnění | rychlá progresse disability (EDSS \geq 3) během pěti let |
| Magnetická rezonance | rychlý nárůst počtu a objemu T2 lézí \geq 2 GEL přítomnost „černých děr“ časná atrofie přítomnost infratentoriálních lézí |
| Likvor | rychlejší progresse EDSS při průkazu 14-3-3 proteinu, Tau proteinu, NFL, IgM OB, Chitinaze-3-like-3 a cystatinu C |

EDSS – Expanded Disability Status Scale, GEL – gadolinium enhancing léze, NFL – lehké řetězce neurofilament, OB – oligoclonal bands. Podle [8].

ské pokroky umožňují daleko přesněji identifikovat zdravotní stav jedince, a to dokonce s možností predikce jak jeho zdravotních rizik, tak odhadu rozvoje případné choroby a jeho individuální reakci na potřebnou léčbu a její výběr. Tyto poznatky přinesla především genomika, farmakogenomika, proteomika, metabolomika a další, které podrobněji objasňují procesy v organizmu daného jedince. Právě rozvoj těchto technik vedl k rozvoji PM a její širší aplikaci [4]. PM může:

- posunout důraz na prevenci;
- výběrem optimální léčby se vyhnout chybné preskripci omezením nežádoucích účinků, zvýšením lékové adherence a zlepšením kvality života;
- odhalit další využití léčiv s levnějším využitím lékařské péče.

Webové stránky Food and Drugs Administration (FDA) uvádějí více než 100 přípravků, u nichž je upozornění na zvýšené riziko nežádoucích účinků ve spojitosti s genetickými mutacemi enzymů podílejících se na metabolismu léčiv [5]. V praxi se však uplatňují i další aspekty, které je třeba brát v úvahu při zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby, např. klinická kritéria a zejména magnetická rezonance (MR). Narůstá počet publikací za-

bývajících se PM, zejména v onkologii, revmatologii a dalších oborech.

Farmakogenetika a farmakogenomika

Farmakogenetika/farmakogenomika bývá definována jako obor studující dědičné faktory ve vztahu k inter- a intraindividuální variabilitě lékové odpovědi. Jde tedy o specifický podobor spadající do oblasti PM. Farmakogenomika hledá souvislosti mezi variabilitou lékové odpovědi v širším kontextu celého genomu, resp. přepisu informace kódované v genech, zatímco farmakogenetika sleduje jen omezené množství genetických biomarkerů na úrovni DNA. Do praxe však prozatím pronikly jen některé farmakogenetické postupy, kdežto farmakogenomika je v současnosti spíše záležitostí intenzivního klinického výzkumu [6]. Příkladem využití farmakogenetiky je v neurologii vyšetření enzymu thiometyltransferázy před zahájením léčby azathioprinem. Zhruba 10 % pacientů je nositelem jedné nebo více mutací v genu *TPMT*, které snižují nebo úplně potlačují enzymovou aktivitu. V důsledku akumulace toxických tipurinových metabolitů pak může dojít k život ohrožující myelosupresi. Klinické projevy deficitu *TPMT* mohou být závažné pro pacienty, kteří jsou homozygoty

nebo heterozygoty pro funkčně variantní alely.

Farmakogenetika přináší zatím jen omezené informace s využitím v klinické praxi. Její perspektivy však směřují k vyhledávání jedinců s predikcí farmakologické odpovědi či manifestací závažných nežádoucích účinků.

Současné možnosti využití personalizované medicíny v léčbě roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je heterogenní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému s nepředvídatelnou prognózou a individuální odpovědí na léčbu. Obrovský rozvoj poznání imunopatogeneze RS přinesl v posledních letech na trh celou řadu nových léků indikovaných u relaps remitující RS (RR RS), které se liší v účinnosti, ale i bezpečnosti. Kromě interferonu- β (IFN β) a glatirameracetátu (GA) jsou k dispozici perorální léky (teriflunomid, fingolimod, dimetyl fumarát) a monoklonální protilátky (natalizumab a alemtuzumab). Nezpochybnitelným faktem je, že včasné zahájení léčby zásadním způsobem ovlivní prognózu onemocnění. Existuje celá řada klinických studií, které poskytují velké množství dat použitelných v klinické praxi. Tyto studie sledují účinnost a bezpečnost jednotlivých preparátů buď vůči placebo, či jinému léčivu v určité populaci. Jaká je však prognóza konkrétního pacienta? Jakou léčbu zvolit? Jak neztráct čas léčbou „nonrespondérů“? Jak se vyhnout závažným nežádoucím účinkům? Na řadu z těchto otázek může odpovědět PM, která řeší optimální terapeutické algoritmy, bezpečnost léčby a některé farmakoeconomické aspekty [7].

Farmakovigilance

Z požadavku *primum nocere* plyne, že léčba musí být nejen efektivní, ale i bezpečná. Při volbě léčebného preparátu je nutné zvážit riziko nežádoucích účinků u konkrétního jedince, např. některé komorbidity (třeba přidružená autoimunitní onemocnění, malignity), toleranci injekčních preparátů apod. Samostatnou kapitolou je strategie léčby při plánovaném těhotenství, riziko poškození plodu při léčbě během gravidity a opětovné nasazení terapie po porodu.

Prognostické markery

Z klinických studií i reálné klinické praxe je zřejmé, že prognóza RS, zejména v počátku onemocnění, je velmi variabilní. Relativně

benigní průběh choroby ostře kontrastuje s maligní formou onemocnění (např. Marburská varianta). Jedním, i když poměrně hrubým měřítkem, jak odhadnout progresi disability RS, je posouzení kombinace klinických ukazatelů, parametrů magnetické rezonance (MR) a likvoru, jak se o to pokusili Gajofatto et al (tab. 1) [8].

Mnohem sofistikovanější je práce, která analyzovala riziko rozvoje klinicky definitivní RS (CD RS) u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (Clinically Isolated Syndrome; CIS) [9]. Do studie bylo zahrnuto 1 058 pacientů. Bylo hodnoceno riziko rozvoje CD RS a akumulace disability dle Expanded Disability Status Scale (EDSS) na základě monovariantního (poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti) a multivariantního (upravený poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti) Cox regresního modelu. Mladší věk byl spojen s větším rizikem konverze do CD RS. Pacienti s retrobulbární neuritidou měli nižší riziko přechodu do CD RS (poměr rizika 0,6 (0,5–0,8)) a progresí disability (poměr rizika 0,5 (0,3–0,8)). Přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru zvyšovala riziko rozvoje CD RS (upravený poměr rizika 11,3 (6,7–19,3)) a disability (upravený poměr rizika 2,9 (1,4–6,0)). Přítomnost více než 10 lézí na MR zvyšovala riziko CD RS (modifikovaný poměr rizika 11,3 (6,7–19,3)) a disability (modifikovaný poměr rizika 2,9 (1,4–6,0)). Léčba modifikující onemocnění (Drugs Modifying Disease; DMD) před druhou atakou redukovala upravený poměr rizika RS dle McDonalových kritérií (modifikovaný poměr rizika 0,6 (0,4–0,9)) a akumulaci disability (modifikovaný poměr rizika 0,5 (0,3–0,9)). Největší prognostický význam má počet lézí na MR [10]. V roce 2015 byl prezentován program MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging In MS), který má za cíl sjednotit doporučení pro využití MR v diagnostice, ale zejména monitoraci léčby RS [11].

Narůstající počet prací pokoušejících se o stanovení prognostických markerů přináší řadu metodologických problémů stran validizace sledovaných parametrů, se kterými bude třeba se vypořádat. Názorným příkladem uplatnění PM v praxi je strategie léčby IFNβ a natalizumabem.

Interferon-β

IFNβ je první účinná léčba u RR RS. Zároveň je při této léčbě nejvíce využíváno poznatků PM. Jedná se o imunogenní molekulu, která může během léčby vyvolat tvorbu neutralizačních protilátek (NABs). Jejich výskyt může prediko-

Tab. 2. Posouzení úspěšnosti terapie IFNβ pomocí Rio skóre a modifikovaného Rio skóre.

| Rio skóre | Modifikované Rio skóre (PRISMS databáze) [36] | | Modifikované Rio skóre (databáze Barcelona) | |
|--|---|------------|---|------------|
| Komponenty skóre | Komponenty skóre | n (%) | Komponenty skóre | n (%) |
| MR kritéria | | | | |
| > 2 aktivní T2 léze (nové nebo zvětšené) na MR během 1 roku = 1 bod | ≤ nové T2 léze | 335 (91,8) | ≤ 4 nové léze | 183 (82,4) |
| | > nových T2 lézí | 30 (8,2) | > 4 nových T2 lézí | 39 (17,6) |
| Klinická kritéria | | | | |
| > 1 relaps během 1 roku = 1 bod | = 0 relapsů | 152 (41,6) | = 0 relapsů | 179 (76,8) |
| | = 1 relaps | 115 (31,5) | = 1 relaps | 42 (18,0) |
| | ≥ 2 relapsy | 98 (26,8) | ≥ 2 relapsy | 12 (5,1) |
| EDSS kritéria | | | | |
| > 1 bod EDSS = 1 bod | | | | |
| Skóre | | | | |
| 0 | 0 | 148 (40,5) | 0 | 147 (66,2) |
| 1 | 1 | 112 (30,7) | 1 | 52 (23,4) |
| 2 | 2 | 86 (23,6) | 2 | 19 (8,6) |
| 3 | 3 | 19 (5,1) | 3 | 4 (1,8) |
| EDSS – Expanded Disability Status Scale, PRISMS – Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis, MR – magnetická rezonance. Podle [19]. | | | | |

vat sníženou účinnost IFNβ. Dle doporučení Evropské federace neurologických společností (EFNS) z let 2005 a 2010 je touto metodou vhodné vyšetřovat všechny pacienty léčené IFNβ v průběhu prvních dvou let léčby pravidelně v šestiměsíčních intervalech [12]. Pro testování přetrvávající biologické účinnosti IFNβ při pozitivních NABs je nutné vyšetřit Myxovirus resistance protein A (MxA), jehož syntéza je indukována výlučně IFNβ. Někteří autoři dokonce doporučují vyšetření MxA před nasazením léčby jako predikující faktor terapeutického efektu [13]. MxA protein byl označen jako nejspolehlivější marker, který nejlépe reflektuje skutečnou biologickou aktivitu IFNβ. Jeho hodnota stoupá za 4 hod po aplikaci IFNβ, po 12 hod začne klesat a za 24 hod od aplikace klesne pod cut-off hodnotu. Nedostatečná produkce MxA v návaznosti na podání IFNβ indikuje snížení jeho biologické aktivity. Při opakovaně vysokých titrech NABs a/nebo opakovaně nízké hladině MxA je účinnost léčby IFNβ rovna účinnosti placebo [14]. Pokud je prokázána pozitivita NABs a současně i nízká hodnota MxA, je vhodné, zejména u klinicky a MR sta-

bilizovaného pacienta, doplnit ještě MxA indukční test. Během tohoto vyšetření srovnáváme hodnoty MxA před aplikací IFNβ a za 4 hod po ní. Pokud hodnota za 4 hod po aplikaci dosáhne alespoň trojnásobku hodnoty výchozí, biologická účinnost IFNβ je dostatečná. V opačném případě je doporučeno léčbu IFNβ ukončit [15].

MR se ukázalo jako t.č. nejpřínosnější vyšetření ke stanovení účinnosti IFNβ. Jedna z mnohých studií prokázala, že nonrespondéři se v 2.–6. roce léčby rekrutují z pacientů, kteří mají více než jednu novou T2 lézi na MR a roční počet relapsů (Annualized Relapse Rate; ARR) vyšší než dva (odds ratio ≥ 5,7), nebo z pacientů s více než třemi novými T2 lézemi bez ohledu na počet relapsů [16]. Uher et al prokázali, že větší objem T2 lézí, přítomnost enhancujících lézí, snížení objemu corpus callosum a zvýšení objemu postranních komor během šesti měsíců po první atace RS zvyšují pravděpodobnost další ataky a progresi disability při léčbě intramuskulárním IFNβ-1a [17].

Rio skóre je založeno na vyhodnocení klinických a MR parametrů k posouzení subop-

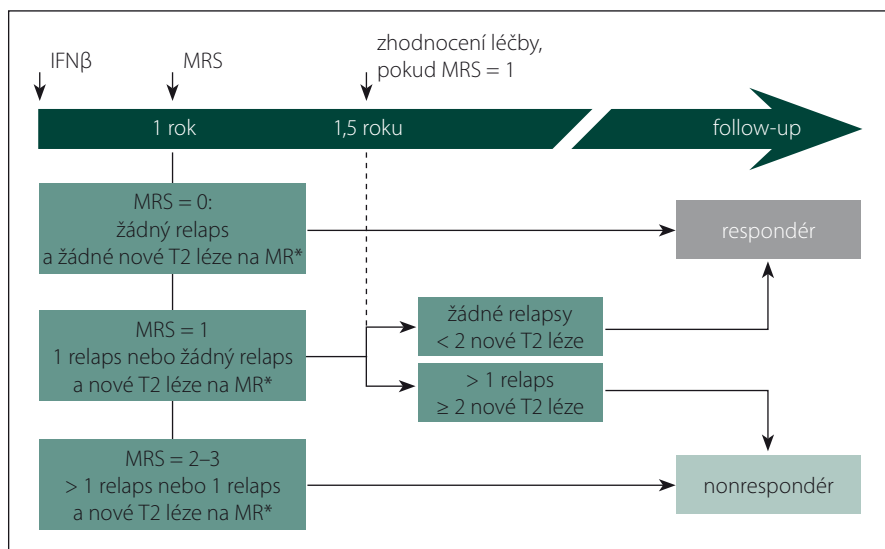


Schéma 1. Monitorovací algoritmus pro vyhodnocení terapeutické odpovědi na IFNβ.

* Nové T2 léze jsou definovány jako > 4–5 nových T2 lézí během 1 roku léčby, nebo > 2 nové T2 léze po šesti měsících od zahájení léčby.

MRS – modifikované Rio skóre, IFNβ – interferon-β. Upraveno dle [20].

Tab. 3. Prediktivní léčebná kritéria podle MAGNIMS skupiny.

| Kritéria | Výsledek měření | Výsledky |
|--|---|---|
| 3 nebo více aktivních lézí během 1 roku | progrese disability během 3 let | OR 8,3 71% senzitivita 71% specifická |
| 3 nebo více aktivních lézí plus 1 nebo více relapsů nebo ≥ 1 bod EDSS během 1 roku | RR a/nebo progrese disability během 3 let | OR 3,3–9,8 pro relapsy OR 6,5–7,1 pro progresi |
| modifikované Rio skóre ≥ 2 a více než 5 nových T2 lézí plus 1 nebo více relapsů | RR a/nebo progrese disability během 4 let | 24% senzitivita 97% specifická |
| 1 nebo více relapsů a 9 nebo více T2 lézí nebo minimálně 1 GEL | RR a/nebo progrese disability během 4 let | 34% senzitivita 90% specifická |
| 1 nebo více relapsů nebo nejméně 1 GEL | RR a/nebo progrese disability během 4 let | 68% senzitivita 80% specifická |
| 1 nebo více GEL nebo nejméně 2 nové T2 léze | RR a/nebo progrese disability během 4 let | 61% senzitivita 83% specifická |

GEL – gadolinium enhancing léze, EDSS – Expanded Disability Status Scale, OR – odds ratio, RR – relaps remitentní. OR se vztahují k pravděpodobnosti, že pacienti, kteří splňují kritéria, budou mít podobné výsledky jako pacienti, kteří nesplňují kritéria. Podle [11].

timální léčebné odpovědi po nasazení IFNβ během prvního roku léčby [18]. Modifikované Rio skóre (MRS) je zjednodušená verze, která zohledňuje i EDSS a upřesňuje položky relapsů a MR aktivity s cílem identifikovat pacienty, u kterých bude i nadále přetrvávat aktivita onemocnění a kteří se v následujících letech stávají suboptimálními respondenty (tab. 2) [19]. Ze schéma 1 je patrný monitorovací algoritmus pro vyhodnocení terapeutické odpovědi na IFNβ [20].

V tab. 3 jsou uvedena kritéria pro predikci léčebné odpovědi IFNβ na základě konsenzu skupiny MAGNIMS [11].

Které biologické markery jsou perspektivní pro monitoraci léčby IFNβ? Výchozí hladina IL-17A v séru je užitečným biomarkerem dobré léčebné odpovědi na IFNβ [21]. U tzv. respondérů byla prokázána signifikantně zvýšená exprese NLRP3 inflammasomu a IL-1B oproti nonrespondérům po jednom roce léčby [22]. Exprese microRNA může

predikovat individuální aktivitu onemocnění a její progresi během léčby [23]. Ve studii IMPROVE se ukázalo, že vyšetření tripletu CASP2/IRF4/IRF6 vykazuje poměrně výraznou prediktivní přesnost (0,68) a specifickou (0,88), ale nízkou senzitivitu (0,22) pro průkaz léčebné odpovědi [24]. Celogenomový asociační skrining odhalil vysoké zastoupení specifických genů, které modifikují terapeutickou odpověď na IFNβ. Např. glypican 5 byl nedávno replikován v souvislosti s odpovědí na IFNβ. RNA transkriptomické studie prokázaly již předem determinovanou sníženou expresi genů indukovaných IFN [25]. Farmakogenomické ukazatele jsou v naprosté většině na úrovni experimentálních dat a nejsou zatím použitelné v klinické praxi.

Léčba IFNβ kromě lokálních a celkových příznaků (flu-like syndrom) nepřináší závažnější komplikace, i když byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie. Ta se projevuje jako trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom [26].

Natalizumab

Natalizumab je první monoklonální protilátka v indikaci RR RS. Je léčbou 2. volby nebo je využíván při vysoce aktivní formě onemocnění. NABs se nacházejí u 4,5–14,1 % léčených pacientů a jejich perzistence souvisí s manifestací nežádoucích účinků, zejména alergických reakcí [27]. Perzistence vyšších hladin NABs je užitečná pro predikci snížené účinnosti léčby [27].

Nejzávažnější komplikací léčby je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Riziko PML narůstá s délkou léčby, přítomností protilátek proti JC viru (JCV) a event. předchozí imunosupresivní léčbou. U léčených pacientů může dojít k sérokonverzi původně JCV negativních pacientů. Proto je doporučeno vyšetření protilátek opakovat vždy po půl roce. Riziko PML dle délky léčby a protilátkového indexu je patrné z tab. 4 [28]. U nemocných léčených více než dva roky je bezpodmínečně nutné provádět kontroly MR mozku ve zkráceném observačním protokolu po třech měsících [29]. Mezinárodní expertní skupina jednoznačně stanovila, jakým způsobem stratifikovat riziko PML [30].

Ukázalo se, že snížená hladina L-selectinu exprimovaného CD4 T buňkami může predikovat vyšší riziko PML u séropozitivních pacientů [31]. Hladina L-selectinu (CDD2L) v jiné studii úzce korelovala s JCV sérostatusem stejně jako protilátkový JCV index. Nízká hladina CD62L zvyšovala relativní riziko PML

Tab. 4. Riziko progresivní multifokální encefalopatie u pacientů léčených natalizumabem podle protilátkového JCV indexu u pacientů bez předchozí imunosupresivní léčby

| Protilátkový index | Odhad rizika PML na 1 000 JCV pozitivních pacientů | | |
|--------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| | 1–24 měsíců (99% CI) | 25–48 měsíců (99% CI) | 49–72 měsíců (99% CI) |
| ≤ 0,9 | 0,1 (0–0,15) | 0,3 (0–1,28) | 0,4 (0–1,25) |
| ≤ 1,1 | 0,1 (0–0,23) | 0,7 (0–1,85) | 0,7 (0–1,98) |
| ≤ 1,3 | 0,1 (0–0,28) | 1,0 (0–2,38) | 1,2 (0–2,56) |
| ≤ 1,5 | 0,1 (0–0,30) | 1,2 (0,20–2,61) | 1,3 (0,34–2,78) |
| > 1,5 | 1,0 (0,84–1,07) | 8,1 (7,06–8,98) | 8,5 (7,71–9,46) |

CI – konfidence interval (interval spolehlivosti), JCV – JC virus, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie. Podle [28].

55násobně ($p < 0,0001$). Validizace ukázala 86% senzitivitu a 91% specifitu pro CD62L a 100% senzitivitu a 59% specifitu pro JCV index jako prediktory PML [32]. Kombinace vyšetření NAbs a průkazu některých membránových buněčných znaků (např. CD49d, CD11a, and CD62L) může zvýšit predikci rizika PML [33].

Typizace HLA antigenů může být užitečná pro odlišení pacientů s manifestací alergických reakcí. HLA-DRB1*13 a HLA-DRB1*14 alely byly signifikantně zvýšeny u pacientů s rozvojem anafylaktické reakce po aplikaci natalizumabu [34].

Závěr

Individualizovaný způsob léčby klade velké nároky na terapeutické zkušenosti ošetřujícího lékaře, vč. znalostí farmakovigilance, lékových interakcí, ale i perfektní spolupráci s pacientem. Zásadním a osudovým rozhodnutím je volba preparátu v iniciálním stadiu onemocnění. Je třeba zdůraznit, že v odvodněných případech je nutné nasadit razantnější léčbu jako první volbu. Jedná se o případy, kdy se manifestují více než dvě středně těžké či těžké ataky za rok a současně lze detekovat jednu nebo více gadoliníem zvýrazněné léze na MR mozku nebo významné zvýšení počtu a objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR před 3–6 měsíci. Může se ovšem stát, že se nepříznivé prediktivní ukazatele objeví již po první klinické epizodě (např. trvající aktivita na MR, nález v likvoru, těžký reziduální nález po prodělaném relapsu a další), což bude důvod pro zahájení co neúčinnější léčby již v této fázi choroby.

Při setrvávání na původní terapii je nutné se ujistit, že zvolená léčba je efektivní, bezpečná a splňuje zásady NEDA (No Evidence

of Disease Activity) nebo se jim maximálně blíží. I při klinické stabilizaci je nutné monitorovat průběh onemocnění pomocí MR, a to nejlépe s aplikací kontrastní látky.

Pokud je patrná klinická aktivita, aktivita na MR, event. i nárůst progresu onemocnění, je nutné léčbu co nejdříve eskalovat a volit preparát s optimálním poměrem účinnosti a bezpečnosti. Samotná aktivita na MR není pro plátce zdravotní péče důvod k léčebné eskalaci, i když klinické důkazy mluví i v tomto případě ve prospěch změny léčebné strategie [35].

Perspektivy PM jsou v dalším rozvoji farmakogenetických prediktivních ukazatelů a jejich provázání s dalšími markery onemocnění tak, aby byla zvolena optimální léčba pro konkrétního pacienta s cílem zlepšení kvality života, s dopadem i na farmakoekonomické ukazatele.

Literatura

- Gibson, W. Can personalized medicine survive? *Can Farm Physician* 1971;17(8):29–34.
- Česká společnost pro personalizovanou medicínu a lékařské algoritmy. [online]. Dostupné z URL: <http://www.cspmla.cz>.
- Steele FR. Personalized medicine: something old, something new. *Person Med* 2009;6(1):1–5.
- Palička V. Personalizovaná medicína a její (možné) postavení v kardiologii. *Interv Akut Kardiolog* 2012;11(1):6–8.
- Precision Medicine. U.S. Food and Drug Administration. [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/default.htm>.
- Annibaldi V, Ristori G, Cannoni S, et al. Multiple sclerosis: pharmacogenomics and personalised drug treatment. *Neurol Sci* 2006;5(Suppl):S347–9.
- Derfuss T. Personalized medicine in multiple sclerosis: hope or reality? *BMC Med* 2012;10:116. doi: 10.1186/1741-7015-10-116.
- Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, et al. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers* 2013;35(6):687–99. doi: 10.1155/2013/484959.

9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

10. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138(7):1863–74. doi: 10.1093/brain/awv105.

11. Wattjes MP, Rovira À, Miller D et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11(10):597–606. doi: 10.1038/nrneurol.2015.157.

12. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9(7):740–50. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70103-4.

13. Matas E, Bau L, Martínez-Iniesta M, et al. Baseline MxA mRNA expression predicts interferon beta response in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2014;9(11):366–72. doi: 10.1371/journal.pone.0112758.

14. Bertolotto A, Sala A, Malucchi S, et al. Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(9):1294–9.

15. Hesse D, Sellebjerg F, Sorensen PS. Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. *Neurology* 2009;73(5):372–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b04c98.

16. Horakova D, Kalincik T, Dolezal O, et al. Early predictors of non-response to interferon in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2012;126(6):390–7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01662.x.

17. Uher T, Horakova D, Kalincik T, et al. Early magnetic resonance imaging predictors of clinical progression after 48 months in clinically isolated syndrome patients treated with intramuscular interferon β -1a. *Eur J Neurol* 2015;22(7):1113–23. doi: 10.1111/ene.12716.

18. Río J, Castillo J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009;15(7):848–53. doi: 10.1177/1352458509104591.

19. Sormani MP, Río J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605–12. doi: 10.1177/1352458512460605.

20. Sormani M, Signori A, Stromillo M, et al. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Mult Scler* 2013;19(9):1246–7. doi: 10.1177/1352458513483892.

21. Dimisianos N, Rodi M, Kalavrizioti D, et al. Cytokines as Biomarkers of Treatment Response to IFN β in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int* 2014;14(6):436764. doi: 10.1155/2014/436764.

22. Malhotra S, Río J, Urcelay E, et al. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2015;138(3):644–52. doi: 10.1093/brain/awu388.

23. Hecker M, Thamilarasan M, Koczan D, et al. MicroRNA expression changes during interferon-beta treatment in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. *Int J Mol Sci* 2013;14(8):16087–110. doi: 10.3390/ijms140816087.

24. Baranzini SE, Madireddy LR, Cromer A, et al. Prognostic biomarkers of IFN β therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015;21(7):894–904. doi: 10.1177/1352458514555786.

25. Vandenbroeck K, Urcelay E, Comabella M. IFN-beta pharmacogenomics in multiple sclerosis. *Pharmacogenomics* 2010;11(8):137–48. doi: 10.2217/pgs.10.108.

26. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med* 2014;370(13):1270–1. doi: 10.1056/NEJMc1316118.

27. Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(5):593–600. doi: 10.1177/1352458512460604.
28. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):802–12. doi: 10.1002/ana.24286.
29. Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, et al. Diagnostic performance of brain MRI in pharmacovigilance of natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler* 2016;22(9):1174–83. doi: 10.1177/1352458515615225.
30. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):117–25. doi: 10.1136/jnnp-2015-311100.
31. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013;81(10):865–71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a351fb.
32. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Mult Scler* 2016;22(8):1048–60. doi: 10.1177/1352458515607651.
33. Antoniol C, Stankoff B. Immunological Markers for PML Prediction in MS Patients Treated with Natalizumab. *Front Immunol* 2015;5:668. doi: 10.3389/fimmu.2014.00668.
34. de la Hera B, Urcelay E, Brassat D et al. Natalizumab-related anaphylactoid reactions in MS patients are associated with HLA class II alleles. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(4):87–94. doi: 10.1212/NXI.0000000000000047.
35. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(3):394–401. doi: 10.3174/ajnr.A4539.
36. Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). *Lancet* 1998;352(9139):1498–504.

Cestovní granty České neurologické společnosti ČLS J. E. P. k účasti na 30. českém a slovenském neurologickém sjezdu

Česká neurologická společnost ČLS J. E. P. vypisuje pro rok 2016 cestovní grant pro mladé lékaře na podporu účasti na 30. českém a slovenském neurologickém sjezdu, který se koná 23.–26. 11. 2016 v Praze v Clarion Congress Hotel Praha.

Více informací o cestovním grantu pro mladé lékaře bude poskytnuto při spuštění registrace na 30. český a slovenský neurologický sjezd.