

LÉČBA RELAPS-REMITENTNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ

MUDr. Eva Krasulová, doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Roztroušená skleróza představuje chronické autoimunitní demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému a nejčastější příčinu invalidity mladých osob. Onemocnění začíná u 85 % pacientů relaps-remitentním stadiem, kdy se ataky neurologických příznaků střídají s remisí. V této fázi RS se patogeneticky uplatňuje především zánětlivá aktivita imunitního systému a léčebně lze zasáhnout širokou škálou postupů k prevenci trvalého neurologického postižení. V přirozeném průběhu choroby zánět postupně vede k ireverzibilnímu poškození nervových vláken, patogeneticky převažuje neurodegenerace nad zánětem a klinicky narůstá neurologický deficit. V této tzv. sekundárně-progresivní fázi jsou léčebné možnosti v současné době velmi omezené. Zásadním předpokladem k úspěšné terapii RS je tedy její včasné zahájení v počátečních stadiích choroby. Článek si klade za cíl shrnout aktuální doporučené léčebné postupy právě pro tuto skupinu pacientů s RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, relaps-remitentní forma, léčba.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(4): 218–222

Seznam zkratk

CNS – centrální nervový systém

CPA – cyklofosamid

CIS – klinicky izolovaný syndrom – clinically isolated syndrome

EDSS – Expanded Disability Status Scale

GA – glatimer acetát

IVIG – intravenózní imunoglobuliny

MBP – myelinový bazický protein

MR – magnetická rezonance

PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

RR-RS – relaps-remitentní RS

RS – roztroušená skleróza

SP-RS – sekundárně-progresivní RS

TPMT – thiopurinmetyltransferáza

Úvod

RS začíná u 85 % pacientů tzv. RR-RS, kdy se střídají relapsy (ataky) s remisí (4). Relaps je charakterizován akutním rozvojem neurologických příznaků v důsledku aktivního ložiska autoimunitního zánětu CNS. Definici ataky splňují ty příznaky, které trvají konstantně déle než 24 hodin, nejsou dány současným febrilním stavem a objevily se v odstupu alespoň 30 dní od předchozí ataky. Příznaky mohou dle topické lokalizace ložiska odpovídat kterékoliv oblasti CNS včetně optického nervu. Klinicky může mít ataka různou míru závažnosti (např. motorická versus senzitivní ataka s parestéziemi), nicméně vždy se jedná o akutní vzplanutí zánětu v CNS, které vyžaduje včasný a adekvátní léčebný zásah.

Relapsy mají na počátku choroby často tendenci k dobré úpravě a fáze remise může nastat i bez léčby. Důvodem jsou rezervy CNS (individuálně 30–40 %), které se ovšem opakovaním neléčeného zánětu vyčerpávají, a choroba se tím rychleji dostává do léčebně velmi špatně ovlivnitelné sekundárně progresivní fáze se zřetelným neuro-

logickým postižením. Ataka je akutní stav vyžadující léčbu, což potvrzuje i skutečnost, že dle statistiky zanechává neléčená ataka trvalé reziduum se zhoršením neurologického nálezu na škále EDSS (0–10) o 0,5 stupně ve 42 % případů a o 1 stupeň a více ve 28 % případů – tedy čísla na desetistupňové škále jistě významná (10).

Zásadní přístup k léčbě RS a jediná možnost, jak zabránit rychlé invalidizaci mladých pacientů, je v tuto chvíli pouze včasná a dostatečná léčba relaps-remitentní fáze.

Léčba RR-RS zahrnuje jednak léčbu akutní ataky, jednak dlouhodobou léčbu s cílem snížit počet a závažnost atak a oddálit trvalé neurologické postižení.

Léčba akutní ataky roztroušené sklerózy

Standardním postupem je podání methylprednisolonu v dávce 3–5 gramů během 3–7 dnů intravenózně (11). Stejnou dávku a se stejným efektem lze podat také pro pacienta příjemnější orální cestou. Jiné kortikosteroidy (např. hydrokortizon) pro nevhodný poločas a výrazné mineralokortikoidní účinky nepoužíváme, jen ve výjimečných případech nesnášenlivosti methylprednisolonu lze použít dexamethason. Samozřejmostí je prevence nežádoucích účinků – v průběhu léčby substituujeme kalium a chráníme žaludeční sliznici preventivním podáváním H_2 – antihistaminik nebo inhibitorů protonové pumpy. Rizikové pacienty (diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, arytmie, deprese a jiná psychiatrická onemocnění) pečlivě monitorujeme, v některých případech je nutná změna léčby přidruženého rizikového onemocnění a redukce denní i celkové dávky methylprednisolonu dle efektu. Kortikosteroidy zvyšují koagulační pohotovost organismu, proto jsou vyšší dávky rizikové také pro

pacienty s prokoagulačním stavem (trombofilie aj.), a v indikovaných případech podáváme redukované dávky methylprednisolonu za současné antikoagulační léčby nízkomolekulárním heparinem.

Vysokodávkovaná léčba methylprednisolonom nesmí být podána v případě akutní infekce (bakteriální, virové či mykotické) pro riziko septického stavu. V takovém případě nejprve léčíme infekci, posléze při zjevném efektu antimikrobiální léčby přidáváme kortikoid. Kortikosteroidy samy o sobě vyplavují leukocyty ze zásobního poolu, typická je proto při jejich léčbě leukocytóza v krevním obraze, a ve vztahu k případné infekci musíme znát i další zánětlivé parametry (C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů).

Pokud není dosaženo dostatečného efektu léčbou methylprednisolonom, dále již dávku kortikoidu nad 5 gramů pro převažující nežádoucí účinky nezvyšujeme, lze přidat jednorázově cytostatikum cyklofosamid v dávce 1 g intravenózně.

Pro léčbu vysokými dávkami methylprednisolonu pokračujeme v léčbě postupným snižováním dávky orálního kortikoidu – tzv. taper (od dávky 30–40 mg/den prednisolonu nebo jeho ekvivalentu snižujeme postupně o 5 mg/3–5 dnů). Důvodem je prevence případného návratu příznaků po náhlém vysazení vysokých dávek kortikoidů (rebound fenomén).

U těžké ataky RS neodpovídající na výše uvedenou léčbu, zvláště pokud je způsobena rozsáhlým ložiskem někdy až tumoriformního charakteru dle MRI mozku s předpokládanou významnou účastí protilátkové imunity, může být efektivní plazmaferéza.

Ve výjimečných případech (zvláště při kontraindikaci systémového podání kortikosteroidů) lze zvážit intratékální aplikaci depotního methylprednisolonu (80 mg) eventuálně v kombinaci s cytosin arabinosidem (v bezpečné dávce 50 mg).

Zvláštní situaci představuje ataka RS v těhotenství. Kortikosteroidy nelze podat v období organogeneze a léčebně jsou v tomto období k dispozici pouze vitamíny skupiny B. Při těžké atace v prvním trimestru těhotenství, která ohrožuje matku trvalou invaliditou, je proto ke zvážení interrupce. V dalších stádiích těhotenství je léčba vysoce individuální s výhodou ve spolupráci s gynekologem a genetikem. Podáváme nižší dávky methylprednisolonu (125–250 mg denně, dle efektu do celkové dávky 1–2 gramy), ve třetím trimestru většinou pro prevenci trombotických komplikací současně s nízkomolekulárním heparinem. Menších hladin v placentárním oběhu lze dosáhnout pomocí aplikace depotního methylprednisolonu intratekálně.

V akutním zánětlivém ložisku RS může být přetrženo až 11 000 nervových vláken na 1 mm³ (20), proto je ataka stav akutní, a její včasná a správná léčba je jediný medicínský postup lege artis (obrázek 1). Kortikosteroidy však nemají prokazatelný dlouhodobý efekt na oddálení neurologického postižení, proto je nutno včas u pacienta s RS zahájit také účinnou dlouhodobou terapii.

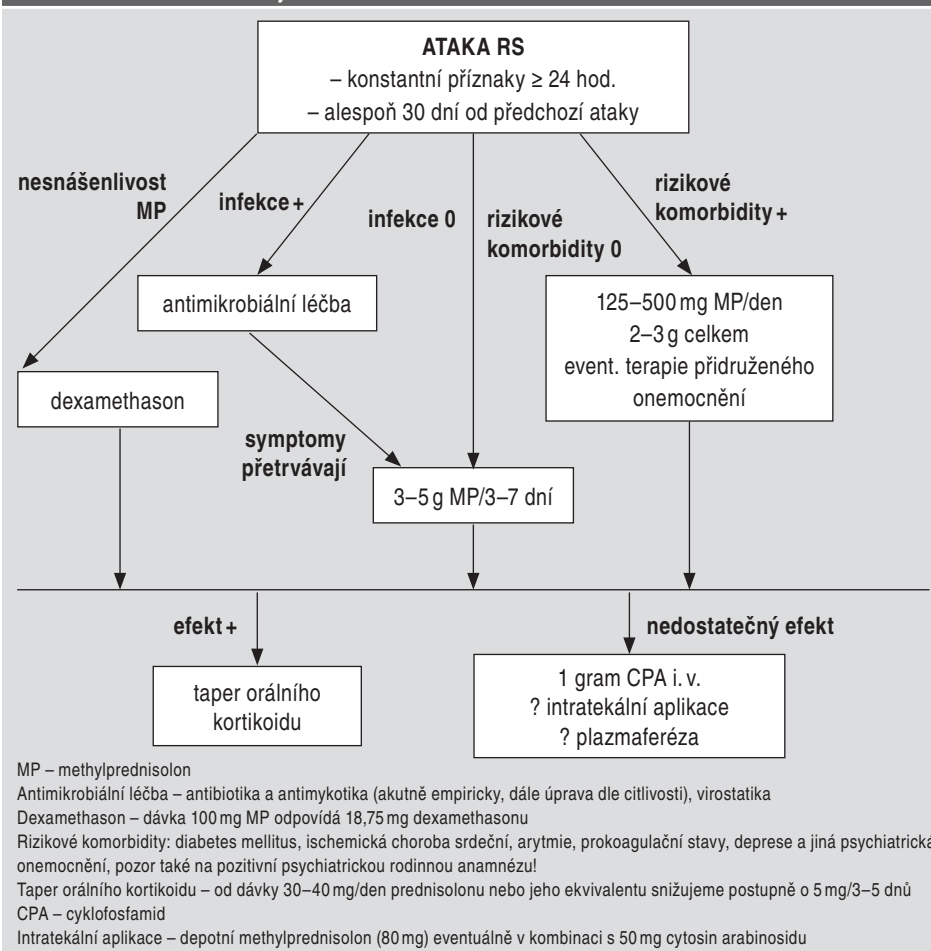
Dlouhodobá léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy

Všechny současné léčebné možnosti jsou především protizánětlivé – z toho vyplývá, že jejich efekt je nejvyšší v počátečních fázích choroby, kdy hraje v patogenezi RS zánět dominantní úlohu, ale jejich efekt klesá s délkou trvání choroby a narůstajícím objemem nevratně poškozené nervové tkáně (obrázek 2). Úkolem každého neurologa, který diagnostikuje u pacienta roztroušenou sklerózu, by tedy měla být jak správná léčba ataky, tak včasné zajištění dlouhodobé léčby. V současné době se problematikou RS v celé České republice úzce zabývá 14 specializovaných center, která mohou pacientům s RS nabídnout širokou škálu léčebných postupů včetně těch nejmodernějších.

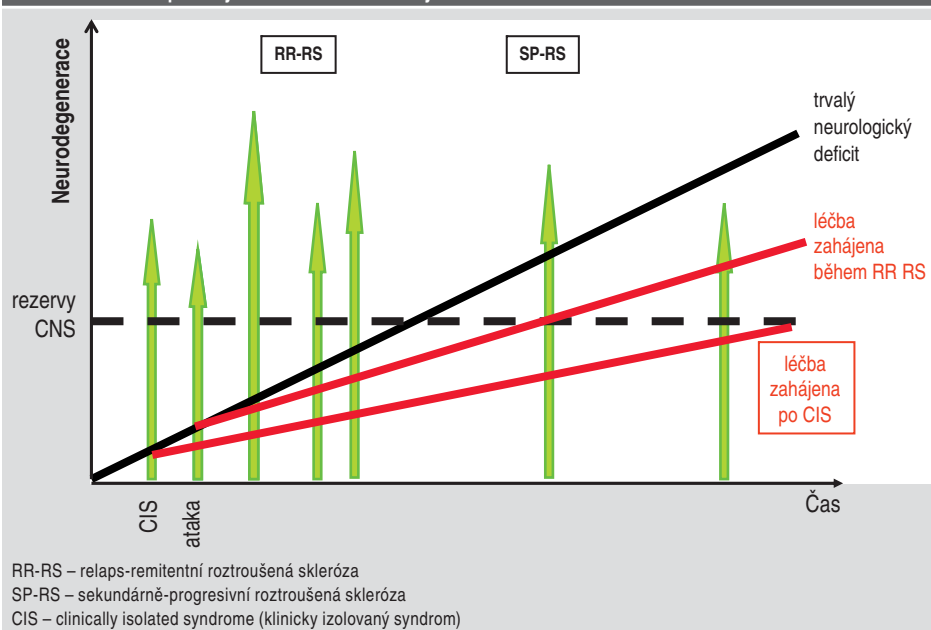
Léky první volby v současnosti představují léky modifikující průběh choroby (tzv. disease modifying drugs, DMD) – **interferon beta a glatiramer acetát**. Efekt obou typů preparátů je statisticky obdobný, individuální odpověď i případné nežádoucí účinky jsou však různé, zřejmě na základě naší genetické výbavy i aktuální aktivity jednotlivých genů. Tyto preparáty mají prokazatelnou schopnost snížit počet a závažnost atak i progresi choroby na MR ve 30–40 % oproti placebu (6, 8, 12, 14, 15, 18, 19).

Interferon beta (IFNβ) je cytokin s komplexním vlivem na autoimunitní děje u RS – snižuje aktivaci i průnik autoagresivních T-lymfocytů do CNS, snižuje produkci prozánětlivých cytokinů (interferon gama, tumor nekrotizující faktor alfa aj.), naopak

Obrázek 1. Léčba akutní ataky RS



Obrázek 2. Princip léčby roztroušené sklerózy



zvyšuje tvorbu protizánětlivých cytokinů (interleukin 10, transformující růstový faktor beta) a zlepšuje funkci regulačních T-lymfocytů. Všechny dostupné preparáty jsou vyráběny rekombinantně a aplikovány parenterálně s rozdílným dávkováním podle typu preparátu (1x týdně intramuskulárně, 3x týdně nebo obden subkutánně). Plný efekt IFNβ nastu-

puje do 3 měsíců od zahájení podávání. K typickým nežádoucím účinkům patří tzv. flu-like syndrom, kdy po vpichu IFNβ dochází k rozvoji chřipkových příznaků (subfebrilie, zimnice, cefalea, artralgie), které lze většinou úspěšně řešit podáním nesteroidních antiflogistik. Flu-like syndrom může zmírnit i současná terapie malou dávkou orálních kortikosteroidů.

U řady pacientů tyto příznaky vymizí nebo se zmírní do několika měsíců podávání IFN β , jen u malého procenta pacientů je velmi intenzivní flu-like důvodem ke změně dlouhodobé terapie. Další možné nežádoucí účinky představují lokální reakce v místě vpichu od mírného zarudnutí až po naštěstí vzácnější absces či tukovou nekrózu, deprese, únava, lymfopenie, trombocytopenie či hepatopatie, pro které jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly (optimálně po měsíci od zahájení léčby, a poté alespoň dvakrát ročně při monoterapii a čtyřikrát ročně při kombinované terapii s imunosupresivem).

Glatiramer acetát (GA) je kopolymer čtyř aminokyselin (Glutamat, Lysin, Alanin, Tyrozin), které jsou ve stejném poměru jako v MBP. MBP je důležitým autoantigenem v patogenezi RS. GA tak vlastně působí jako „antigenní šidítko“, protože je již na periférii předkládán T-lymfocytům, které se stávají GA-specifické (4). GA-specifické lymfocyty vstupují do místa výskytu antigenu MBP (CNS), nicméně nereagují autoagresivně, naopak produkují protizánětlivé cytokiny, mají schopnost zmírnit zánětlivou aktivitu namířenou také vůči ostatním autoantigenům, je známá i schopnost těchto buněk produkovat neuroprotektivní brain derived neurotrophic factor (BDNF). GA je podáván jedenkrát denně subkutánně a plného efektu dosahuje do šesti měsíců do zahájení podávání. Kromě lokálních reakcí může dojít při nechtěném vpichu preparátu do podkožní cévy k celkové reakci – zrudnutí, dušnost, úzkost. Tato reakce spontánně a bez jakýchkoliv následků odeznívá do několika minut. GA s výhodou indikujeme u pacientů s depresí (u kterých je riziko zhoršení symptomů při podávání depresogenního IFN β).

V České republice jsou z důvodů finanční náročnosti (350–450 tis. Kč ročně) v současné době na DMD indikováni pouze pacienti s prokázanou diagnózou RS a určitou aktivitou choroby (2 dokumentované relapsy za posledních 12 měsíců nebo 3 relapsy za posledních 24 měsíců). Ze znalostí patogeneze RS však jednoznačně vyplývá, že medicínsky správným postupem je léčba zahájená již po první atace klinických příznaků suspektních z RS – tzv. CIS. Tento postup – dnes již standardní ve vyspělejších státech Evropské Unie – je doporučován rovněž dle Mezinárodního konsensu (The International Working Group for Treatment Optimization in MS, (7)).

Zatím nejefektivnější lék pro pacienty s RR-RS dostupný v běžné klinické praxi je monoklonální protilátka **natalizumab**, která je nyní využívána jako lék druhé volby pro pacienty s aktivní RS i přes léčbu výše uvedenými léky první volby, respektive při jejich nesnášenlivosti. Jedná se o protilátku proti adhezivní molekule $\alpha 4\beta 1$ integrinu na povrchu

lymfocytů. Vazba natalizumabu na cílovou molekulu brání vstupu aktivovaného lymfocytu do CNS, a tím výrazně redukuje zánětlivou aktivitu RS. Již v prvním roce studie bylo dosaženo vynikajících výsledků se snížením počtu relapsů o 68 % u pacientů léčených natalizumabem ve srovnání s placebovou větví (13). Potencionální, velmi vzácnou komplikací léčby může být závažná, často fatální oportunní infekce CNS – PML. K rozvoji tohoto onemocnění došlo u 2 pacientů s RS v případě, kdy byl natalizumab kombinován s léčbou IFN β (třetí případ PML nastal u pacienta s Crohnovou chorobou, který byl natalizumabem léčen také v situaci nadměrně suprimovaného imunitního systému). Natalizumab tedy může být podáván pouze v monoterapii a jeho léčbu zahajujeme v odstupu 4–6 týdnů po ukončení terapie DMD a s odstupem 3–6 měsíců po ukončení imunosupresivní či cytostatické terapie. V průběhu léčby natalizumabem je povolena pouze léčba ataky standardní dávkou methylprednisolonu bez taperu. Natalizumab nelze podat v případě aktivní infekce. Lék je aplikován intravenózně v dávce 300 mg každé 4 týdny. Efekt lze začít hodnotit nejdříve po 2 aplikacích, v případě pokračující aktivity choroby i po šesti měsících podávání, není další léčba tímto preparátem na místě. V současné době není úhrada natalizumabu (cca 52 tis. Kč měsíčně) v České republice vyřešena. Předpokládáme však co nejdříve změnu situace, protože jak včasná léčba DMD po CIS, tak léčba indikovaných pacientů dosud nejúčinnějším lékem natalizumabem, by měla být stejná jako v jiných státech Evropské unie i u nás k dispozici.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) představují léky druhé volby u RR-RS, byť podle metaanalýzy srovnávající efekt IVIG s efektem DMD jsou obdobně účinné (17). Je popsáno několik mechanismů účinku: IVIG obsahují antiidiotypové protilátky, modulují aktivitu přirozené buněčné i komplementové imunity, interferují s proliferací T i B-lymfocytů, podporují remyelinizaci. IVIG jsou aplikovány v dávce 0,15–0,20 g/kg jedenkrát měsíčně, z nežádoucích účinků hrozí alergická reakce, vzácněji zvláště u pacientů s geneticky podmíněným hyperkologulačním stavem také hluboká žilní trombóza či plicní embolie. IVIG představují velmi vhodnou variantu léčby u pacientů s opakovanými infekty (někdy přímo s prokázaným imunodeficitem), které jsou vyvolávajícím faktorem relapsů RS. Dalším důvodem volby IVIG může být nemožnost zavedení účinné imunosuprese. IVIG jsou také jedinou léčebnou možností u kojících pacientek s aktivní RS a léčbu lze v těchto případech zahájit již za 24–48 hodin po porodu.

Mezi léky druhé volby zařazujeme dále **imunosupresiva**, nejčastěji **azathioprin** podávaný v dávce 50–100 mg denně, často v kombinaci

s malou dávkou orálního kortikoidu (ekvivalent maximálně 10 mg prednisolonu denně). Tento lék je v léčbě autoimunitních chorob znám již přes 30 let, nebyly u něj provedeny dvojité slepé, randomizované, klinické studie, jaké jsou dnes požadovány u všech nových léčiv, přesto má zřejmý efekt (1), a v každém případě zůstává kombinovaná imunosuprese důležitým léčebným přístupem, pokud se nepodaří zahájit léčbu DMD. Před zahájením terapie azathioprinem vyšetřujeme dnes již standardně genomovou DNA na přítomnost alelických variant enzymu TPMT. Homozygoti pro nefunkční alelu jsou TPMT ohroženi vzácnou komplikací léčby azathioprinem – útlumem kostní dřeně (3). U homozygotů i heterozygotů (případná bezpečná redukovaná dávka pro heterozygoty není přesně známa) pro nefunkční alelu TPMT volíme proto jiné imunosupresivum. Normální aktivita TPMT však nevylučuje nesnášenlivost azathioprinu ani případnou hepatopatii. Vždy je proto potřeba pravidelně kontrolovat pacienty laboratorně – poprvé za 14 dní od zahájení léčby, poté pravidelně v intervalu 3–4 měsíců.

Mezi další používané preparáty ze skupiny imunosupresiv patří methotrexát, perorální cyklofosfamid, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A. Platí zde stejná doporučení k laboratorním kontrolám jako u azathioprinu, v případě cyklosporinu A je navíc nutno pravidelně kontrolovat hladinu léku v séru s cílem dosáhnout optimálního terapeutického rozmezí.

Z různých důvodů může dojít k selhání léčby DMD, případně je nutno řešit závažné a/nebo kvalitativní života pacienta snižující nežádoucí účinky. Před případnou změnou či intenzifikací léčby je vždy na místě s pacientem prodiskutovat **adherenci** (vynechávání aplikací injekce zvláště při frekventním a dlouhodobém podávání DMD není bohužel výjimkou). Při léčbě IFN β vyšetřujeme hladiny **neutralizačních protilátek**, které se mohou individuálně vytvářet zhruba po dvanácti měsících léčby a mohou samozřejmě snižovat efekt preparátu. Podle titru neutralizačních protilátek, adherence pacienta a aktuální aktivity choroby (klinické i na MR) rozhodujeme, zda je na místě zvýšení dávky IFN β , změna preparátu či léčba natalizumabem (viz výše) nebo léčba některým z cytostatických režimů.

Jediným mezinárodně uznávaným cytostatikem v takovém případě s dostatečným množstvím vědeckých podkladů je **mitoxantron** (2, 9), u kterého je ovšem pro kardiotoxicitu doporučena kumulativní dávka 100–140 mg/m², taktéž riziko indukce malignity (zejména akutní promyelocytární leukemie) není zanedbatelné. V případě agresivního průběhu RS volíme po pečlivém screeningu (echokardiografie, rentgen plic, vyloučení infekce včetně asymptomatické infekce močových cest, osobní a rodinná nádoro-

Tabulka 1. Současné léčebné postupy u RR-RS

	účinná látka	dávka	způsob aplikace	preparát
léčba ataky (relapsu)	methylprednisolon	3–5 g/3–7 dní	i. v., p. o.	SoluMedrol
	cyklofosfamid	1 g	i. v.	Endoxan
	methylprednisolon-acetát	80 mg (+ 50 mg)	i. t.	DepoMedrol (+ Cytosar)
	(+ cytosin arabinosid)			
léky první volby (DMD)	IFNb-1a	30 µg	i. m. 1× týdně	Avonex
		22 nebo 44 µg	s. c. 3× týdně	Rebif 22/44
	IFNb-1b	250 µg	s. c. obden	Betaferon
	glatiramer acetát	20 mg	s. c. denně	Copaxone
léky druhé volby	natalizumab	300 mg	i. v. každé 4 týdny	Tysabri
	intravenózní imunoglobuliny	0,15–0,20 g/kg	i. v. každé 4 týdny	Flebogamma, Endobulin, Octagam, Gammagard, Kiovig
	azathioprin	50–100 mg	p. o. denně	Imuran, Azaprine
	methotrexát	2,5 mg	p. o. 3× týdně	Methotrexate-Lachema
	mykofenolát mofetil	1–2 g	p. o. denně	CellCept
cytostatika	cyklofosfamid	1 g	i. v. každé 4–8 týdnů	Endoxan
	mitoxantron	10–20 mg	i. v. každé 4 týdny (3 měs.)	Refador
experimentální terapie	metotrexát	2,5 g/m ²	i. v. každé 4 týdny	Methotrexate
	vysokodávkovaná imunoablace s podporou hematopoetických kmenových buněk			

i. v. – intravenózně; p. o. – perorálně; i. t. – intratekálně; i. m. – intramuskulárně; s. c. – subkutánně; DMD – disease modifying drugs; I Nb – interferon beta

rová anamnéza) nejčastěji režim 20 mg mitoxantronu a 1 g methylprednisolonu v měsíčních intervalech, po třech až šesti měsících léčby lze pokračovat ve stejné dávce nebo v dávce 10 mg měsíčně v tříměsíčních intervalech. Kontroly krevního obrazu a jaterních testů provádíme za 10–14 dní po každé aplikaci cytostatika. V průběhu léčby a po jejím ukončení indikujeme opakovaně kontrolní echokardiografické vyšetření (elektrokardiografie není dostačující, ve vztahu k tomuto kardiotoxickému cytostatiku

je nutno znát hodnotu ejekční frakce levé komory srdeční).

Častěji pro menší toxicitu využíváme pulzy **cyklofosfamid** (16) v dávce 800 mg/m² v kombinaci s 1 g methylprednisolonu jedenkrát měsíčně individuálně dle efektu tři až šest měsíců. Taktéž u tohoto cytostatika je nezbytné pečlivé vyloučení infekce před aplikací a pravidelné laboratorní kontroly pacienta. U mladých mužů je před zahájením cytostatické léčby na místě kryoprezervace spermatu.

Asi u 3 % pacientů má RS velmi agresivní až maligní průběh, relapsy zanechávají neurologické reziduum a rychle narůstá neurologické postižení. Jedná se o tzv. relaps-progresivní formu RS. V léčbě lze v tomto případě individuálně vyzkoušet všechny výše zmíněné léčebné postupy. S přihlédnutím ke znalosti mechanismu a doby nástupu účinku jednotlivých preparátů však při nedostatečné účinnosti léčbu včas měníme a intenzifikujeme, lze zvážit i nejagresivnější léčebné režimy jako je vysokodávkovaná imunoablace s podporou hematopoetických buněk (někdy nesprávně označovaná jako transplantace kostní dřeně) nebo léčba vysokými dávkami methotrexátu intravenózně (8).

Závěr

Roztroušená skleróza představuje závažné onemocnění centrálního nervového systému, které je sice dosud nevyléčitelné, nicméně s pomocí moderních preparátů výrazně ovlivnitelné. Každý neurolog by proto měl být schopen zlepšit prognózu mladého pacienta s RS, a to včasnou diagnostikou, správnou akutní léčbou i včasným zajištěním léčby dlouhodobé (tabulka 1).

MUDr. Eva Krasulová

Centrum pro demyelinizační onemocnění,
Neurologická klinika VFN a 1. LF UK
Karlovo nám. 32, 128 01 Praha 2
e-mail: ekras@post.cz

Literatura

- Cavazzuti M, Merelli E, et al. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol* 1997; 38(4): 284–290.
- Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 112–118.
- Frohman EM, Havrdová E, et al. Azathioprine myelosuppression in multiple sclerosis: characterizing thiopurine methyltransferase polymorphisms. *Mult Scler* 2006; 12(1): 108–111.
- Havrdová E. *Neuroimmunologie*. Praha: Maxdorf, 2001: 180–263.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
- Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13(1): 61–71.
- Kozák T, Havrdová E, Piňha J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25(5): 525–531.
- Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting Multiple Sclerosis: treatment response factors in a 5-year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 52–56. Epub 2007 Sep 10.
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 9; 61(11): 1528–1532.

- Paty DW, Ebers GC, Hartung HP, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis and treatment guidelines. *Eur J Neurology* 1999, Suppl. 1 S1–S35.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 662–667.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdová E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 2; 354(9): 899–910.
- Randomised 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) Study Group. *Lancet* 1998 7; 352(9139): 1498–1504.
- Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1): 79–87.
- Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005; 11(5): 573–582.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 557–563.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277–1285.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998 29; 338(5): 278–285.