

Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy ve 21. století

MUDr. Eva Krasulová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Roztroušená skleróza (RS) představuje závažné autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které typicky postihuje mladé osoby v produktivním věku. V současné době máme k dispozici širokou skupinu moderních léčiv, kterými lze zásadně ovlivnit průběh onemocnění, nicméně stále hledáme optimální ukazatele účinnosti léčby a prognózy RS u individuálního pacienta. V článku jsou shrnuty parametry využívané k hodnocení léčby a vývoje onemocnění včetně jejich kombinace v rámci konceptu NEDA (No Evidence of Disease Activity). NEDA odpovídá absenci klinické i magneticko-rezonanční aktivity choroby a je jedním z nejdůležitějších cílů současné léčby RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, prognóza, efekt léčby, NEDA.

Evaluation of multiple sclerosis treatment efficacy in 21st century

Multiple sclerosis (MS) represents severe autoimmune disease of the central nervous system, typically afflicting young people in productive age. Currently a large portfolio of modern drugs is available. These drugs are fundamentally modifying disease course, however we are still searching for optimal treatment effectivity and prognostic markers in an individual patient. The article summarizes all markers used in evaluation of treatment response and disease progression including composite marker NEDA (No Evidence of Disease Activity). NEDA corresponds to absence of clinical as well as radiological disease activity and is one of the major goals in current MS treatment.

Key words: multiple sclerosis, prognosis, treatment efficacy, NEDA.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) představuje nejčastější autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které v České republice (ČR) postihuje asi 20 000 pacientů, a jehož incidence stejně jako u jiných autoimunitních chorob stále narůstá (Horáková, 2018).

K rozvoji prvních příznaků choroby dochází typicky mezi 20. až 40. rokem věku.

Onemocnění klinicky začíná nejčastěji (u 80 % pacientů) akutními příznaky z postižení kterékoliv části CNS včetně optického nervu, které jsou následovány různě dlouhým obdobím remise, tzv. relaps-remitentní forma (RR-RS). Podle známých dat z historických sledování dojde bez léčby u více než poloviny z těchto

pacientů k rozvoji závažné invalidity během 10–20 let, což stále odpovídá produktivnímu věku pacienta. Invalidita je odrazem trvalé ztráty nervové tkáně CNS, kterou dosud neumíme ničím nahradit, a kvůli které zůstává onemocnění RS zatím kauzálně nevléčitelné.

V současné době nicméně máme k dispozici širokou škálu léků s různými mechanismy účinku, různou mírou účinnosti i profilem nežádoucích účinků, které umí zásadním způsobem riziko rozvoje trvalé invalidity snížit a oddálit. V ČR bylo podle dat z celostátního registru ReMuS léčeno těmito léky k 30. 6. 2018 přes 10 500 pacientů (Horáková, 2018).

V případech pokračující neurodegenerace dochází klinicky k postupnému nárůstu postižení,

tzv. sekundárně-progresivní fázi (SP-RS), u níž se logicky terapeutické možnosti dramaticky zužují.

U zhruba 10 % pacientů dochází k pozvolné progresi neurologického postižení od počátku choroby bez akutních relapsů, tzv. primárně-progresivní forma (PP-RS). U této formy RS s předpokládaným výrazným podílem neurodegenerace nebyl k dispozici do r. 2018 žádný lék s prokázanou účinností dle pravidel medicíny založené na důkazech, což se změnilo zavedením léčby okrelizumabem do klinické praxe.

Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy

Otázka, jak hodnotit účinnost léčby RS, je velmi komplexní a začíná stanovením cílů léčby,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Krasulová, Ph.D., eva.krasulova@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Karlovo nám. 32, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 282–286
Článek přijat redakcí: 31. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2019

kteří si klade lékař i pacient, a to z krátkodobého a dlouhodobého hlediska. Optimální přitom je, aby krátkodobé cíle (např. roční počet relapsů) měly odpovídající výpovědní hodnotu stran cílů dlouhodobých (např. tíže neurologického deficitu za deset a více let nebo celková délka života), a tím nás včas utvrzovaly o správném postupu v léčbě či naopak o důvodu k jeho včasné změně. Žádný konkrétní parametr, který by dokázal zhodnotit prognózu a/nebo účinnost léčby s ohledem na dlouhodobý vývoj RS, zatím není k dispozici. Využíváme krátkodobě dobře dostupné parametry klinické, magneticko-rezonanční (MR) a zatím výzkumně také parametry laboratorní.

Roční počet relapsů (Annual Relapse Rate, ARR)

Relaps (= ataka RS) je definován jako nové či znovu se objevivší příznaky, trvající konstantně alespoň 24 hodin, a to bez současné přítomnosti infekce. Relaps není akutním zhoršením stávajícího neurologického postižení při febrilním infektu typicky u pacientů se SP-RS. Jako nový relaps lze hodnotit příznaky vzniklé alespoň 30 dnů od relapsu předchozího. Relaps může a nemusí být definován také objektivním zhoršením neurologického nálezu na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale – viz dále), která ovšem nezohledňuje například konstantně trvající subjektivní parestezie. Vývoj hodnoty EDSS tedy nepokrývá všechny možné příznaky relapsu.

Vyšší počet relapsů zejména v počátečních fázích choroby je prokázaným prognostickým ukazatelem pro následný nárůst invalidity a dřívější přechod do SP-RS (Scalfari et al., 2010). Průměrný roční výskyt relapsů ale nebývá obecně nijak vysoký (u neléčených pacientů v klinických studiích je roční výskyt relapsů cca 0,4) a tedy je zapotřebí delší doby alespoň 1–2 let sledování k vyhodnocení účinnosti léčby pouze tímto parametrem (Hegen et al., 2018). Vliv má také různorodost relapsů jak co do tíže symptomatiky, tak ve vztahu k postižené části CNS (relapsy kmenové, mozečkové, míšní a multifokální mají horší prognostický význam).

Progrese neurologického nálezu

Progresi definujeme nejčastěji jako zvýšení EDSS skóre o 1,5 stupně (pokud předchozí EDSS bylo 0), resp. o 1 stupeň (pokud předchozí EDSS bylo 1–5,5) nebo o 0,5 stupně (pokud předchozí

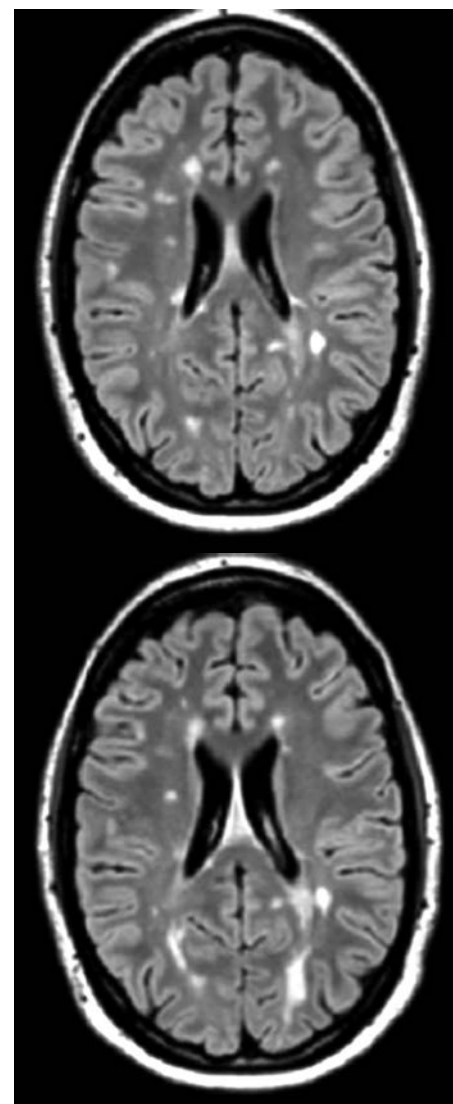
EDSS bylo ≥ 6). Zvýšení EDSS skóre musí být konstantní alespoň po dobu šesti měsíců.

Znáмым omezením EDSS škály (Kurtzke, 1983) je její zaměření dominantně na postižení dolních končetin bez většího důrazu na postižení funkcí horních končetin a kognice. Zřejmý je opět i delší časový interval nutný k vyhodnocení trvalé progrese.

EDSS škála hodnotí celkem sedm funkčních systémů (FS): zrakový, kmenový, motorický, mozečkový, senzitivní, sfinkterový a mentální. Nejnižší hodnota každého FS je 0 a odpovídá zcela normálnímu neurologickému nálezu. Hodnota 1 odpovídá objektivnímu neurologickému nálezu, který pacient nevnímá a neomezuje tedy funkci. Další stupně 2 a výše znamenají již vždy omezení funkce a určitou míru invalidity. Souhrnně udávají hodnoty jednotlivých FS výsledný stupeň EDSS:

- EDSS 0,0 – normální neurologický nálezu (všechny FS = 0)
- EDSS 1,0 – bez invalidity (1x FS = 1, ostatní = 0)
- EDSS 1,5 – bez invalidity (2x FS = 1, ostatní = 0)
- EDSS 2,0 – minimální invalidita v jednom FS (1x FS = 2, ostatní FS = 0–1)
- EDSS 2,5 – minimální invalidita ve dvou FS (2x FS = 2, ostatní FS = 0–1)
- EDSS 3,0 – střední stupeň invalidity v jednom FS (1x FS = 3, ostatní FS = 0–1)
- EDSS 3,5 – střední stupeň invalidity v jednom FS (1x FS = 3), minimální invalidita v jednom nebo dvou FS (= 2), ostatní FS = 0–1
- EDSS 4,0 – chůze bez opory a bez zastavení ≥ 500 m
- EDSS 4,5 – chůze bez opory a bez zastavení ≥ 300 m
- EDSS 5,0 – chůze bez opory a bez zastavení ≥ 200 m
- EDSS 5,5 – chůze bez opory a bez zastavení ≥ 100 m
- EDSS 6,0 – jednostranná opora v chůzi, schopen ujit ≥ 100 m s nebo bez zastavení
- EDSS 6,5 – oboustranná opora v chůzi, schopen ujit ≥ 20 m s nebo bez zastavení
- EDSS 7,0 – neschopen ujit 5 m ani s pomocí, odkázán na invalidní vozík, na němž je schopen samostatného pohybu a zvládá přesuny z a na vozík
- EDSS 7,5 – odkázán na invalidní vozík, potřebuje pomoc s přesuny na a z vozíku resp. s ovládáním vozíku

Obr. 1. Progrese ložisek v T2-váženém obraze na MR v odstupu jednoho roku

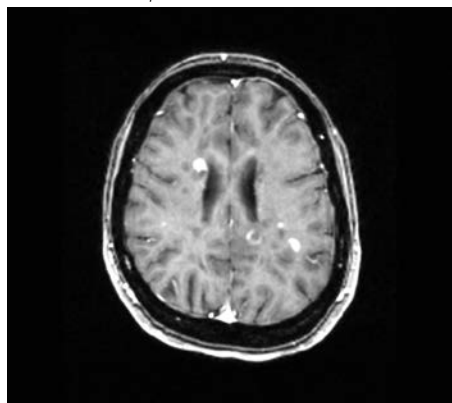


- EDSS 8,0 – odkázán na lůžko nebo invalidní vozík, většinu dne mimo lůžko, zvládá některé úkony sebeobsluhy a efektivně používá horní končetiny
- EDSS 8,5 – upoután na lůžko většinu dne, zvládá některé úkony sebeobsluhy a zůstávají zachovány některé funkce horních končetin
- EDSS 9,0 – bezmocný pacient, upoutaný na lůžko, schopen polykat a komunikovat
- EDSS 9,5 – zcela bezmocný pacient, upoutaný na lůžko, neschopen polykat ani komunikovat
- EDSS 10 – smrt v důsledku RS

Ložiska v T2-váženém obraze na MR mozku

Celkovou tzv. ložiskovou „nálož“ zahrnují cí objem všech ložisek v T2-váženém obraze (lesion load) a její nárůst v čase hodnotíme

Obr. 2. Aktivní, gadolinium-vychytávající ložiska na MR mozku u pacienta s RS



Snímky zapůjčeny s laskavým svolením prof. MUDr. Z. Seidla, DrSc. (RDG klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

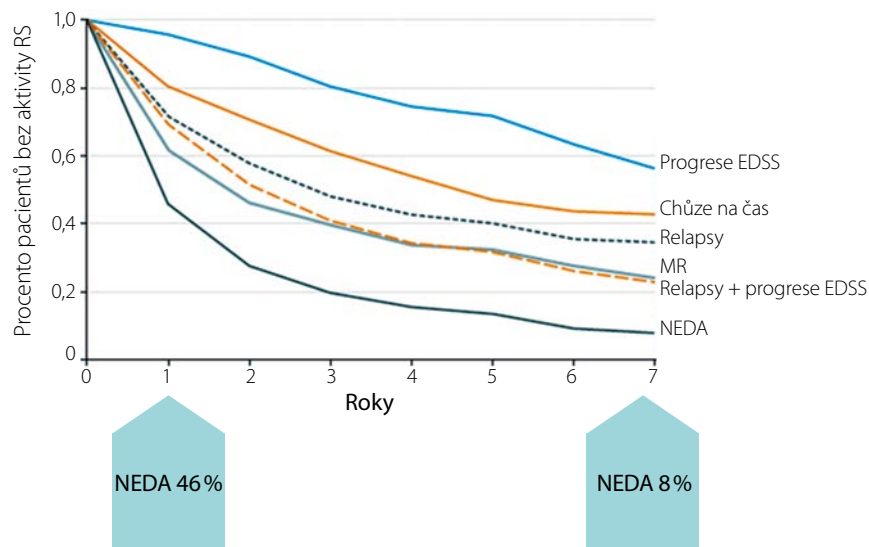
optimálně za šest a za dvanáct měsíců od zahájení či změny dlouhodobé léčby, a dále jedenkrát ročně resp. dle potřeby dané vývojem onemocnění. Obecně je přijímáno, že vývoj onemocnění na MR přináší rozsáhlejší a rychlejší poznatky o vývoji onemocnění ve srovnání s uvedenými klinickými parametry. Hovoříme o tzv. klinicko-radiologickém paradoxu (Barkhof, 2002). Nicméně přesně vztah počtu nových lézí v T2-váženém obraze a rozvoje invalidity není definován a např. v klinických studiích s interferonem beta souhrnně korespondoval vývoj po léčbě relapsů a progresu invalidity pouze u 50 % případů (Sormani et al., 2002 a 2003).

Aktivní ložiska na MR (T1-vážený obraz s gadoliniem)

Podání kontrastní látky gadolinia umožňuje zobrazit ložiska s akutním zánětem a porušenou hematoencefalickou bariérou. Takové ložisko lze z hlediska vývoje choroby chápat jako ekvivalent klinického relapsu, byť může být bezpříznakové. Současná přítomnost starších, neakutních a zároveň akutních, gadolinium-vychytávajících ložisek sama o sobě znamená naplnění jednoho z kritérií pro diagnózu RS – roztroušenosti v čase.

Kromě známého a velmi vzácného rizika rozvoje nefrogenní systémové fibrózy po podání gadolinia u pacientů s preexistující renální insuficiencí je však nutno vzít do úvahy také nedávno popsané riziko akumulace gadolinia v mozkové tkáni, a to již po čtyřech podáních standardní dávky. Konkrétní klinický dopad této akumulace není znám, ale na základě těchto poznatků již není doporučováno podání gadolinia v rámci standardních protokolů pro pravidelnou moni-

Obr. 3. Snižující se procento stabilních pacientů v čase bez ohledu na typ léčby (n = 219)



toraci RS (Traboulsee et al., 2016) a zůstává vyhrazeno pro MR vyšetření při stanovení diagnózy RS a v některých dalších konkrétních situacích (u vysoce aktivní RS, rychlé progresse či v rámci diferenciální diagnostiky jiného přidruženého onemocnění).

U aktivních ložisek řádově do sedmi dnů od začátku ataky může být prokázána na MR restrikce difuze (DWI, diffusion-weighted imaging), což může do jisté míry nahradit podání gadolinia. Nicméně se jedná pouze o krátké časové období, kdy lze změny v tomto zobrazení u aktivního ložiska pozorovat, a přínos v běžné praxi je proto omezený (Vaněčková et al., 2018).

Ztráta mozkové tkáně (vývoj atrofie) na MR mozku

Zatímco nárůst počtu ložisek v T2-váženém obraze a přítomnost gadolinium-vychytávajících ložisek na MR odpovídá zánětlivé aktivitě autoimunitního procesu, vývoj atrofie nás informuje o míře nevratné ztráty nervové tkáně. Míra úbytku mozkové tkáně u zdravé populace dosahuje kolem 0,2–0,3 % ročně, zatímco u pacientů s RS je to kolem 0,5–1 % ročně (De Stefano et al., 2016). Atrofie koreluje s mírou kognitivního postižení a progresí invalidity u RS. Nicméně i tento parametr má své limity. Zahájení moderní léčby RS samo o sobě může vést během následujících 6–12 měsíců k nápadnému úbytku nervové tkáně (tzv. pseudoatrofii související s léčbou zánětu). Vliv má i řada dalších faktorů (hydratace, kouření, přidružená medicína a onemocnění), které znesnadňují interpretaci vývoje atrofie mozku. Určitou pomocí

může být cílené měření atrofie pouze některých oblastí mozku. Byl popsán např. prediktivní vliv atrofie corpus callosum, která pokud dosáhne alespoň 2 % v průběhu prvního roku sledování po zahájení léčby, predikuje nárůst invalidity za devět let s 93% senzitivitou a 73% specifitou (Vaněčková et al., 2012).

Statut kognitivních funkcí

Jak již bylo řečeno, vývoj kognitivní dysfunkce u RS koreluje se ztrátou nervové tkáně na MR mozku a invaliditou, a může tedy poskytnout přidanou hodnotu pro posouzení účinnosti dlouhodobé léčby (Giovannoni et al., 2017). U pacientů s RS bývá oproti zdravým kontrolám narušena především střednědobá slovní a zraková paměť a rychlost zpracování informace. Tyto domény postihuje nejlépe baterie tří krátkých testů BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis), která je validována i pro český jazyk (Dušánková et al., 2012). Její součástí je test SDMT (Symbol Digit Modalities Test), ve kterém hraje hlavní roli tabulka s devíti čísly, kterým jsou přiřazeny různé znaky či obrazce. Pacient má za úkol následně v tabulce o 105 náhodně řazených znacích co nejrychleji přiřadit předem určená čísla 1–9. Výsledek testu SDMT je nejcitlivějším ukazatelem kognitivní dysfunkce u pacienta s RS a koreluje rovněž s jeho budoucím postižením kognitivních funkcí.

Neurofilamenta

Lehké řetězce neurofilament (NFL) představují specifický ukazatel axonální ztráty

v CNS. Bylo prokázáno, že zvýšená hladina NFL v mozkomíšním moku a krvi koreluje se zvýšeným počtem relapsů RS, progresí invalidity, aktivitou choroby na MR a atrofií mozku. Hladiny NFL v mozkomíšním moku jsou sice nejcitlivějším ukazatelem, ale dobře korelují s hladinami v krvi, čímž se tento ukazatel stává dostupnějším a lze jej hodnotit i bez zátěže pro pacienta v podobě lumbální punkce (Kuhle et al., 2019). Ukázalo se, že vývoj hladiny NFL odpovídá také účinnosti léčby u sledovaných léků (fingolimod, natalizumab, kladribin). Nejedná se zatím o rutinně vyšetřovaný parametr, nicméně laboratorní assay je již komerčně dostupná (single molecule array = SIMOA) a postupné zavedení této metody jako dalšího ukazatele mozaiky hodnocení aktivity RS a její prognózy je žádoucí. S nadsázkou lze říci, že stanovení neurofilament pro neurologa bude mít časem obdobný význam jako stanovení troponinu pro kardiologa.

NEDA

S diskutovanými limity jednotlivých parametrů hodnocení účinnosti léčby RS se nabízí jejich vzájemná kombinace. Tak vznikl parametr NEDA (No Evidence of Disease Activity = žádná aktivita RS; původně DAF – Disease Activity Free), který zahrnuje jak parametry klinické (relapsy, progresi), tak parametry magneticko-rezonanční. Poprvé bylo hodnocení pomocí NEDA konceptu zmíněno ve studii s lékem natalizumabem v r. 2009 (Havrdová et al., 2009) a od té doby je široce využíváno v posuzování efektu léčby RS a je chápáno jako velmi důležitý cíl léčby. Dosažení NEDA může predikovat budoucí vývoj invalidity a prognózu RS u konkrétního pacienta bez ohledu na typ použitých moderních léčiv. Ztráta statutu NEDA během 1–2 let léčby je podle některých studií spojena s vyšším rizikem invalidity ve střednědobém horizontu 7–12 let (Hegen et al., 2018). Nicméně velká prospektivní studie s 517 pacienty toto nepotvrdila (Cree et al., 2016) a tudíž výtěžnost NEDA parametru musí být ještě systematicky zkoumána na rozsáhlých souborech pacientů z reálné klinické praxe. To umožňují pouze velké celostátní registry a především nadnárodní databáze, kterých se účastní i Česká republika (MSBase, www.msbase.org).

V publikacích se můžeme setkat s různými modifikacemi parametru NEDA.

NEDA-3 = původní pojetí zahrnující absenci relapsů, progresi invalidity a aktivity na MR, hodnocené pomocí nových lézí v T2-váženém obraze a přítomnosti aktivních, gadolinium-vychytávajících lézí. Jedná se o dosud nejčastěji vyčíslený parametr NEDA u jednotlivých léčiv. Výsledné procento pacientů, kteří dosahují NEDA na konkrétní léčbě, je nutno hodnotit s ohledem na dobu sledování. Pochopitelně počet pacientů v klinické i rezonanční remisi v čase ubývá, a tím se procento NEDA snižuje (Rotstein et al., 2015) (obrázek 3).

Procento pacientů dosahujících NEDA-3 dle výsledků klinických studií po dvou letech sledování u jednotlivých preparátů:

- teriflunomid 23 % (studie TEMSO; Aubagio®)
- dimethyl fumarát 28 % (studie DEFINE; Tecfidera®)
- fingolimod 33 % (studie FREEDOMS; Gilenya®)
- alemtuzumab 39 % resp. 32 % (studie CARE-MS I a II; Lemtrada®)
- natalizumab 37 % (studie AFFIRM; Tysabri®)
- kladribin 46 % (studie CLARITY; Mavenclad®)
- okrelizumab 48 % (studie OPERA I a II; Ocrevus®)

NEDA-4 = navíc zahrnuje ztrátu mozkové tkáně (roční nárůst atrofie mozku).

(Navrženy jsou do budoucna i NEDA-5 = navíc zahrnuje hodnotu neurofilament v mozkomíšním moku; NEDA-6 = navíc s vyhodnocením kognitivních funkcí).

NEP = No Evidence of Progression, zahrnující hodnocení EDSS, funkce horních končetin a test rychlosti chůze.

NEPAD = No evidence of Progression or Active Disease, zahrnující parametry NEP a NEDA-3 dohromady. Toto hodnocení je zejména cenné u progresivních forem onemocnění, kde již nebývají přítomny relapsy a často ani významná aktivita na MR, a parametr EDSS samotný není dostačující k podrobnému hodnocení progresi invalidity. Poprvé bylo zmíněno u léčby PP-RS dosud jediným registrovaným preparátem u této formy onemocnění – okrelizumabem. V průběhu 2,5letého sledování bylo dosaženo NEPAD u 29,9 % pacientů léčených okrelizumabem oproti 9,4 % léčených placebem a NEP dokonce u 42,7 % pacientů léčených okrelizumabem oproti 29,1 % léčených placebem.

Hodnocení pomocí NEDA konceptu přináší jednoznačně přidanou hodnotu oproti hodnocení pouze pomocí jednotlivých parametrů, přesto si však musíme být vědomi i limitů tohoto konceptu. Například aktivita na MR hodnocená pomocí přítomnosti nových lézí je nápadně rozdílná, pokud se týká jedné drobné nové léze nebo mnoha nových rozsáhlých lézí. Stejně tak tíže relapsu není zohledněna a těžký motorický či multifokální relaps není v podstatě hodnocen významněji nežli lehký senzitivní relaps. Zde zůstává nezastupitelná role ošetřujícího neurologa, který musí vzít v potaz všechny okolnosti nikoliv jen parametr NEDA jako takový, aby včas a správně rozhodl o nutnosti změny (eskalace) léčby. Nedosažení NEDA nelze rovnou chápat jako automatickou indikaci k eskalaci léčby.

Podstatným faktem pro praxi také je, že plátcí zdravotní péče v ČR zatím reflektují v úhradových kritériích léčby RS zejména klinický vývoj onemocnění (počet a tíže relapsů), byť u eskalační léčby v kombinaci s aktivitou na MR. Samotný asymptomatický vývoj choroby na MR či dokonce vývoj atrofie není zatím nijak zohledněn a nepřináší možnost reagovat změnou léčby.

Závěr

Roztroušená skleróza stále představuje nejčastější invalidizující neurologické onemocnění mladších věkových skupin pacientů. V prvních dvou dekádách 21. století jsme svědky poměrně rychlého zavedení řady nových léčiv do klinické praxe, nicméně kauzální léčba, která by dokázala nejen potlačit autoimunitní proces ale také zajistit neuroregeneraci CNS, zatím není k dispozici. Naším cílem proto zůstává minimalizace dopadu zánětu na tkáň CNS, tedy ochrana axonů klinicky spojená s oddálením a snížením rizika trvalé invalidity. To se daří jen díky včasnému zahájení léčby a zároveň včasné eskalaci léčby na účinnější v případě trvající aktivity onemocnění. Hodnocení účinnosti léčby a vývoje onemocnění je proto zcela zásadní. Velký přínos přitom představují parametry kombinující klinické i magneticko-rezonanční ukazatele aktivity onemocnění, optimálně do budoucna i v kombinaci s hodnocením kognitivních funkcí a laboratorních markerů (např. neurofilament).

LITERATURA

1. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239–245.
2. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499–510.
3. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, Portaccio E, Amato MP, Sormani MP. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 93–99.
4. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2012; 26: 1186–1200.
5. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 1179–1187.
6. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–260.
7. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' – is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2018; 25: 1107–e101.
8. Horáková D. Registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS – kam jsme se posunuli za pět let existence registru. *Neurol praxi* 2018; 19: 467–472.
9. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, Dahlke F, Tomic D, Leppert D, Kappos L. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019; 92: e1007–e1015.
10. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
11. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152–158.
12. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914–1929.
13. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M; European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with IFN beta-1b. *Neurology* 2003; 60: 1462–1466.
14. Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2002; 58: 417–421.
15. Traboulsee A, Li D. Addressing Concerns Regarding the Use of Gadolinium in a Standardized MRI Protocol for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: E82–E83.
16. Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z. Corpus callosum atrophy--a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur Neurol* 2012; 68: 23–27.
17. Vaněčková M, Seidl Z. Roztroušená skleróza a onemocnění bílé hmoty v MR zobrazení. Praha: Mladá Fronta 2018; 109.