

# Individualizácia pacienta pri výbere vhodnej liečby sclerosis multiplex

**Prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.**

Neurologická klinika LF SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Sclerosis multiplex (SM) je etiopatogeneticky heterogénne chronické zápalovo-degeneratívne ochorenie CNS s veľmi variabilným priebehom u jednotlivých pacientov. Aktivita ochorenia môže kolísať od benígnej formy až po jej veľmi agresívnu formu. Na dosiahnutie čo najúčinnšieho liečebného ovplyvnenia ochorenia je potrebný individuálny prístup pri výbere čo najvhodnejšej liečby. Súčasne je potrebné mať na pamäti aj rizikovosť zvolenej liečby pre daného pacienta. Sústavné klinické, ako aj laboratórne monitorovanie pacientov je nevyhnutné.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, klinicky izolovaný syndróm (CIS), chorobu modifikujúca liečba (DMT)

## Individual approach choosing appropriate therapy for patient with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is etiopathogenetically heterogenous chronic inflammatory-degenerative disease of CNS with variable course in the individual patients. The activity of the disease can fluctuate from benign to very aggressive form. To obtain the most efficient therapeutic results we need to choose an individual approach for appropriate therapy. It is also very important to keep in mind the risk of this therapy for appropriate patient. The continual clinical and laboratory monitoring of the patients is unavoidable.

**Key words:** multiple sclerosis, clinically isolated syndrome (CIS), disease modifying therapy (DMT)

Via pract., 2016, 13(5): 191–194

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalovo-degeneratívne ochorenie s prejavmi postihnutia tak bielej, ako aj sivej hmoty centrálného nervového systému (CNS) (1, 2). Klinické manifestácie ochorenia sú heterogénne a závisia od anatomickej lokalizácie zápalových lézií. Podľa klinického priebehu sa ochorenie môže prejavovať atakmi s pribúdaním nových klinických príznakov (60 %), neskôr sekundárne progresívnym vývojom ochorenia (SP), menej často má jeho priebeh charakter primárnej progresie (PP) (10 %) (3). Iniciálny prvý prejav ochorenia nespĺňajúci všetky stanovené kritériá pre diagnostiku SM (diseminácia patologických ložísk v CNS v čase a priestore pri vylúčení iných ochorení napodobňujúcich toto ochorenie) sa označuje ako CIS (klinicky izolovaný syndróm) (4). U mnohých pacientov môže obdobie do stanovenia definitívnej diagnózy SM trvať aj viac rokov. SM postihuje prevažne mladých dospelých ľudí s prevahou výskytu u ženského pohlavia (poměr ženy k mužom 2,5 : 1). Ochorenie sa môže zriedkavejšie vyskytnúť aj v detskom veku, ako aj u osôb po 60. roku života. Výskyt ochorenia narastá vzdialenosťou od rovníka smerom k severnému pólu, kde jeho incidencia môže presahovať počet cez 130 prípadov/100 000 obyvateľov. Postupne sa identifikovali viaceré rizikové faktory podporujúce vznik tohto ochorenia. Okrem genetickej dispozície (známych je viac než 100 génov) sú to tiež niektoré infekčné ochorenia (zvlášť Epstein-Barr vírus), znížená

hladina vitamínu D, fajčenie, obezita a zvýšený príjem soli v potrave. Rôzne epigenetické vplyvy hrajú veľmi významnú úlohu pri vzniku ochorenia (až 70 %). U jednovajcových dvojčiat s rovnakou genetickou výbavou je preto šanca súčasného výskytu ochorenia u oboch súrodencov len jednotretinová, čo podporuje predpoklad, že na vzniku ochorenia sa viac zúčastňuje vplyv epigenetických mechanizmov. Samotné ochorenie sa prejavuje zápalovým postihnutím CNS, ktoré je sprostredkované tak vrodeným a adaptívnym imunitným systémom cez autoinflamačné, ako aj autoimunitné mechanizmy (5). Zápalový mechanizmus poškodzovania CNS súčasne sprevádza aj proces neurodegenerácie.

## Kedy liečbu začať, čím a ako liečiť

V súčasnosti sú schválené európskou, ako aj americkou komisiou pre liekovú politiku (EMA, FDA) viaceré choroby modifikujúce liečby (DMT). K nim patria interferóny beta (IFN-beta 1a a 1b), glatiramer acetát (GA), teriflunomid, dimetylfumarát, fingomolid, natalizumab, alemtuzumab. Použitie jednotlivých DMT liekov sa v súčasnosti na Slovensku riadi schválenými postupmi, navrhovanými kategorizačnou komisiou Ministerstva zdravotníctva v SR. Liečba sa začína už pri klinicky izolovanom syndróme (CIS), ako aj pri potvrdennej relaps-remitujúcej forme SM (RR SM) tzv. prvolíniovou liečbou s nižším stupňom účinnosti. V prípade agresívneho vývoja RR formy SM je

možno začať tiež liečbu druholíniovým liekom s vyšším stupňom účinnosti. Pri rozhodovaní o začatí DMT liečby a výbere príslušného lieku je potrebné zvážiť viaceré okolnosti u jednotlivých pacientov (5). Okrem porovnania účinnosti lieku s jeho možnými nežiaducimi účinkami naše rozhodnutie o výbere najvhodnejšieho lieku pre daného pacienta ovplyvňujú aj viaceré ďalšie klinické faktory. Pri začiatku liečby pacienta s SM je tiež potrebné sa rozhodnúť medzi dvoma možnými postupmi, a to medzi tzv. eskalačným alebo indukčným spôsobom liečby pacienta (5, 6). Pri prvom postupe sa začína liečba prvolíniovým liekom s menším stupňom účinnosti (cca 30 – 35 %), avšak vyšším stupňom bezpečnosti a neskôr podľa potreby prechod na druholíniový liek s vyšším stupňom účinnosti cca (50 – 70 %), avšak súčasne nižším stupňom bezpečnosti (tabuľka 1). U väčšiny pacientov je priebeh ochorenia miernejší, a preto sa tento postup aplikuje častejšie. Indukčný postup liečby spočíva vo včasnom nasadení účinnejšieho druholíniového lieku za účelom dosiahnutia rýchlejšej remisie ochorenia pri agresívnejšom priebehu.

Z klinických štúdií vyplynulo, že aj v skupine liekov prvej línie sú určité rozdiely v účinnosti a tolerabilite. Vyššie dávkovaný IFN-beta (3 x 44 mcg) je účinnejší než nízko dávkovaný IFN-beta (30 mcg – 1-krát týždenne). GA mal na sledované klinické parametre podobnú účinnosť ako vyššie dávkovaný IFN-beta, rozdiely v účinnosti sa ukázali v ovplyvnení MRI nálezov.

Použitie GA je menej rizikovejšie u pacientov s prejavmi vážnejšej imunodeficiencie, depresie a autoimunitného ochorenia štítnej žľazy (7). V poslednom období je dostupná jeho 40 mg dávkovacia forma so subkutánnou aplikáciou 3-krát týždenne. Pri liečbe interferónmi je dôležité monitorovanie výskytu neutralizačných protilátok, prípadne expresie MxA proteínu po ich aplikácii. Tak výskyt neutralizačných protilátok, ako aj nedostatočnej expresie MxA proteínu sa prejaví znížením až vymiznutím účinnosti IFN- $\beta$ . Teriflunomid má porovnateľnú účinnosť na potlačenie aktivity ochorenia ako už spomenuté prvolíniové lieky. Podáva sa v tabletkovej forme v dávke 14 mg/deň. Ide o liek s imunosupresívnym mechanizmom účinku s vysokým teratogénnym pôsobením na plod. V prípade potreby tzv. urýchlenu vymytia lieku z organizmu je k dispozícii látka cholestyramín. Dimetylfumarát (DMF) s o niečo vyšším účinkom na ročný výskyt relapsov je označovaný ako stredne účinný liek. Podáva sa v kapsulovej forme prvý týždeň v dávke 2 x 120 mg denne a následne sa pokračuje v dávke 2 x 240 mg denne. Okrem imunomodulačného účinku potláča navyše aj oxidačný stres zúčastňujúci sa tiež na patogenéze tohto ochorenia. K jeho najčastejším nežiaducim účinkom patrí začervenanie kože spojené s pocitmi páliivých dyzestézií, ktoré možno pred pozitívom lieku potlačiť užitím aspirínu a antihistaminika. Častejšie sa tu tiež vyskytujú gastrointestinálne ťažkosti, ako bolesti brucha a hnačky. Tieto možno zvládnuť taktiež štandardnou cieľenou medikáciou. Uvedené nežiaduce účinky lieku obyčajne vymiznú u väčšiny pacientov po prvom mesiaci pokračujúcej liečby. U niekoľkých pacientov liečených DMF sa vyskytla tiež progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) spôsobená JC (John Cunningham) vírusom. Jej výskyt bol zaznamenaný zvlášť u tých pacientov, u ktorých bol v priebehu liečby zaznamenaný pokles absolútneho počtu lymfocytov pod hodnotu 0,5. Stav pacientov na tejto liečbe by mal byť aj preto pravidelne kontrolovaný nielen klinicky, ale aj laboratórne.

Fingolimod a natalizumab sú zaradené medzi lieky druhej línie pre veľmi aktívne formy SM. Pre fingolimod je schválená denná dávka 0,5 mg. Pri požití prvej dávky je potrebné 6-hodinové klinické monitorovanie pacienta (EKG a krvný tlak). Zriedkavo u niektorých pacientov môže liek spôsobiť významnú bradykardiu až asystoliu. Použitie lieku je preto rizikové u osôb s ochorením srdca a tiež zvlášť u tých, ktorí užívajú lieky s bradykardickým účinkom. U pacientov užívajúcich fingolimod je potrebné po mesiaci

**Tabuľka 1.** Klinické faktory ovplyvňujúce rozhodnutie na zmenu aktuálnej DMT liečby pri SM

Faktory ovplyvňujúce zmenu prvolíniovej liečby na iný typ liečby	Tolerabilita/bezpečnosť
faktory ovplyvňujúce zmenu z prvolíniovej na druholíniovú liečbu	suboptimálna účinnosť s aktivitou ochorenia neindikovaného na druholíniovú DMT liečbu
	pretrvávajúci vysoký titer neutralizačných protilátok u pacientov liečených INF- $\beta$
	pacienti s R-R SM aspoň s jedným relapsom a aktivitou v MRI obraze pri liečbe v predchádzajúcom roku
	pacienti s R-R SM s prechodom do fázy sekundárnej progresie s výskytom relapsov a MRI aktivitou
faktory ovplyvňujúce zmenu z druholíniovej liečby na inú alebo na liečbu 3. línie	pacienti s R-R SM s pokračujúcimi relapsami
	progresívne formy SM s pretrvávajúcimi relapsami a MRI aktivitou
	bezpečnostný dôvod (pacient na natalizumabe s vyšším rizikom PML)
faktory ovplyvňujúce zmenu z druholíniovej na prvolíniovú liečbu	tolerabilita/bezpečnosť
	postoj pacienta k liečbe

liečby tiež skontrolovať základné krvné testy (obličkové, pečenevé) a pravidelne kontrolovať krvný tlak. V krvnom obraze je nutné okrem iných parametrov sledovať najmä absolútny počet lymfocytov, ktorých hodnota by nemala poklesnúť po 0,2. Po troch mesiacoch liečby sa odporúča kontrolné vyšetrenie očnému pozadia pre možnosť objavenia sa makulárneho edému. V celosvetovom meradle sa doposiaľ pri tejto liečbe vyskytlo u niekoľkých pacientov tiež ochorenie typu PML. Natalizumab je monoklonálna protilátka blokujúca transport zápalových buniek do CNS (8, 9, 10). Týmto spôsobom sa naruší aj fyziologický imunomonitoring mozgu, čo zvyšuje predpoklad vzniku PML u pacientov s pozitívnym sérologickým nálezom protilátok proti JC vírusu. Riziko vzniku tohto ochorenia sa zvyšuje zvlášť u pacientov po druhom roku liečby, u ktorých je prítomný zvýšený index týchto protilátok (viac než 1,5). Zvýšené riziko vzniku tohto ochorenia je prítomné tiež u pacientov liečených pred nasadením natalizumabu imunosupresívne pôsobiacim liekom. V poslednom čase boli opísané nové formy postihnutia CNS JC vírusom. Môže sa prejavovať tiež špecificky postihnutím granulárnych buniek mozočka a jeho následnou atrofiou, selektívnym postihnutím mozgovej kôry a tiež meningov s následnou poruchou resorpcie likvoru a rozvojom hydrocefalu. Tiež sú známe prípady so súčasne prítomným ochorením typu PML s atrofiou mozočka. Liek sa podáva v infúzii v štvortýždenných intervaloch. V súčasnosti sa preveruje pozorovanie, či predĺženie intervalu podávania natalizumabu cez interval 4 týždňov neznižuje riziko PML pri jeho zachovanom terapeutickom účinku. Pacienti s pozitívnym sérologickým JCV nálezom a zvlášť vyšším indexom protilátok majú byť

častejšie monitorovaní MRI vyšetrením (interval 3 – 4 mesiace). U pacientov s negatívnym sérologickým nálezom je potrebné opakované laboratórne vyšetrenie pre riziko infekcie JC vírusom v priebehu ďalšieho života. V prípade potvrdenia prítomnosti ochorenia PML je potrebné vykonať terapeutickú plazmaferézu za účelom tzv. vymytia natalizumabu. Následne sa v priebehu niekoľkých dní objaví zvýšený prienik imunitných buniek do mozgu, hlavne do oblasti nálezu PML s prejavmi klinického zhoršenia stavu pacienta (tzv. imúnny rekonštitučný zápalový syndróm – IRIS). Tento stav sa obyčajne podarí zvládnuť preliečením pacienta kortikoidmi. Alemtuzumab je posledným schváleným liekom určeným na veľmi aktívne formy SM, prejavujúce sa tiež zlyhaním ostatnej použitej liečby (11). Jeho použitie v pokročilejšom štádiu ochorenia je problematické. Je preto potrebné sa pre použitie tejto liečby rozhodnúť včas. Ide o humanizovanú formu monoklonálnej protilátky viažucej sa na antigén CD 52 nachádzajúci sa hlavne B- a T-lymfocytoch. Liek spôsobuje zničenie T- a B-lymfocytov patriacich k tzv. adaptívnemu imunitnému systému. Liečba prebieha obyčajne v dvoch cykloch. Odporúčaná začiatková dávka alemtuzumabu je 12 mg denne počas 5 nasledujúcich dní (celková dávka 60 mg). Druhý cyklus liečby s odstupom 1 roka, a to 12 mg denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 36 mg). U pacientov je súčasne nutná premedikácia na potlačenie sprievodných nežiaducich účinkov liečby. Pacienti sa majú bezprostredne pred podaním alemtuzumabu premedikovať kortikosteroidmi, minimálne každý deň počas prvých 3 dní pred ktorýmkoľvek cyklom liečby metylprednizolónom v dávke 1 000 mg. Pred prvým dňom každého cyklu liečby sa má všetkým pacientom perorálne podávať

**Tabuľka 2.** Tolerabilita a bezpečnosť liečby SM

Interferóny	Fingolimod	Natalizumab	Teriflunomid	DMF	Alemtuzumab
chrípke podobné príznaky	bradykardia po prvej dávke (1 %) 1° AV-blok (0,5 %)	PML 0,5 % JC + vi > 2 roky	strata vlasov (8 %)	začervenanie kože (34 %)	ochorenie štítnej žľazy (30 %)
zvýšenie pečeňových testov	zvýšenie pečeňových testov	zvýšenie pečeňových testov	zvýšenie pečeňových testov	GIT netolerancia	TTP (1 – 3 %)
lokálne reakcie	edém makuly (0,4 %)	infekcie (HZV)	hypertenzia	leukopénia	nefropatia (< 1 %)
ochorenie štítnej žľazy	infekcie: dolné dýchacie cesty a HZV 1/100 za 1 rok		akcelerované vymytie lieku pri gravidite		reakcie pri podaní infúzie
syndróm zvýšenej priepustnosti kapilár	hypertenzia		cytotoxicita		infekcie (HZV)
mikroangiopatická hemolytická anémia	potencionálne teratogénny		teratogénny u zvierat		

Vysvetlivky: Väčšie stupne rizika liečby sú zvýraznené hrubším písmom.

**Tabuľka 3.** Súčasná a navrhovaná koncepcia NEDA (Zdroj: Giovannoni G, et al. Mult Scler Relat Disord. 2015;4:329–333.)

Úroveň	Kritériá
NEDA-1	bez relapsov
NEDA-2	+ progresia zneschopenia
NEDA-3	+ MRI aktivita
NEDA-4	+ atrofia mozgu
NEDA-5	+ kognícia
NEDA-6	+ hladina neurofilamentov v CSL
NEDA-7	+ dôsledok pre pacienta
NEDA-8	+ oligoklonálne pásy

profylaxia infekcie herpetickým vírusom a pokračovať ešte minimálne 1 mesiac po ukončení podávania alemtuzumabu v dávke minimálne 2 x 200 mg denne. K závažnejším zriedkavo sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom možno zaradiť alergickú reakciu v priebehu podávania infúzie. K iným častejšie sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom možno zaradiť bolesť hlavy, nauzeu a infekčné komplikácie. V súvislosti s touto liečbou sa môžu objaviť nové autoimunitné ochorenia, najčastejšie autoimunitná tyreoiditída (30 %), autoimunitná trombocytopenická purpura (1 %) a nefropatia (0,3 %). Pravidelným monitorovaním pacientov sa dajú tieto komplikácie včas rozpoznať a liečiť. Je dôležité, že pre pacientov s SM sú zriadené špecializované pracoviská, na ktorých sa môže zabezpečiť nielen diagnostické doriešenie ochorenia, ale aj nasadenie najvhodnejšej liečby podľa typu a aktivity ochorenia.

### Kedy je potrebné liečbu zmeniť

Podľa rôznych údajov 30 – 80 % pacientov na DMT terapii preruší liečbu (6). Najčastejšou príčinou prerušenia liečby je jej nedostatočný účinok. Pri zistení nezmeneného výskytu relapsov u pacientov liečených prvolíniovou liečbou, pri pokračujúcej progresii ochorenia

**Tabuľka 4.** Prognostické faktory (Zdroj: Giorgio A, et al. Neurology. 2013;80:234–241.)

Lepší výsledok	Horší výsledok
ženské pohlavie	mužské pohlavie
mladší vek	starší vek
relapsujúca SM	progresívna SM
menšie postihnutie na začiatku	väčšia postihnutie na začiatku
Neuritis optica	postihnutie mozgového kmeňa a mozočka
malý počet lézií	vysoký počet lézií
malý počet relapsov	vysoký počet relapsov

v MRI obraze, s pokračujúcou progresiou zneschopenia je potrebné zvážiť potrebu zmeny doterajšej liečby (tabuľka 1). Možnou voľbou je pokračovanie v liečbe natalizumabom, fingolimodom a alemtuzumabom. Pri tejto voľbe je dôležité posúdiť nielen ich účinnosť, ale aj prítomnosť možných nežiaducich účinkov jednotlivých liekov. Pri výskyte len samotnej intolerancie lieku je možná zmena medzi jednotlivými prvolíniovými liekmi (tzv. lateral s switch). Zmena liečby z IFN-beta je odôvodnená taktiež pri zistení prítomnosti neutralizačných protilátok alebo nedostatočnej expresii MxA proteínu po ich podaní.

### Kedy prerušiť liečbu SM

DMT terapia musí byť prerušená pri objavení sa závažnejších komplikácií pri aplikovanej liečbe. Zvlášť použitie do terapie zavedených novších liekov môže byť spojené s vyšším rizikom infekčných, hematologických, kardiálnych a nádorových ochorení, s potenciálnym letálnym koncom, a preto musia byť starostlivo monitorované (tabuľka 2). Po prerušení liečby musí byť prechod na novú liečbu starostlivo zvažovaný. Ďalší použitý liek by mohol mať podobný mechanizmus účinku a tým zhoršovať

zotavenie pacienta alebo dokonca zhoršovať jeho stav. Tehotenstvo je ďalšou udalosťou, ktorá vedie k náhlemu prerušeniu liečby. Liečbu nemožno obnoviť počas dojčenia. Reštartovanie pri prerušení dojčenia je možné v prípade obnovenia významnejšej aktivity ochorenia. Podávanie IFN-beta a GA môže pokračovať do obdobia koncepcie, liečba natalizumabom, fingolimodom a dimetylfumarátom by mala byť prerušená najmenej 2 mesiace pred plánovanou koncepciou, užívanie cytotoxicky pôsobiacich liekov, ako je mitoxantron a azatioprin, je potrebné prerušiť minimálne 3 mesiace pred koncepciou. Pri liečbe teriflunomidom je potrebné akcelerovať eliminačný proces použitím cholestyramínu minimálne 2 mesiace pred koncepciou. V prípade neočakávaného tehotenstva sa musí vymývacia procedúra vykonať okamžite. V prípade alemtuzumabu je na základe známej farmakokinetiky tohoto lieku akceptovaná koncepcia po 4 mesiacoch od poslednej dávky lieku. Údaje pre mužov z hľadiska prerušenia DMT liečby pred koncepciou sú doposiaľ nedostatočné. Prerušovanie liečby GA a IFN-beta sa zväčša neodporúča. Pri užívaní liekov s potenciálnym mutagénnym účinkom je zvýšené riziko vzniku fetálnych malformácií. Pacienti s postupným narastaním zneschopenia bez klinických prejavov pokračovania relapsov, bez známok progresie zápalovej aktivity v MRI obraze prechádzajú do fázy sekundárnej progresie ochorenia, v tomto prípade nemajú prospech z pokračujúcej súčasnej DMT terapie, a preto je odôvodnené DMT liečbu prerušiť. U pacientov klinicky stabilizovaných pokračujúcich v DMT liečbe je riziko prerušiť liečbu, nakoľko sa môže objaviť aktivácia ochorenia, zvlášť sa to týka pacientov na liečbe natalizumabom. V posledných rokoch sa do centra pozornosti dostávalo hodnotenie stupňa úspešnosti liečby podľa

dosiahnutia stavu bez známkov aktivity ochorenia, tzv. NEDA. Pôvodné hodnotenie zahŕňalo stav aktivity v klinickom a MRI obraze, ako aj v oddialení zneschopnenia (NEDA-3). Neskôr do hodnotenia sa pridalo sledovanie vplyvu na spomalenie atrofizácie mozgu (NEDA-4) (12). V poslednom období je snaha ďalej upresňovať to, čo by mal zahŕňať pojem NEDA (13) (tabuľka 3). Z prognostického hľadiska je pri voľbe liečebného postupu dôležité tiež rozpoznať tých pacientov, u ktorých je vyššie riziko agresívnejšieho priebehu ochorenia (tabuľka 4).

Okrem choroby modifikujúcej liečby je potrebné pacientom zabezpečiť taktiež symptomatickú a rehabilitačnú liečbu. Symptomatickou medikamentóznou liečbou možno zmierniť prejavy zvýšenej unaviteľnosti ako najčastejšieho sprievodného príznaku ochorenia. Kvalitu života pacientov s SM možno zlepšiť aj adekvátnou terapiou depresie, spastického syndrómu a bolesti. Veľmi dôležitou súčasťou liečby je sústavná komplexná rehabilitačná starostlivosť. Významné miesto v starostlivosti o týchto pacientov má tiež psychoterapia a sociálna starostlivosť. V poradenskej službe pre pacientov s SM majú veľmi dôležitý význam aj ich pacientske organizácie.

## Záver

Sclerosis multiplex je závažné invalidizujúce ochorenie vyskytujúce sa prevažne u osôb mladšieho veku. U jednotlivých postihnutých osôb má toto ochorenie variabilný priebeh, čo si vyžaduje individuálny manažment pacienta s cieľom dosiahnutia čo najväčšieho terapeutického úspechu. V súčasnosti má lekár k dispozícii širšie spektrum liekov ovplyvňujúcich priebeh ochorenia. Okrem výberu najvhodnejšieho lieku je dôležité zohľadniť aj ich rôzne nežiaduce účinky. Okrem medikamentózneho liečby je u týchto pacientov dôležitá ďalšia komplexná starostlivosť, a to zvlášť rehabilitačná a psychosociálna.

## Literatúra

1. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti C. Multiple sclerosis – a quiet revolution. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:134–142.
2. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36:115–127.
3. Sand HK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:193–205.
4. Thouvenot E. Update on clinically isolated syndrome. *Presse Med.* 2015;44:103–112, 121–136.
5. Klineová S, Mitiku N, Miller AE. Disease-Modifying therapy for multiple sclerosis. *Future Neurol.* 2015;10:253–279.
6. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2016;13:47–57.

7. Sheremata W, Campos Y. Mechanisms of action of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis. Elsevier.* 2016;339–360.

8. Cree BAC, Hartung HP. Steering through complexity: management approaches in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:263–271.

9. Nicol B, Salou M, Laplaud DA, et al. The autoimmune concept of multiple sclerosis. *Presse Med.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.02.009>.

10. Bauer J, Golg R, Adams O, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Acta Neuropathol.* 2015;130:751–764.

11. Singer BA. Parenteral treatment of multiple sclerosis: The advent of monoclonal antibodies. *Semin Neurol.* 2016;36:140–147.

12. Carlos R, Gustavo S, Gaston K, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry and Neurosciences.* 2015;3:40–49.

13. Giovanoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. It is time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:329–333.

14. Giorgio A, et al. Location of brain lesions predicts conversion of clinically isolated syndromes to multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;80:234–241.

---

**Prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.**

Neurologická klinika LF SZU a UNB

Nemocnica Ružinov

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

[lubo.lisy@hotmail.com](mailto:lubo.lisy@hotmail.com)

---