

Co je nového v terapii roztroušené sklerózy interferonem beta v České republice?

MUDr. Michal Dufek

RS centrum, I. neurologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Interferon beta spolu s glatiramer acetátem tvoří skupinu léků 1. voby pro léčbu relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy. Všechny preparáty mají prokázaný efekt na redukci počtu relapsů, zmírnění nárůstu disability a rovněž na MRI parametry. V České republice jsou těmito léky léčeni pacienti již přibližně 15 let. Základní indikace se nemění, nejdůležitější novinky uplynulých 1–2 let jsou: rozšíření indikace i na klinicky izolovaný syndrom, snížení věku nasazení této léčby z 18 na 12 let a možnost vyšetřovat neutralizační protilátky proti interferonu beta.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, interferon beta, glatiramer acetát, relaps, neutralizační protilátky.

Recent advances in treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Czech Republic?

Interferon beta and glatiramer acetate comprise the group of first-choice drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. All the drugs have been shown to have an effect on reducing the relapse rate, reducing the disability rate as well as on MRI parameters. In the Czech Republic, patients have been treated with these drugs for about 15 years. The basic indication remains unchanged and the major advances in the past one to two years are: expanding the indication to include clinically isolated syndrome, reducing the age limit for treatment from 18 to 12 years and the possibility to assess neutralizing antibodies against interferon beta.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, interferon beta, glatiramer acetate, relapse, neutralizing antibodies.

Neurol. pro praxi 2011; 12(1): 28–32

Seznam zkratk

ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida
BAb – binding antibodies, vazebné protilátky
CDMS – klinicky definitní roztroušená skleróza
CIS – clinically isolated syndrome, klinicky izolovaný syndrom
CPA – cytopathic effect assay, metoda cytopatického efektu
DMD – disease modifying drugs, léky ovlivňující onemocnění
EDSS – Expanded Disability Status Scale
EMA – Evropská Medicínská Agentura
Gd+ – gadolinium enhancující
INF-β – interferon beta
i. m. – intramuskulárně
MxA – myxovirus rezistentní protein A
MIU – milion international units
MRI – magnetická rezonance
mRNA – messenger ribonucleic acid
NABINMS – Neutralizing Antibodies on Interferon beta in Multiple Sclerosis Consortium
NAb – neutralizing antibodies, neutralizační protilátky
NNT – number needed to treat
NU – neutralizing unit
RR – rate ratio
RS – roztroušená skleróza
s. c. – subkutánně

Úvod

V roce 1993 byl INF-β schválený k léčbě relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy a byla to první prokazatelně účinná terapie této nemoci po téměř 130 letech, co Jean-Martin Charcot popsal toto onemocnění (v r. 1868). Cestu k pacientům ale neměl INF-β jednoduchou.

Interferony byly objeveny v r. 1957 jako glykoproteiny, které interferují s replikací viru, jsou produkovány buňkou, která je virem napadena, a mají za cíl ochránit okolní buňky a zamezit tak jeho dalšímu šíření. Účinek interferonů je virově nespecifický.

Ke skupině interferonů patří INF alfa (produkované bílými krvinkami), INF beta (fibroblasty, lymfocyty, endoteliálními buňkami, makrofágy) a INF gama (lymfocyty). Předpoklad, který vedl ke zkoumání účinku interferonů na RS, byl ochránit pacienta před virózy, o nichž se vědělo, že často vedou ke zhoršení nemoci. V krátké době byly provedeny studie se všemi typy INF. V r. 1982 byla publikována práce Jacobse et al. o efektu přirozeného lidského INF-β, který byl získán z fibroblastů, aplikoval se intratékálně lumbální punkcí celkem 9–10 krát během 6 měsíců. Počet relapsů byl signifikantně nižší v léčebné skupině, než ve skupině placebové. Byla to 1. studie, která vědecky prokázala, že roztroušenou sklerózu lze účinně

léčit. Studie s INF-α byla neúspěšná (Camenga et al., 1986) a studie s INF-γ byla dokonce předčasně ukončena po dramatickém zvýšení počtu relapsů v léčebné skupině během 1. měsíce léčby (Panitch et al., 1987).

V dalších letech byl INF-β připraven rekombinantně a byly provedeny 3 zásadní studie, každá s mírně odlišnou formou či dávkováním (INF-β-1b 250 ug s. c. ob den, INF-β-1a 30 ug i. m. 1x týdně a INF-β-1a 22 a 44 ug s. c. 3x týdně), které všechny prokázaly jednoznačný efekt na klinické i MRI parametry RS (INFB Multiple Sclerosis study group 1993, Jacobs LD et al., 1996; PRISM Study Group 1998).

Účinek INF-β u RS není protivirový, jak byl původní předpoklad, ale imunomodulační.

Neutralizační protilátky

Biologická léčba vyvolává tvorbu protilátek proti příslušnému produktu, což je známo např. u léčby inzulinem, faktorem VIII, erythropoetinem, interferonem alfa.

Léčba INF-β je rovněž spojena s tvorbou protilátek. Jsou to jednak vazebné protilátky, které se vyskytují až v 80 % a které nesnižují (nebo jen málo) efekt INF-β, a jednak neutralizační protilátky, které se objevují ve 2–45 %, a (zejména při vysokých titrech) snižují účinnost této léčby. Navzájem se liší v tom, že NAb se váží

na místo na molekule INF- β , které se spojuje s příslušným receptorem pro INF- β , čímž se zabrání tomuto spojení a nedojde tak ke spuštění celé kaskády dějů, kdežto AAbs se váží na jiná místa molekul.

Ke stanovení NABs se používá metoda cytotatického efektu (CPA) – inhibice cytolýzy tkáňové kultury (standardně buňky lidského karcinomu plic, tzv. tkáňová kultura A549) po přidání INF- β , viru (standardně myší virus encefalomyokarditidy), a séra pacienta. Pokud v séru pacienta nejsou NABs, INF- β zabrání cytolýze, kterou by virus způsobil, pokud v séru NABs jsou, tak tyto protilátky zabrání protektivnímu působení INF- β na buňky a dojde k cytolýze.

Mimo stanovení neutralizační schopnosti séra in vitro CPA metodou můžeme určit i bioaktivitu INF- β in vivo měřením molekul, jejichž syntéza je INF- β indukována. Nejvýhodnější je stanovení MxA, protože vykazuje největší zvýšení hladiny po podání INF- β . V praxi se často nestanovuje přímo protein MxA, ale jeho mRNA metodou PCR.

Pacienti s nízkými hladinami NABs nemusí, ale mohou mít redukci bioaktivity (interakce mezi NAB a INF- β je odstupňovaná, není podle zákona „vše nebo nic“).

Vyšší titry (> 100 NU/ml) jsou většinou perzistentní a mají větší klinický dopad.

U části pacientů mohou spontánně NABs během určité doby vymizet i přes to, že terapie INF- β pokračuje. Je to typičtější u nízkých titrů a více u INF- β 1b než INF- β 1a. Vzácně jsou publikovány i případy (jen u INF- β 1b), kdy mohou vymizet i vysoké titry > 3 000 NU/ml (Frank et al., 2004; Francis et al., 2005).

Byl proveden velký počet studií, které dokumentují, že vysoké, perzistentní titry redukuje účinnost INF- β terapie v klinických i MRI parametrech (např. Sørensen et al., 2003; PRISM Study Group, 2001; Kappos et al., 2005; Sørensen et al., 2006; Sominanda et al., 2008; Pachner et al., 2009; Sbardella et al., 2009).

Dále bylo prokázáno, že NABs pozitivita (či chybění MxA bioaktivity) po 12 měsících léčby předpovídá relaps (až o několik měsíců), na rozdíl od NABs negativních pacientů (Sørensen et al., 2003; Malucchi et al., 2008) nebo progresi EDSS (Tomassini et al., 2006).

Klinická predikce při nedostatečném efektu léčby se ale neukazuje spolehlivá: pacienti testovaní na NABs pro horšení stavu při léčbě INF- β měli stejný resp. dokonce menší výskyt NABs než pacienti, kteří byli testováni v rámci rutinního sledování bez ohledu na klinický stav (Rot et al., 2008; Goodin et al., 2007).

NABs mají zkříženou reaktivitu k ostatním INFbeta preparátům, proto změna jednoho INFbeta preparátu za jiný neobnoví jeho účinnost (Khan et al., 1998). Dále se neprokázalo, že by vymizení NABs bylo možno dosáhnout ani kortikoidy (Hesee et al., 2009) ani kortikoidy v kombinaci s azathioprinem (Ravnborg et al., 2009).

Během doby, co je tato problematika intenzivně studována, se vyvíjí i doporučení, jakým způsobem na přítomnost NABs reagovat. Zatím nejaktuálnější vzešlo z panelové diskuze NABINMS Consorcia z června 2009 (publikována byla v následujícím roce: Polman et al., 2010). Změna terapie na neinterferonový lék je doporučena u všech pacientů, pokud mají trvale vysoký titr NABs a/nebo nedostatečnou MxA bioaktivitu, a to i pokud jsou tito pacienti klinicky zcela stabilní. U pacientů, kteří mají vysokou aktivitu nemoci, je tato změna léčby doporučena i bez ohledu na výsledek NABs či MxA analýzy.

Stanovení MxA bioaktivity má nezastupitelnou roli zejména v případech nízkého titru NABs, kdy nám poskytne informace, zda INF- β má nebo nemá zachovanou bioaktivitu a zda je tedy opodstatněné v této terapii pokračovat.

Na závěr literárního přehledu připomenutí, že NABs nejsou jedinou příčinou nedostatečného efektu léčby.

Od r. 2007 je v České republice možnost vyšetřovat NABs metodou CPA (Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol) a od r. 2009 i stanovit bioaktivitu vyšetřením mRNA MxA (laboratoř molekulární diagnostiky Nemocnice Na Homolce). Současné vyšetřování oběma metodami je výhodné, kombinuje jednak stanovení NABs a jednak i detekci biologické odezvy na podání INF- β .

Možnost vyšetřovat NABs je důležitým nástrojem v monitoraci léčby INF- β a důležitým faktorem v optimalizaci terapie u konkrétního pacienta. Pokud pacient vykazuje nulovou biologickou odezvu na podání léku, můžeme takovou terapii zavčas změnit za jinou, což je racionální i ekonomické. Vzhledem k prediktivní hodnotě tohoto vyšetření tak můžeme u pacienta předejít progresi onemocnění.

Léčba INF- β po 1. atace

Už v samém začátku choroby dochází ke ztrátě axonů, proto včasné zahájení léčby může být pro další průběh nemoci zásadní: *Time is axon*. Studie se všemi preparáty DMD měly zřetelné pozitivní výsledky dokazující, že nasazení této léčby po 1. atace (CIS) oddálí další ataku a tím přechod do klinicky definitivní RS:

Studie CHAMPS s INF- β 1a 30 ug i.m. jedenkrát týdně (Jacobs LD et al., 2000) byla provedena na souboru 383 pacientů po CIS (optická neuritis, myelitis nebo kmenový či mozečkový syndrom), další podmínkou zařazení byl MRI nálezně nejméně 2 subklinických hyperintenzních lézí, z nichž alespoň jedna byla uložena periventrikulárně. Léčba byla zahájena do 30 dnů od vzniku CIS. Studie prokázala redukci rizika vývoje CDMS v 3letém sledování oproti placebové skupině téměř o polovinu (RR 0,56). Kumulativní riziko vývoje CDMS ve 3 letech bylo 35 % v léčené a 50 % v placebové skupině. Efekt byl nezávislý na typu úvodní ataky a na nálezů na vstupním MRI. Současně byl zaznamenán efekt na MRI parametry (pacienti v léčené skupině měli relativní zmenšení celkového objemu lézí, méně nových nebo zvětšených lézí v T2 vážených obrazech a méně Gd+ lézí v 18 měsících sledování).

Studie BENEFIT s INF- β 1b subkutánně 250 ug ob den (Kappos et al., 2007) měla obdobná vstupní kritéria CIS plus nejméně 2 hyperintenzní léze na MRI, z nichž alespoň jedna byla okrouhlého tvaru lokalizovaná buď periventrikulárně nebo infratentoriálně, léčeno bylo celkem 468 pacientů v 98 centrech a léčba byla nasazena do 60 dnů od vzniku CIS. Před nasazením terapie měli všichni pacienti provedeny testy na borreliózu, vaskulitidu, neurosarkoidózu, hladinu vitamínu B12, k vyloučení jiné než demyelinizační etiologie. Byla prokázána 50% redukce vývoje CDMS u léčených pacientů oproti placebové skupině. Pravděpodobnost vývoje CDMS do 2 let byla léčbou redukována z 45 % na 28 %. INF- β prodloužil dobu do CDMS o 363 dní na úrovni 25. percentilu (tzn. v okamžiku, kdy 25 % pacientů v každé skupině dosáhlo CDMS) – z 255 dní v placebové skupině na 618 dní v léčené skupině. Statistický ukazatel NNT byl 5,9 (počet pacientů, které musíme léčit, aby – v tomto případě – došlo k zabránění přechodu do CDMS u jednoho pacienta během 2 let). Dále byl prokázán podobný efekt i na MRI parametry jako v CHAMPS studii.

Předchozí studie používaly pro léčbu pacientů dávkování stejné jako u pacientů s již prokázanou RS, poslední studie s INF- β po CIS – ETOMS – používala menší frekvenci podání INF- β 1a 22 ug a sice jedenkrát týdně (Comi et al., 2001). Léčeno bylo 241 pacientů po dobu 2 let, randomizováni byli k aplikaci INF-beta nebo placebo. CDMS dosáhlo 34 % pacientů v léčené a 45 % pacientů v placebové skupině a doba, kdy 30 % pacientů z každé skupiny dosáhlo CDMS, byla 569 dnů ve skupině léčené a 252 dnů

v placebové. I tato studie prokázala efekt na MRI parametry (menší počet nových T2 lézí a menší celkový objem lézí).

V ČR je od 2009 plná úhrada INF- β -1a 30 ug i. m. 1x týdně a INF- β -1b 250 ug s. c. ob den. Platí jen pro pacienty s vysokým rizikem vývoje do CDMS. Podmínkou je přítomnost oligoklonálních pásov v likvoru a nález ≥ 2 hyperintenzních lézí v T2 vážených obrazech na MRI typických pro RS.

I toto je důležitý krok ve zlepšení péče o pacienty s RS v České republice, neboť včasné zahájení terapie má největší potenciál zabránit nezvratnému poškození mozku a míchy.

Snížení věkového limitu DMD léčby

RS začíná typicky v mladém věku, manifestuje se nejčastěji mezi 20–40 rokem. Začátek této nemoci před 18 rokem věku není ale vzácný, odhaduje se, že se takto manifestuje 5–10% všech případů RS. Toto onemocnění v dětském věku má několik odlišností od „dospělé“ formy. Týkají se zejména diferenciálně diagnostického odlišení ADEM, kterou není vždy snadné odlišit od 1. ataky RS. V dětském věku je dále větší frekvence relapsů, ale lepší úprava z nich, a RS probíhá u dětí pomaleji (nicméně tím, že začne dříve, tak je stejné invalidity dosaženo v průměru ve stejném věku jako u RS se začátkem v dospělosti).

V současné době léčba roztroušené sklerózy DMD léky se opírá o výsledky studií, kterých se účastnili pacienti starší 18 let, není tak dostatek prokázaných údajů o bezpečnosti a účinnosti této léčby u mladistvých pacientů. Existuje několik publikací o zkušenostech s touto léčbou u mladistvých, většinou však jde o malé počty nebo dokonce o jednotlivé kauzistiky. Větší zkušenosti prezentuje Ghezzi et al. (2009) na souboru 130 pacientů. Jedná se o registr dětských pacientů, kam jsou zadáváni všichni pacienti z italských RS center léčení jakýmkoliv DMD preparátem, jejichž věk v době zahájení léčby byl < 16 let. Avonexem bylo léčeno 77 pacientů, vysokodávkovanými INF- β (Betaferon a Rebif) celkem 39 pacientů a Copaxonem 14 pacientů. Průměrný věk manifestace RS u těchto pacientů byl 12 let. U všech preparátů byl zaznamenán signifikantní pokles počtu atak během doby sledování (u Avonexu byl pokles ročního počtu atak (RR) z 2,5 na 0,4 za průměrnou dobu sledování 54 měsíců, u vysokodávkovaného INF- β z 3,2 na 0,9 za 60 měsíců a u Copaxonu z 2,9 na 0,2 za necelých 75 měsíců léčby) a nebyl prokázán nárůst disability. Snášenlivost byla dobrá, nežádoucí

účinky se vyskytovaly ve stejném měřítku jako u dospělých pacientů.

V našem centru je v současné době léčeno 22 pacientů DMD, jejich věk v době nasazení byl < 18 let (9–17let). Snášenlivost i efektivita je dobrá (pokles počtu relapsů/rok byl z hodnoty 2,3 před léčbou na současných 0,2) a nebyla zaznamenána progresse onemocnění. Disability měřená škálou EDSSjevila rovněž pokles: z průměrného skóre 2,1 před léčbou na 1,1 za průměrnou dobu léčby 29 měsíců. Vedlejší účinky jsou frekvencí i intenzitou srovnatelné jako při léčbě dospělých.

Ze všech publikovaných prací na toto téma jasné vyplývá, že DMD terapie je účinná a bezpečná i pro pacienty pod 18 let věku. EMA v r. 2009 posunula věkovou hranici z 18 na 12 let. Odkládat nasazení účinné terapie (pokud pacient splňuje národní kritéria této léčby) do doby pacientovy plnoletosti tak není ospravedlnitelné.

Závěr

Byť je dnešní doba v RS problematice ve znamení čekání na brzký příchod nových účinných preparátů (fingolimod, cladribin, teriflunomid, fumarát, daclizumab, alemtuzumab aj.), je stále interferon beta spolu s glatiramer acetátem základní pilíř v RS terapii, a i když je na trhu již 15 let, stále se tento typ léčby vyvíjí a přináší novinky, které tuto terapii optimalizují a zlepšují její výsledek. V ČR je DMD léčeno přibližně 5 000 pacientů, dostupnost se za posledních několik let zlepšila a léčba je stále častěji nasazována na začátku onemocnění, kdy je její efekt největší, kdy snaha o zachování co největšího počtu axonů je úspěšnější než v pozdějších stadiích (kdy již dominují degenerativní děje), a to je snad ta vůbec nejdůležitější zpráva.

Literatura

1. Camenga DL, Johnson KP, Alter M, Engelhardt CD, Fishman PS, Greenstein JL, Haley AS, Hirsch RL, Kleiner JE, Kofie VY. Systemic recombinant alfa-2-interferon therapy in relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 1239–1246.
2. Comi C, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung HP, Seeltray P, Soelberg Sørensen P, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR and the Early Treatment of MS Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
3. Francis GS, Rice GPA, Alsop JC and the PRISMUS Study Group. Interferon β -1a in MS: Results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005; 65: 48–55.
4. Frank JA, Richert N, Bash C, Stone L, Calabresi PA, Lewis B, Stone R, Howard T, McFarland HF. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: there was follow-up in NAB and Nab+ patients. *Neurology* 2004; 62: 719–725.
5. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Moiola L, Patti

F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30(3): 193–199.

6. Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F, King J, Pardo G, Simsarian J, Sorensen PS, Stubinski B; on behalf of the Rebif New formulation Study Group. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon β -1a (Rebif New Formulation) in a phase III study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. *Mult Scler* 2008; 00: 1–10.

7. Goodin DS, Hurwitz BJ, Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon β -1b are not associated with disease worsening in multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2007; 35: 173–187.

8. Hese D, Fredriksen JL, Koch-Henriksen N, Schreiber K, Stenager E, Heltberg A, Ravnborg M, Bendtzen K, Sellebjerg F, Sorensen PS. Methylprednisolone does not restore biological response in multiple sclerosis patients with neutralizing antibodies against interferon-beta. *Eur J Neurol* 2009; 16: 43–47.

9. INFB 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: 655–661.

10. Jacobs LD, O'Malley, Freeman A, Murawski J, Ekes R. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39(10): 609–615.

11. Jacobs LD, Cookfair D, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschilde CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pulicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.

12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschilde CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *NEJM* 2000; 343: 898–904.

13. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon β -1a: a 4 years controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40–47.

14. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radue EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–397.

15. Khan OA, Dhib-Jalbut SS. Neutralizing antibodies to interferon beta 1-a and interferon beta 1-b in MS patients are cross reactive. *Neurology* 1998; 51: 1698–1702.

16. Malucchi S, Gilli F, Caldano M, Marnetto F, Valentino P, Granieri L, Sala A, Capobianco M, Bertolotto A. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 1119–1127.

17. Panitch HS, Hirsch RL, Schnidler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: Exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1097–1102.

18. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reider AT, Reingold SC, Schellekens H, Sorensen PS. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 740–750.

19. PRISM Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.

20. PRISM Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISM-4: long term efficacy of interferon β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628–1636.

21. Ravnborg M, Bendtzen L, Christensen O, Jensen PE, Hesse D, Tovey MG, Sørensen PS. Treatment with azathioprine and cyclic myethylprednisolone had little or no effect on bioactivity in anti-interferon beta antibody-positive patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 323–328.

22. Rot U, Sominanda A, Fogdell-Hahn, Hillert J. Impression of clinical worsening fails to predict interferon- β neutralising antipody status. *J Int Med Res* 2008; 36: 1418–1425.

23. Sominanda A, Hillert J, Fogdell-Hahn A. In vivo bioactivity of interferon beta in multiple sclerosis patients with neutralising antibodies is titre-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 57–62.

24. Sørensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Rasmussen S, Ravnborg M, Stenager E, Koch-Henriksen N; Danish Multiple Sclerosis StudyGroup. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184–1191.

25. Sørensen PS, Tschernig T, Mathiesen HK, Langkilde AR, Ross C, Ravnborg M, Bendtzen K. Neutralizing antibodies hamper INF β bioactivity and treatment effect on MRI in patients with MS. *Neurology* 2006; 67: 1681–1683.

26. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, Antonelli G, Bastianello S, Pozzilli C. Predictors of

long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 287–293.

Článek doručen redakci: 11. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 23. 1. 2011

MUDr. Michal Dufek

RS centrum, I. neurologická klinika,
LF MU a FN u sv. Anny Brno
Pekařská 53, 656 00 Brno
michal.dufek@fnusa.cz

