KOMPENDIUM MEDICÍNY EXTRA

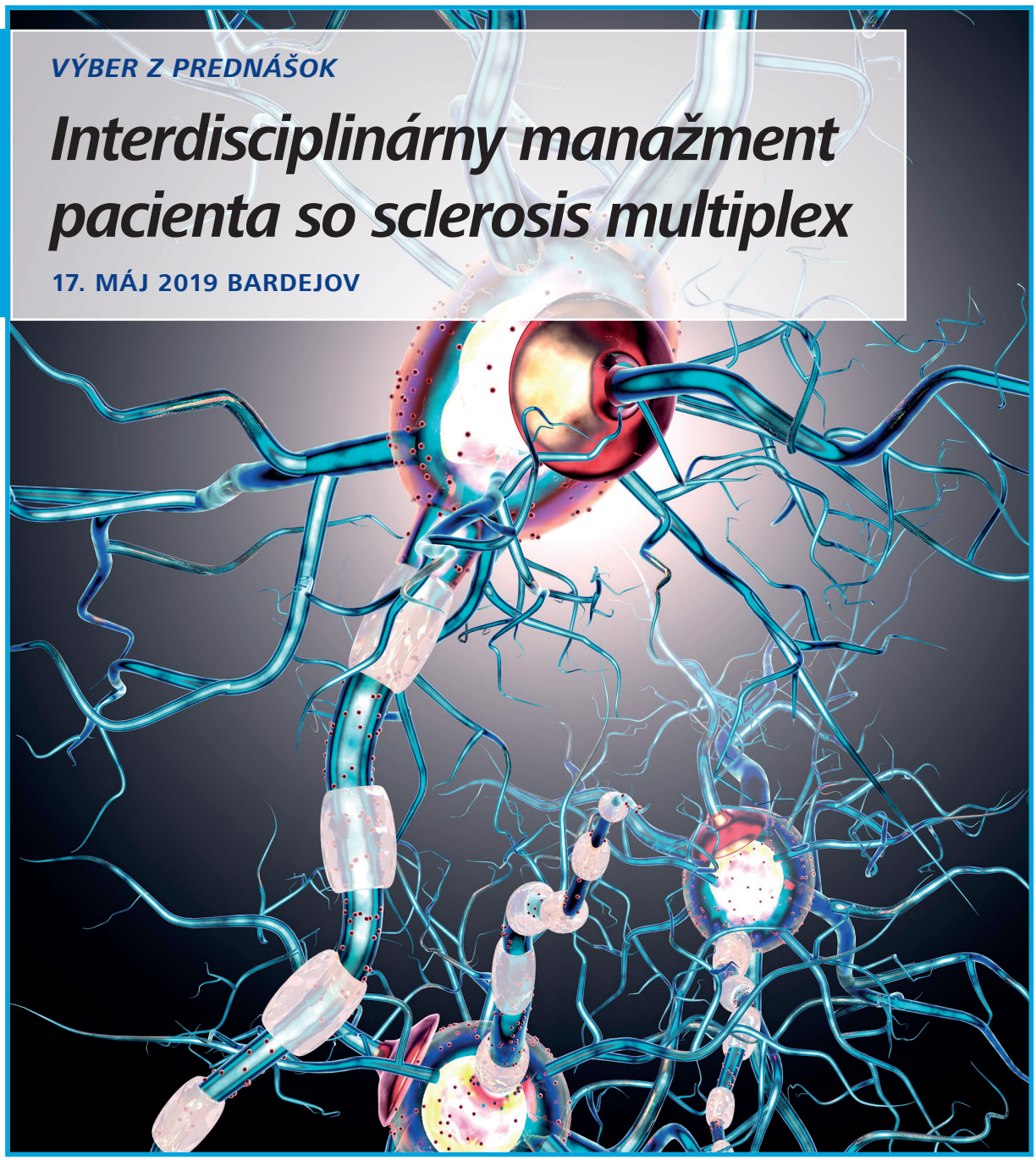
Review z odborných kongresov a skúsenosti expertov

ročník 2019

VÝBER Z PREDNÁŠOK

Interdisciplinárny manažment pacienta so sclerosis multiplex

17. MÁJ 2019 BARDEJOV



MERCK

mafra slovakia

jún 2019

KME_merck_radio.indd 1 6. 6. 2019 9:16:37

Odborná príloha Zdravotníckych novín Kompendium medicíny patrí do portfólia produktov HN

ŠÉFREDAKTORKA:
MUDr. Alena Mosnárová, CSc.
tel.: 02/48 238 415, mobil: 0903 237 521
e-mail: alena.mosnarova@mafraslovakia.sk
GRAFIKA:
Richard Svoboda

mafra slovakia

VÝKONNÝ RIADITEĽ:
Vladimír Mužík
FINANČNÝ RIADITEĽ:
Martin Mihálik, tel.: 02/48 238 200
OBCHODNÁ RIADITEĽKA:
Katarína Michalechová, tel.: 02/482 38 106
RIADITEĽ DIGITÁLNYCH MÉDIÍ:
Denis Schvarcz, tel.: 02/48 238 442
RIADITEĽ MARKETINGU, PR A EVENTOV:
Ivan Netík, tel.: 02/48 238 203
OBCHODNÁ MANAŽÉRKA PRE ZDRAVOTNÍCKE TITULY:
Renáta Kajanovičová
tel.: 02/48 238 501, mobil: 0905 363 418
fax: 02/48 238 145-6
e-mail: renata.kajanovicova@mafraslovakia.sk

PREDPLATNÉ:
tel.: 02/48 238 238
e-mail: predplatne@mafraslovakia.sk
online: http://predplatne.hnonline.sk

Vo vydavateľstve MAFRA Slovakia, a. s., vychádzajú aj ďalšie tituly: Hospodárske noviny, Stratégie, Zdravotnícke noviny, Kompendium medicíny, Medical Practice, Fit magazín, RUNGO, Obchod, Horeca magazine, Diabetik, Evita magazín, TÉMA, Čarovné Slovensko

ADRESA VYDAVATEĽSTVA:
MAFRA Slovakia, a. s.
Nobelova 34, Bratislava 836 05
tel.: 02/48 238 100, fax: 02/48 238 131
IČO: 31333524

Tlač: DUBRA, s. r. o.
Foto: archív vydavateľstva, dreamstime.com, autori

ISSN 1336-4871
MK SR EV 3686/09

© Copyright MAFRA Slovakia, a. s. Autorské práva sú vyhradené a vykonáva ich vydavateľ. Autori článkov zverejnených v tomto vydaní si v zastúpení vydavateľom vyhradzujú právo udeľovať súhlas na rozmnožovanie a na verejný prenos článkov, ako aj na verejné rozširovanie rozmnoženiny týchto článkov v zmysle § 33 ods. 1 písm. a) a d) autorského zákona.
Vydavateľstvo MAFRA Slovakia, a. s., je súčasťou koncernu AGROFERT.

Interdisciplinárny manažment pacienta so sclerosis multiplex

Pripravili MUDr. Alena Mosnárová, CSc.
MUDr. Denisa Semková

Sclerosis multiplex – súčasná diagnostika a liečba 3 - 7

SM – Štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis, verzia 2 2019 7 - 9

Prognostická hodnota MR vyšetrenia pri SM 9 - 13

Záverečné slová, zhrnutie 13

KME_merck_radio.indd 2 6. 6. 2019 9:16:38

Interdisciplinárny manažment pacienta so sclerosis multiplex

Dňa 17. mája 2019 sa v rámci XLI. Slovenského rádiologického kongresu a celoslovenského odborného seminára rádiologických technikov konalo v Bardejovských kúpeľoch v priestoroch hotela Alexander satelitné sympózium spoločnosti Merck venované interdisciplinárnemu manažmentu pacienta so sclerosis multiplex (SM).

Odbornému sympóziu predsedali doc. Lehotská (Bratislava) a MUDr. Belan (Bratislava). Zazneli odborné prednášky o súčasnej diagnostike a liečbe SM, o pripravovanej 2. verzii štandardizovaného MR protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu pri SM a o prognostickej hodnote MR vyšetrenia pri SM. **Úvodným slovom účastníkov sympózia privítala prezidentka Slovenskej rádiologickej spoločnosti a zároveň prezidentka kongresu, doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD. (II. rádiologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava), ktorá uviedla kľúčové výsledky dotazníka z rádiologických pracovísk spolupracujúcich s centrami pre liečbu SM.** Prieskumu, ktorý realizovala Slovenská rádiologická spoločnosť (SRS), sa zúčastnilo 23 (74,19 %) neštátnych a 8 (25,81 %) štátnych rádiologických pracovísk. 14 (53,85 %) z nich uviedlo, že má informácie o tom, ktoré pracoviská sú oprávnené indikovať DMD (ochorenie modifikujúce lieky) u pacientov so SM a 12 (46,15 %) uviedlo, že nemá tieto informácie. 70,83 % opýtaných rádiologických pracovísk uviedlo, že spolupracuje s pracoviskami oprávnenými indikovať DMD u pacientov so SM, 29,17 % pracovísk uviedlo, že s nimi nespolupracuje. Na otázku, či dostávate informácie o odborných vzdelávacích aktivitách v oblasti MR diagnostiky pacientov so SM, uviedlo 18 (62,9 %) pracovísk, že dostáva tieto informácie a 8 (30,77 %), že nedostáva tieto informácie. Záujem dostávať informácie o odborných vzdelávacích aktivitách v oblasti MR diagnostiky pacientov so SM prejavilo 100 % pracovísk. Postup podľa Odporúčania SRS a SNeS a jej sekcie pre sclerosis multiplex – Štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis, verzia 1 používa väčšina rádiologických pracovísk – 84 %.

doc. Lehotská

Miesto podujatia - hotel Alexander v Bardejove

Sclerosis multiplex – súčasná diagnostika a liečba

Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., predsedníčka Sekcie Sclerosis multiplex pri SNeS (Neurologická klinika, UPJŠ LF a UN LP Košice) sa podelila o poznatky týkajúce sa súčasnej diagnostiky a liečby sclerosis multiplex. Sclerosis multiplex (SM) má podľa epidemiologických údajov na Slovensku stredne vysoký výskyt a možno povedať, že výskyt narastá aj v súvislosti so zlepšením diagnostiky ochorenia. **Prevalencia SM na Slovensku je približne**

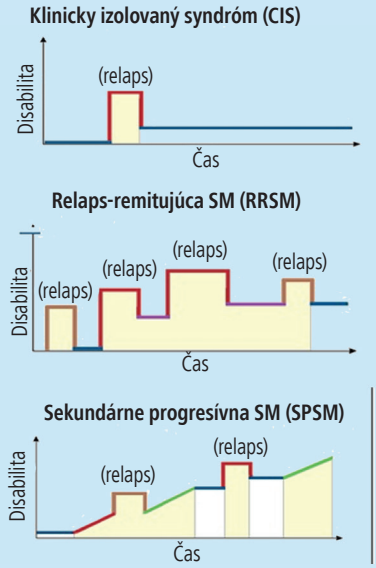
doc. Szilasiová

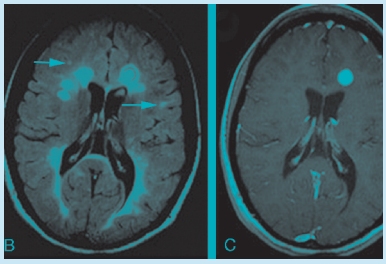
100 – 150 na 100 000 obyvateľov. SM je najčastejšou netraumatickou neurologickou príčinou invalidizácie mladých pacientov. Spúšťací faktor je neznámy, z environmentálnych a rizikových faktorov sa upozorňuje na vírusové infekcie (EBV, CMV, Herpes vírus), deficit vitamínu D, fajčenie, vysoký príjem soli v potrave, obezitu a črevnú dysmikróbiu. Spúšťače sú multifaktoriálne a u geneticky predisponovaných jedincov môžu vyvolať ochorenie. V **patogenéze SM sa uplatňuje patologická aktivácia imunitného systému na periférii.** Nasleduje porucha hematoencefalickej bariéry, vzniká zápal, dochádza k aktivácii a migrácii autoreaktívnych T-lymfocytov, ktoré produkujú prozápalové cytokíny, aktivujú sa aj B-lymfocyty, produkujú sa protilátky. Dochádza k demyelinizácii v CNS, axonálnym stratám a urýchlenej atrofizácii mozgu.

Pacienti so SM trpia širokým spektrom symptómov:
● poruchy nálady a kognície (úzkosť, depresia, kognitívny deficit); ● poruchy motoriky/rovnováhy (paréza, dyzartria, dysfágia, spasticita, spinálna, vestibulárna, cerebelárna ataxia); ● poruchy citlivosti (parestézie, dysestézie, neuropatické bolesti, anestézia, neuralgia trigeminu); ● poruchy videnia a hybnosti bulbov (skotómy, slepota, rozmazané videnie, diplopia, závraty, nystagmus); ● všeobecné/nešpecifické príznaky (únava, celková slabosť, nevýkonnosť); ● poruchy ovládania močenia a stolice, sexuálne poruchy (urgentné močenie, inkontinencia moču/stolice, impotencia); ● poruchy GIT (dysfágia, poruchy motility čriev,

KME_merck_radio.indd 3 6. 6. 2019 9:16:40

Obr. 1: Klinické formy, fenotypy a priebeh SM



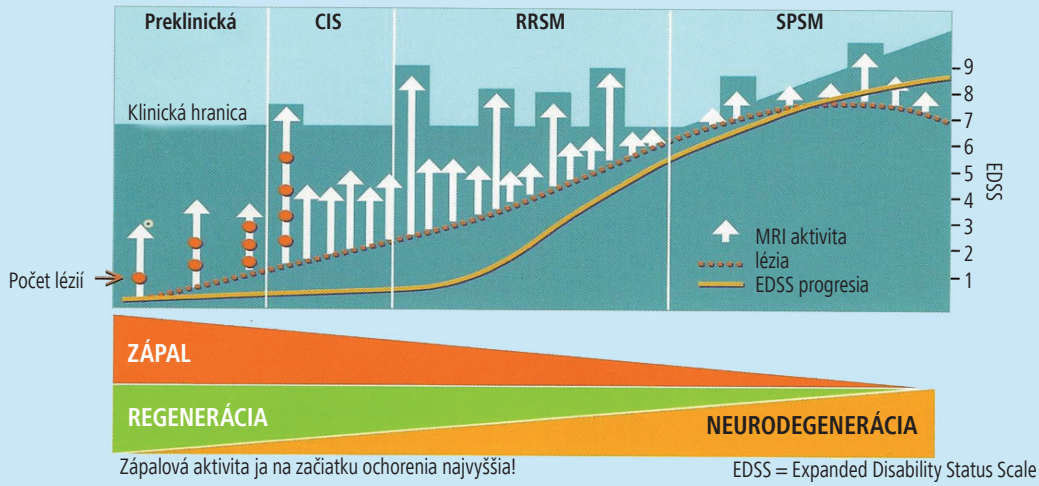


F. Lublin a kol., Neurology 1996; 46: 907 - 911

obstipácia). Podľa klinickej manifestácie sa rozlišuje niekoľko foriem ochorenia.

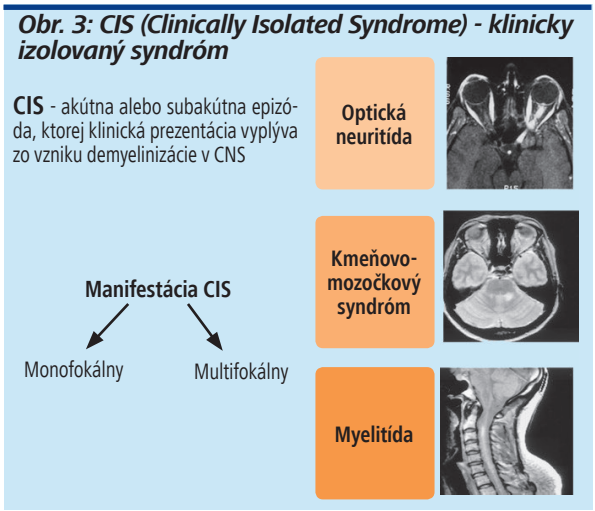
Klinicky izolovaný syndróm (CIS – Clinically Isolated Syndrome) je prvý atak, prvá demyelinizačná príhoda v CNS. Neskôr ochorenie pokračuje v typických prípadoch ako relapsy zhoršenia a obdobia stabilizácie alebo zlepšenia – **relaps-remitujúca SM (RRSM).** Po niekoľkých rokoch RRSM môže, ale nemusí prejsť do **sekundárne progresívnej SM (SPSM)**, u ktorej neurologický deficit progresívne narastá a efektívnu terapiu nemáme k dispozícii. Asi 10 % pacientov má primárne progresívnu SM (PPSM), pri ktorej je súčasná terapia veľmi obmedzená **(obr. 1).** Ak by sme pacienta neliečili, relapsov ubúda a vyhasínajú zápalové procesy, pridávajú sa nezvratné degeneratívne procesy,narastá atrofizácia mozgu, kognitívny deficit a disabilita **(obr. 2).** Na stanovenie celkového funkčného zneschopnenia chorobou sa používa **modifikovaná EDSS stupnica** (Expanded Disability Status Scale) podľa Kurtzkeho, ktorá hodnotí tieto funkčné systémy: zrak, mozgový kmeň, motorika, citlivosť, mozoček, sfinktery, iné (únava, kognícia, depresia, úzkosť), schopnosť chôdze (vzdialenosť, s/bez opory...). Počet bodov 0 znamená žiadne postihnutie, počet bodov 10 znamená smrť v dôsledku SM. EDSS stupnica sa používa pri klinických skúšaniach nových liekov, na posudzovanie zneschopnenia pacientov pre SM a na hodnotenie dynamiky ochorenia v priebehu liečby. CIS je akútna alebo subakútna epizóda, ktorej klinická prezentácia vyplýva zo vzniku demyelinizácie

Obr. 2: Priebeh SM



KME_merck_radio.indd 4 6. 6. 2019 9:16:42

Obr. 3: CIS (Clinically Isolated Syndrome) - klinicky izolovaný syndróm



v CNS. Najčastejšie ide o optickú neuritídu, kmeňovo-mozočkový syndróm, alebo myelitídu **(obr. 3).**

Aké sú prognostické faktory priebehu SM? Priaznivé prognostické faktory sú nasledovné: mladý vek, ženské pohlavie, monofokálny začiatok, izolované symptómy v úvode SM (senzitívne, optická neuritída), plná úprava z ataku, dlhý interval medzi 2 atakmi, žiadna disabilita po 5 rokoch ochorenia, normálne MRI ev. malý počet lézií, žiadna Gd+ lézia, infratentoriálne lézia, miechová lézia, žiadna bazálna atrofia mozgu, biomarkery – negatívne oligoklonálne pásy, normálna hladina ľahkých reťazcov neurofilamentov v likvore, dostatočná hladina vitamínu D3. **Zlé prognostické faktory sú:** vyšší vek, mužské pohlavie, multifokálny začiatok, postihnutie eferentných dráh (motorické, cerebellum, sfinkterové), neúplná úprava z ataku, vysoký počet relapsov v prvých 2 rokoch, prítomná disabilita po 5 rokoch ochorenia, abnormálne MRI ev. veľký počet lézií, Gd+ lézia, infratentoriálna lézia, miechová lézia, mozgová atrofia v úvode, biomarkery – pozitívne oligoklonálne pásy, vysoká hladina ľahkých reťazcov neurofilamentového proteínu v likvore, nízka hladina vitamínu D_3.

V súčasnosti na diagnostiku SM používame **McDonaldove diagnostické kritériá SM 2017.** Diagnostika SM sa opiera o dôkaz príznakov a symptómov vysvetliteľných léziami v bielej hmote CNS a dôkaz diseminácie v priestore (DIS – dissemination in space; 2 a viac typických oblastí CNS) a čase (DIT – dissemination in time; pokračujúca aktivita ochorenia v čase) pri vylúčení iných príčin klinických symptómov a príznakov. Pri diagnostike SM sa teda opierame o: ● **klinické vyšetrenie** – symptómy a určenie klinickej formy (CIS/RRSM, SPSM, PPSM), stanovenie stupňa zneschopnenia (EDSS), vyšetrenie kognitívnych funkcií (SDMT, BICAM); ● **pomocné vyšetrovacie metódy** – MR mozgu a miechy, likvor, evokované potenciály, optická koherentná tomografia (OCT). **Diseminácia v priestore (DIS)** znamená viac ako 1 T2 lézia v najmenej 2 zo 4 oblastí CNS (periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne, spinálne). **Diseminácia v čase (DIT)** znamená: ● nová T2 lézia alebo Gd+ lézia na opakovanom skene MRI v porovnaní s prvým MRI, bez ohľadu na čas prvého MRI alebo ● simultánna prítomnosť Gd+ a Gd- lézií alebo ● v likvore nález oligoklonálnych pásov/intratekálnej syntézy IgG. Je mnoho non-SM ochorení s demyelinizačnými zmenami mozgu imitujúcimi SM, na ktoré je potrebné myslieť predtým, než stanovíme diagnózu SM. Ide o cievne ochorenia (kardiovaskulárne ochorenia s cerebrálnou diseminiáciou, trombocytopenická purpura, vaskulitída CNS), mitochondriálne encefalopatie, Leberova hereditárna optická neuropatia, poliekové, toxometabolické, poradiačné encefalopatie, autoimunitné zápaly CNS (akútna diseminovaná encefalomyelitida, neuromyelitis optica), neuroinfekcie (progresívna multifokálna leukoencefalopatia – PML, mykoplazmatická encefalopatia, neuroborelióza, HIV, HTLV-1 infekcia), deficit vitamínu B_{12} a folátu, systémové ochorenia (Behçetova choroba, sarkoidóza, Sjögrenov syndróm, systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, celiakia, hepatitída B), paraneoplastické syndrómy, tumory mozgu alebo miechy, lymfóm CNS, artériovenózna malformácia, kavernózny hemangióm, cervikálna spondylóza a cervikálna myelopatia, familiárna spastická paraplégia, leukodystrofie so začiatkom v dospelom veku, migréna, syringomyélia, porfýria, spinocerebelárne degenerácie (spinocerebelárna ataxia), cerebrálna autozómovo dominantná arteriopatia so subkortikálnymi infarktmi a s leukoencefalopatiou (CADASIL), Fabryho choroba, tyreopatie, hematologické ochorenia (trombofílie, monoklonálne gamapatie, antifosfolipidový syndróm), poúrazové demyelinizácie.

V liečbe SM máme na Slovensku dostupnú najmodernejšiu liečbu plne hradenú zdravotnými poisťovňami (ZP). Včasná liečba znamená lepšiu prognózu oddialenia progresie a trvalej disability. **Farmakologická liečba sa delí na:** ● kauzálna – liečba modifikujúca ochorenie (DMT – Disease Modifying Treatment), ktorá zastavuje resp. spomaľuje progresiu choroby útlmom aktivity choroby; ● symptomatická – ovplyvnenie symptómov depresie, úzkosti, porúch močenia, spasticity, neuropatických bolestí. Extrémne dôležitá je **fyzioterapia a psychoterapia**. DMT

Diseminácia v priestore znamená viac ako 1 T2 léziu v najmenej 2 zo 4 oblastí CNS

KME_merck_radio.indd 5 6. 6. 2019 9:16:44

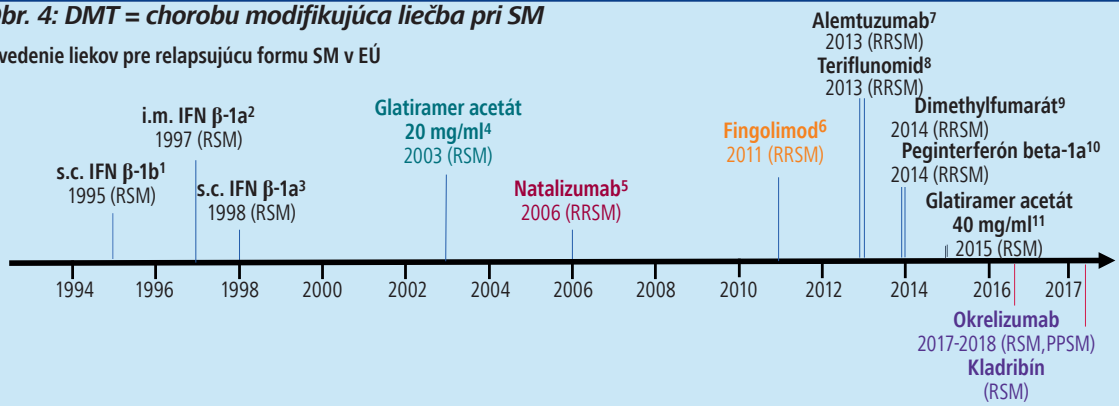
je na Slovensku sústredená do 13 centier pre diagnostiku a liečbu SM (UN Bratislava Kramáre, Ružinov, Staré mesto, Nemocnica Sv. Michala v Bratislave, NÚDCH, FN Trnava, FN Nitra, FN Trenčín, UN Martin, FN Banská Bystrica, UVN Ružomberok, UN Košice, FN Prešov). K januáru 2019 bolo na Slovensku evidovaných 4182 pacientov na DMT. Okrem týchto pacientov sú v centrách dispenzarizovaní aj pacienti, ktorí nespĺňajú kritériá na DMT. Títo pacienti sú sledovaní, príp. sa zúčastňujú klinických skúšaní iných liečiv.

Cieľom farmakologickej kauzálnej liečby je zastaviť aktivitu a progresiu SM (optimálny stav NEDA). Zastavenie aktivity a progresie SM znamená, že pacient nemá ďalšie ataky, nemá nové ložiská v CNS na MRI, ktorá sa u pacienta robí najmenej raz ročne, a nemá progresiu funkčnej neschopnosti (EDSS). Prehľad zavedenej DMT pri relapsujúcej SM ilustruje obr. 4. DMT sa podľa mechanizmu účinku delí na 3 skupiny: ● imunomodulátory; ● antimigračné látky blokujúce transport/pohyb imunitných buniek; ● lieky spôsobujúce imunodepléciu **(tab.).** Nežiaduce a vedľajšie prejavy DMT môžu byť nasledovné: pokles počtu krviniek (neutropénia, lymfopénia, trombocytopénia, anémia), hepatopatia, vypadávanie vlasov, tyreopatia, hepatitída, epileptické záchvaty, tromboembólie, zvýšená tvorba autoprotilátok až vznik autoimunitných chorôb, teratogenicita, vyšší výskyt infekcií, nefropatia, PML, flu-like syndróm, lokálne kožné lézie pri injekčnej subkutánnej liečbe, makulárna degenerácia sietnice, arytmie, a pod. .

Cieľom farmakologickej kauzálnej liečby je zastaviť aktivitu a progresiu SM

Na Slovensku sa úspešne darí implementovať všetky nové postupy v diagnostike a liečbe SM. **Indikačné obmedzenia liekov DMT sú každý štvrťrok aktualizované vo Vestníku MZ SR.** Akceptované sú medzinárodné McDonaldove diagnostické kritériá SM z roku 2017. Pri každom podozrení na SM sa vyšetruje likvor. Na základe spolupráce Slovenskej neurologickej spoločnosti (SNeS) so Slovenskou rádiologickou spoločnosťou (SRS) bol vypracovaný štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis pre pacientov s SM (v súčasnosti sa pracuje na 2. verzii). Počas liečby DMT je pacient pravidelne monitorovaný. **Parametre účinnosti liečby** (NEDA – No Evidence of Disease Activity) sa u pacientov vyhodnocujú každý rok u daného lieku a zahŕňajú okrem skóre **EDSS, relapsov a j nálezy na MRI vyšetrení.** Liečba je účinná, ak absentujú nové alebo zväčšené T2 lézie alebo Gd+ lézie na MRI. Liečba je suboptimálna, ak je progresia alebo aktivita na MRI. Raz ročne neurológ pre ZP vystavuje Žiadosť/Protokol o liečbe a ďalšia liečba podlieha schváleniu revízneho lekára. Monitorovanie SM pacienta na DMT zahŕňa pri pravidelných kontrolách

Obr. 4: DMT = chorobu modifikujúca liečba pri SM



EÚ = Európska únia; IFN = interferón; i.m. = intramuskulárne; RMS = relapsujúca forma SM; RRSM = relaps-remitujúca SM; s.c. = subkutánne; Súhrn charakteristických vlastností lieku = SPC. 1. Betaferon® (IFNβ-1b), SPC, august 2016; 2. Avonex® (IFNβ-1a IM), SPC, august 2016; 3. Rebif® (IFNβ-1a SC), SPC, august 2015; 4. Copaxone® 20 mg/ml (glatiramer acetát) UK, SPC, marec 2016;5. Tysabri® (natalizumab), SPC, máj 2016; 6. Gilenya® (fingolimod), SPC, marec 2016; 7. Lemtrada® (alemtuzumab), SPC, marec 2014; 8. Aubagio® (teriflunomid), SPC, január 2016;9. Tecfidera® (dimetylfumarát), SPC, august 2016; 10. Plegridy® (peginterferón β-1a), SPC, august 2016; 11. Copaxone® 40 mg/ml (glatiramer acetát), UK, SPC. január 2015; 12. Zinbryta® (daklizumab), SPC, júl 2016.

Tab.: Mechanizmus a trvanie účinku DMT na imunitný systém

Mechanizmus účinku	Krátkodobé efekty (dni až týždne)	Strednodobé efekty (týždne až mesiace)	Dlhodobé účinky (mesiace až roky)
Imunomodulátory	Dimetylfumarát Glatiramer acetát Interferón β Teriflunomid		Teriflunomid
Anti-migračné – látky blokujúce transport/ pohyb imunitných buniek		Fingolimod Natalizumab	
Spôsobujúce imunodepléciu			Alemtuzumab Okrelizumab Kladribín

G. Pardo a kol., J Neurol 2017; 264: 2351 - 2374. A. J. Coles a kol. Lancet. 2012; G. Giovannoni a kol., NEJM 2010; H. L. Weiner a kol., Neurology 1993. J. H. Noseworthy a kol., Lancet 1991. S. L. Hauser a kol., NEJM 2017; K. P. Johnson a kol., Neurology 1995. B. C. Kieseier a kol., Mult Scler 2015. P. O'Connor a kol., NEJM 2012. J. A. Cohen a kol., NEJM 2010. P. O'Connor a kol., NEJM 2011. L. Kappos a kol., NEJM 2015. H. P. Chris, NEJM2011

KME_merck_radio.indd 6 6. 6. 2019 9:16:44

MRI vyšetrenie mozgu/miechy s popisom nových/zväčšených lézií, Gd+ lézií. V prípade liečby monoklonovými protilátkami sa v rámci prevencie PML u indikovaných pacientov robí skrátený MRI protokol každé 3-4 mesiace. Doc. Szilasiová na záver zdôraznila **význam spolupráce neurológa s rádiológom. Rádiológ je člen tímu, ktorý rozhoduje o ďalšej liečbe pacienta so SM.**

SM – Štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis, verzia 2 2019

MUDr. Daňová

Ako uviedla MUDr. Monika Daňová, PhD. (Pro Magnet, s. r. o., pracovisko Prešov), MR vyšetrenie u SM pacientov má dôležité miesto a rastúci význam pri stanovení včasnej a presnej diagnózy, prognóze priebehu ochorenia (pri rozhodovaní o iniciálnej liečbe), monitorovaní liečby a skorej detekcii nežiaducich účinkov, najmä pri farmakovigilancii natalizumabu. Poserove kritériá zaviedli pojem klinicky definitívna SM. Patyho kritériá a Barkhofove kritériá zahrnuli do diagnostického procesu už aj MRI. Oficiálne bolo MRI zahrnuté do diagnostického procesu až McDonaldovými kritériami v roku 2001. Vo februári 2014 bolo Výborom SRS schválené Odporúčanie SM – Štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis. Dôvodom bola 3. revízia McDonaldových kritérií pre diagnostiku SM v roku 2010, ktorá urýchlila diagnostiku klinicky definitívnej formy SM a umožnila tak skorú liečbu. Na základe ďalšej revízie McDonaldových kritérií v roku 2017, NEDA4 (ktoré zahŕňa už aj hodnotenie atrofie mozgu) a možnosti farmakovigilancie pomocou MRI, sa pripravuje 2. verzia štandardizovaného MR protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu, na ktorej spolupracujú SRS a SNeS.

Revidované McDonaldove kritériá z roku 2017 sú pre pacientov s CIS, u ktorých sa vyžaduje potvrdenie diseminácie lézií v priestore (DIS) a čase (DIT) a vylúčenie iných ochorení, ktoré napodobňujú SM. Zmenou oproti McDonaldovým kritériám z roku 2010 je, že jedna z pôvodných štyroch lokalít, konkrétne juxtakortikálna, bola doplnená kortikálnou lokalitou. Ďalšími zmenami sú:

Pohľad na účastníkov podujatia

- do celkového počtu lézií sa rátajú aj symptomatické lézie;
- prítomnosť špecifických oligoklonálnych pásov **(tab. 1).**

Identické kritériá pre potvrdenie DIS sa odporúčajú pre PPSM a RRSM na začiatku ochorenia. Okrem jednoročnej progresie ochorenia (retrospektívne/prospektívne) nezávisle od klinických relapsov platia najmenej 2 z týchto 3 kritérií: ● ≥ 1 T2 lézia (asymptomatická/symptomatická) v najmenej 2 z 3 typických oblastí CNS pre SM (periventrikulárne, juxtakortikálne/kortikálne, infratentoriálne); ● ≥ 2 T2 lézie intramedulárne; **3.** prítomné špecifické oligoklonálne pásy v likvore **(tab. 2).**

V roku 2018 boli modifikované diagnostické kritériá pre **rádiologicky izolovaný syndróm** (RIS – Radiologically Isolated Syndrome). Inklúznym kritériom je splnená podmienka DIS (≥ 1 T2 lézia v najmenej 2 z nasledujúcich

Tab. 2: Revidované McDonaldove kritériá z roku 2017, primárne progresívna forma

PPSM	Jednoročná progresia ochorenia (retrospektívne/prospektívne) nezávisle od klinických relapsov a platí najmenej 2 z 3	● ≥ 1 T2 lézia (asymptomatická/symptomatická) v najmenej 2 z 3 typických oblasti CNS pre SM (periventrikulárne, juxtakortikálne/kortikálne,infratentoriálne) ● ≥ 2 T2 ložísk intramedulárne ● Prítomné špecifické oligoklonálne pásy v likvore

Identické kritériá na potvrdenie DIS sa odporúčajú pre PPSM a RRSM na začiatku ochorenia

A.. J. Thomson a kol., Diagnosis of multiple sclerosis:2017 revisions of the McDonald criteria.www.thelancet.com/neurology vol. 17, February 2018, 162 - 173

Tab. 1: Revidované McDonaldove kritériá z roku 2017 pre diseminácu v priestore a čase na MR

McDonald 2010		McDonald 2017	
DIS	≥ 1 T2 lézia v najmenej v 2 zo 4 charakteristických lokalizácií CNS periventrikulárne juxtakortikálne zadná jama miecha + + Ak má pacient príznaky z mozgového kmeňa alebo miechy, symptomatické lézie sa nerátajú do celkového počtu	**DIS**	≥ 1 T2 lézia (asymptomatická/symptomatická) v najmenej 2 zo 4 typických oblasti CNS pre SM periventrikulárne **juxtakortikálne/kortikálne** zadná jama miecha **do celkového počtu rátame aj symptomatické lézie**
DIT	1) simultánna prítomnosť asymptomatických Gd+ a Gd- lézií v akomkoľvek čase 2) Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MR bez ohľadu na časový odstup od prvej MR	**DIT**	1) simultánna prítomnosť asymptomatického/symptomatického ložiska (ložísk) enhancujúceho po podaní k. l. a neenhancujúceho v akomkoľvek čase 2) Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MR bez ohľadu na časový odstup od prvej MR

A.. J. Thomson a kol., Diagnosis of multiple sclerosis:2017 revisions of the McDonald criteria.www.thelancet.com/neurology vol. 17, February 2018, 162 - 173

KME_merck_radio.indd 7 6. 6. 2019 9:16:45

oblastí: periventrikulárne, kortiko-juxtakortikálne, intramedulárne, infratentoriálne). Exklúznymi kritériami sú: ● klinický dôkaz neurologickej dysfunkcie podozrivej z SM na základe anamnézy a/alebo objektívnych neurologických príznakov; ● MR abnormality, ktoré sú vysvetlené iným ochorením (veku primerané zmeny bielej hmoty, vaskulárne abnormality, lézie pri pôsobení toxínov). Klinik/hodnotiaci rádiológ musí zohľadniť možnosť prítomných periventrikulárnych lézií u starších pacientov alebo u ľudí s vaskulárnymi rizikovými faktormi. Pri SM dochádza k nezvratnému neurologickému poškodeniu, ktoré je spôsobené: ● zápalom s charakteristickými léziami vo FLAIR, T2/T1 Gd+; ● neurodegeneratívnym procesom s abnormálnou mozgovou atrofiou. Mozgová atrofia je dôležitým a hodnotným parametrom pri monitorovaní liečby SM v rôznych štádiách.

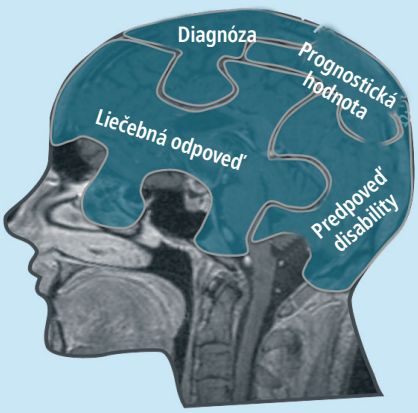
V súvislosti s 2. verziou štandardizovaného MR protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu **sa indikujúcim neurológom odporúča uvádzať na žiadanke na MR vyšetrenie nasledovné údaje**: ● užšia (klinická) otázka sa týka toho, či ide o CIS alebo klinicky potvrdenú SM, či ide o bazálne MR vyšetrenie pred liečbou DMT alebo MR vyšetrenie pred zmenou DMT, či ide o monitorovanie DMT; ● relevantné klinické údaje – anamnéza, klinické vyšetrenia; ● súčasná DMT; ● JCV status (ak je pacient liečený natalizumabom); ● predchádzajúce MR vyšetrenie – kde a kedy? **Nová verzia štandardizovaného MR protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu bude obsahovať:** ● diagnostický a prognostický protokol; ● monitorovací protokol; ● bezpečnostný protokol, ktorý sa bude týkať detekcie PML a najmä farmakovigilancie natalizumabu **(obr.).**

Úlohou diagnostického protokolu je skorá diagnostika. U pacientov s CIS ide o potvrdenie splnenia McDonaldových kritérií 2010/2017, čiže DIS a DIT, a vylúčenie iných ochorení v rámci diferenciálnej diagnostiky. Diagnostický

protokol odporúča pre diagnostiku SM použiť prístroj 3T s možnosťou 3D sekvencií. Použitý diagnostický protokol by mal byť východiskovým pre volumetriu, ktorá sa ďalej používa v monitorovacom protokole. Použitie 3D sekvencií do určitej miery zotiera rozdiel medzi diagnostickým a monitorovacím protokolom. **Základné sekvencie obsahujú:** ● sagitálne 2D/3D FLAIR s MPR axiálne 1 mm a 3 mm rovnobežne s dolnými okrajmi corpus callosum; ● axiálne T2 2D/3D – 3 mm; ● axiálne natívne/postkontrastné 3D T1. **Doplňujúce sekvencie sú:** ● sagitálne 3D DIR s MPR axiálne 1 mm a 3 mm rovnobežne s dolnými okrajmi corpus callosum; ● SWI; ● DWI; ● FLAIR* (fúzia FLAIR a SWI). **2D/3D sagital FLAIR** je ideálna sekvencia na hodnotenie **lokalít lézií** (corpus callosum, periventrikulárne, juxtakortikálne). Je ekvivalentná a dokonca senzitívnejšia na hodnotenie lézií v zadnej jame ako T2 Vo. Má prognostický význam pri posúdení **atypického plaku** s centrálnym hypo vo FLAIR, z ktorého sa vyvíja black hole. Po 10 minútach od podania kontrastnej látky možno hodnotiť **leptomeningeálny enhancement,** ktorý je až v 50 % spojený s progresiou kortikálnej atrofie za 5 rokov a vyskytuje sa viac pri PPSM. **T1:** Na hodnotenie **black holes** je vhodnejšia 2D SE TI/MPRAGE sekvencia, keďže všetky hypersignálne lézie v T2 Vo sú hyposignálne v 3D T1 GE sekvenciách. Black holes sa delia na tranzientné a chronické. Tranzientné black holes sú korelátom edému, vymiznú po remyelinizácii, po 6 – 12 mesiacoch sa nezobrazia. Pri chronických black holes ide o stratu axónov, čiže zostávajú. Objem týchto black holes lepšie koreluje s klinickým postihnutím ako T2 lesion load. **T1 + Gd:** Postkontrastné sekvencie sú dôležité z hľadiska hodnotenia CIS. **Podanie kontrastnej látky je nevyhnutné na potvrdenie DIS a DIT už pri prvom vyšetrení pacienta s CIS,** čo má význam z hľadiska včasnej liečby. Enhancement pretrváva 2 – 12 týždňov, zriedkavo viac (aktivita ochorenia = porušená hematoencefalická bariéra). Pri SPSM je hematoencefalická bariéra uzavretá, preto je enhancement neprítomný. **Sýtiaca sa lézia je akceptovaný biomarker zápalovej aktivity.** V niektorých krajinách sa zvažuje podanie kontrastnej látky a v monitorovacom protokole sa podanie kontrastnej látky nahrádza volumetriou, počítaním T2 lézií alebo koregistrovanou fúziou. **Longitudinálna koregistrovaná fúzia** zobrazuje

Obr.: Protokoly

A. Diagnostický a prognostický protokol
B. Monitorovací protokol
C. Bezpečnostný protokol
- detekcia PML u vysokorizikových pacientov
- farmakovigilancia natalizumabu



Mozgová atrofia je dôležitým a hodnotným parametrom pri monitorovaní liečby SM

KME_merck_radio.indd 8 6. 6. 2019 9:16:46

zmeny intenzít medzi starším a novším vyšetrením. Snímky staršieho a novšieho vyšetrenia sú zlúčené do jedného obrazu pomocou subtrakcie. Vo výslednom obraze sú farebne odlíšené oblasti, kde došlo k nárastu alebo poklesu intenzity. Doplňujúca sekvencia **3D DIR** sekvencia hodnotí fokálne kortikálne lézie, ktoré sa delia na leukokortikálne, intrakortikáne a subpiálne. **Subpiálne lézie sú typické pre PPSM** (pri RRSM sú zriedkavé). Subpiálne lézie možno použiť v diferenciálnej diagnostike SM vs migréna, ale aj optická neuromyelitída. **SWI** sekvencie sú vysoko senzitívne na detekciu prítomnosti depozitov železa v SM léziách a malej centrálnej vény. Malá centrálna véna je takmer patognomická pri SM léziách. SWI sekvencie sa musia sa robiť v 2 rovinách. V jednej rovine je hyposignálna cieva lemovaná hypersignálom a v druhej rovine sa musí potvrdiť jej pozdĺžny priebeh. Tieto sekvencie je možné použiť v diferenciálnej diagnostike SM vs spektrum porúch pri optickej neuromyelitíde, Susacov syndróm.

Požiadavkou na **monitorovací protokol** je, aby mohla byť urobená **automatická volumetria** na meranie atrofie celkového objemu mozgu/regionálnej atrofie, objemu ložísk a na vyhodnotenie prítomnosti aktívnych ložísk (nových/zväčšených). V novom štandardizovanom popise MR vyšetrenia pre SM bude **pridaná juxtakortikálna/kortikálna lokalita lézie**. Dôležité bude **hodnotenie stupňa atrofie mozgu** (bez atrofie, nízky, stredný alebo ťažký stupeň atrofie). Jednou z možností na hodnotenie atrofie mozgu je MSmetrix. Graf zdravej populácie ukazuje rozsah normálneho celkového objemu mozgu a sivej hmoty u zdravého jedinca vzhľadom k veku a pohlaviu. **MSmetrix** umožňuje vidieť farebnú segmentáciu lézií, zmenu objemu v porovnaní s predchádzajúcim MRI, objem FLAIR lézií, objem lézií v čase a ich zmenu pre každú lokalitu.

Bezpečnostný protokol sa využíva u pacientov s vysokým rizikom vzniku PML. Ide o pacientov s pozitívnymi JCV protilátkami, ktorí sú liečení natalizumabom viac ako 2 roky. Krátke MR vyšetrenie sa robí každé 3 mesiace za účelom včasnej detekcie PML (subklinickej). A keďže PML sa postkontrastne sýti aj niekoľko mesiacov po ukončení liečby, monitorovanie pokračuje aspoň 6 mesiacov po ukončení liečby. **Základné sekvencie sú:** ● sagitálne/axiálne 2D/3D FLAIR; ● axiálne T2 2D/3D; ● axiálne DWI. **Doplňujúce sekvencie:** ● T1 + Gd axiálne 2D/3D (menej ako 50 % lézií pri ML sa postkontrastne sýti); ● SWI. V závere nového štandardizovaného popisu MR vyšetrenia pre monitorovanie pacientov liečených pre SM s rizikom výskytu PML (bezpečnostný) rádiológ popíše, či ide o nové lézie s MR nálezom podporujúcim obraz PML, vysoko podozrivým z obrazu PML, možnej PML, alebo že nejde o PML lézie, alebo ide o lézie odpovedajúce IRIS, alebo ide o nové lézie s charakteristikou SM.

Na záver MUDr. Daňová zhrnula, že nová verzia štandardizovaného MR protokolu vyšetrenia a štandardizovaného popisu bude obsahovať **diagnostický protokol,** ktorý sa robí u pacientov s CIS na potvrdenie DIS a DIT a vylúčenie iných ochorení s cieľom presnej diagnostiky v čo najkratšom čase. **Monitorovací protokol** sleduje zápalovú aktivitu aj neurodegeneráciu. Ich progresia pri MRI spolu s relapsami a progresiou neurologického deficitu je ukazovateľom suboptimálnej odpovede na liečbu. Optimálnych respondérov je 30 – 40 % a skorá zmena/eskalácia liečbu je rozhodujúca. **Bezpečnostný protokol** má význam pri skorej MR diagnostike PML v subklinickej fáze, čo má význam pre včasnú terapeutickú intervenciu. Pre potreby klinika pri jeho terapeutickom rozhodovaní je nutné štandardizované MR vyšetrenie (rovnaký MR prístroj, cievka, uloženie pacienta – rovnaná orientácia, angulácia, rovnaké parametre sekvencií) a štandardizovaný popis. Základom úspechu je komunikácia medzi rádiológom a klinikom v rámci multidisciplinárnej spolupráce a prístupu k pacientovi s SM. **Sclerosis multiplex – štandardizovaný MR protokol vyšetrenia a štandardizovaný popis, verzia 2 2019 je spoločným odporúčaním SRS a SNeS.**

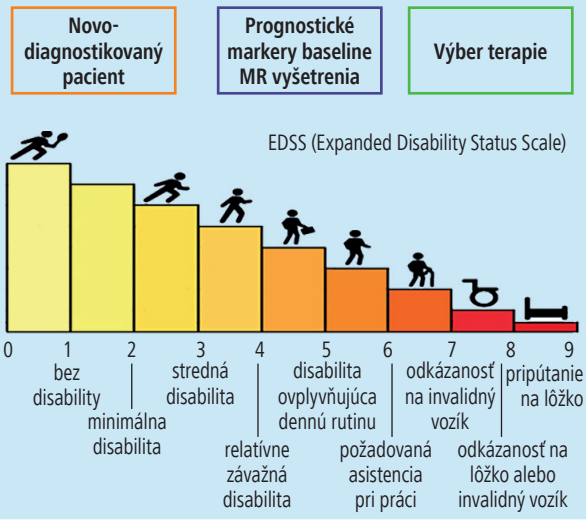
Prognostická hodnota MR vyšetrenia pri SM

MUDr. Hrubá

MUDr. Terézia Hrubá (Oddelenie rádiologie, FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica) sa venovala téme prognostickej hodnoty MR vyšetrenia pri SM. V roku 2015 bol publikovaný konsenzus európskych spoločností MR – **MAGNIMS** (Magnetic Resonance Imaging in MS), ktorý sa skladá z dvoch častí. Prvá časť pojednáva o úlohe MR v rámci diagnostiky, najmä diferenciálnej diagnostiky, a tiež podáva návrhy na zlepšenie diagnostických kritérií, ktoré boli zapracované do 4. revízie McDonaldových kritérií v decembri 2017. Druhá časť hovorí o novej úlohe MR, ktorá siaha za hranice diagnostického procesu. Rozoznáva úlohu MR dát pri stanovení prognózy ochorenia a tiež pri rozhodovaní o liečbe. MR ako hlavná zobrazovacia metóda má svoju úlohu v terapeutickom algoritme **(obr. 1).** V roku 2018 bol publikovaný konsenzus štúdií, ktorý rozoznáva potrebu stanovenia hodnotných prognostických biomarkerov disability pri SM. **Prognostické biomarkery disability pri SM sa rozdeľujú do 3 skupín:** ● klinické; ● imunologické; ● rádiologické. Medzi rádiologické prognostické biomarkery sa zaradzujú T2 hyperintenzívne lézie, T1 hypointenzívne lézie („black holes"), postkontrastne sa sýtiace lézie a atrofia mozgu (celková aj regionálna).

Autorka predstavila **kazuistiku** 36-ročného novodiagnostikovaného pacienta, ktorého problémy začali v decembri 2018 ako diseminovaná symptomatika. Vo februári 2019 mal 1. atak – spinálny relaps s prejavmi spastickej paraparézy s hranicou citlivosti TH4 distálne a so sfinkterový-

Obr. 1: Úloha MR v terapeutickom algoritme

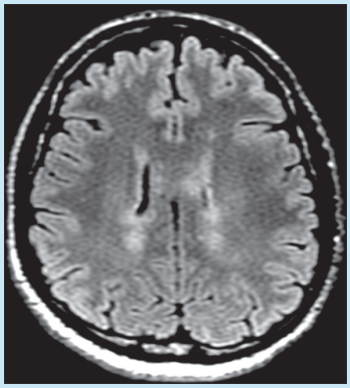


KME_merck_radio.indd 9 6. 6. 2019 9:16:47

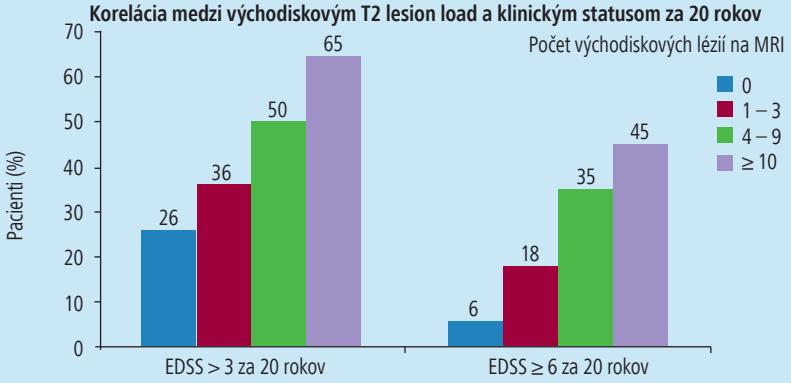
Obr. 2: Prognostické markery baseline MR vyšetrenia

T2 hyperintenzívne lézie – rozsah – lesion load

- Iniciálne štúdie - klinicko-rádiologický paradox
- Longitudinálne štúdie - ↑ počet a objem T2 hyperintenzívnych lézií asociovaný so zvýšenou disabilitou



Vysoký východiskový rozsah T2 lézií

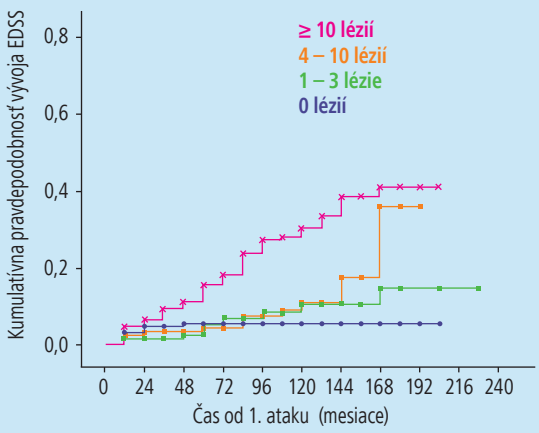


L. K. Fisniku, Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis, Brain,2008

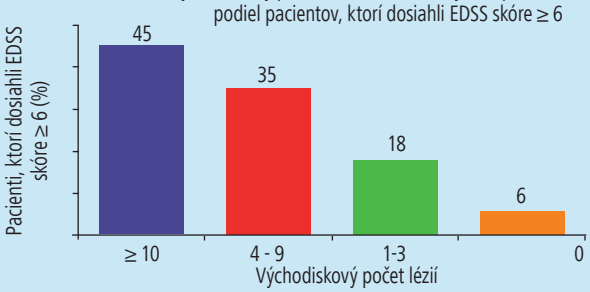
Obr. 3: Prognostické markery baseline MR vyšetrenia

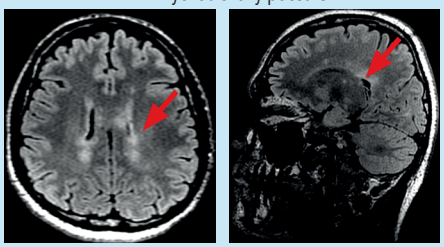
T2 hyperintenzívne lézie - počet

asociácia so stupňom postihnutia – disability podľa EDSS



Východiskový počet MRI lézií a klinický stav po 20 rokoch: podiel pacientov, ktorí dosiahli EDSS skóre ≥ 6





Počet T2 lézií ≥ 10 lézií

Brain 2015; 138; 7: 1863 – 1874, https://doi.org/10.1093/brain/awv105

mi ťažkosťami. V apríli 2019 mal 2. atak – kmeňový relaps prejavujúci sa diplopiou, vertigom a nestabilitou pri chôdzi. Pacient podstúpil klinickú diagnostiku a zobrazovaciu diagnostiku (MR mozgu, MR C a TH chrbtice a miechy). V T2 Vo a FLAIR sekvencii si všímame hyperintenzívne lézie, ktoré odrážajú široké spektrum patologických zmien, vrátane zápalu, edému, demyelinizácie, gliózy a straty axónov. Ich špecificitu pre SM zvyšujú: tvar typu Dawsonových prstov, lokalizácia v 4 typických lokalitách, v oblasti corpus callosum a U vlákien, DIS a DIT. Z hľadiska prognostickej hodnoty si všímame ich rozsah („lesion load"), počet a lokalizáciu. Iniciálne štúdie nepotvrdili koreláciu medzi rozsahom T2 hyperintenzívnych lézií a rozsahom poškodenia u pacienta s SM – tzv. klinicko-rádiologický paradox. V longitudinálnych štúdiách sa už potvrdilo, že zvýšený počet a objem T2 hyperintenzívnych lézií je asociovaný so zvýšenou disabilitou u pacienta so SM. Prezentovaný pacient má vysoký rozsah T2 hyperintenzívnych lézií. Počet T2 hyperintenzívnych lézií, najmä v prvých 5 rokoch, je asociovaný so stupňom disability podľa EDSS. Túto asociáciu potvrdilo aj ďalšie sledovanie o 14 a 20 rokov **(obr. 2).**

Zvýšený počet a objem T2 hyperintenzívnych lézií je asociovaný so zvýšenou disabilitou

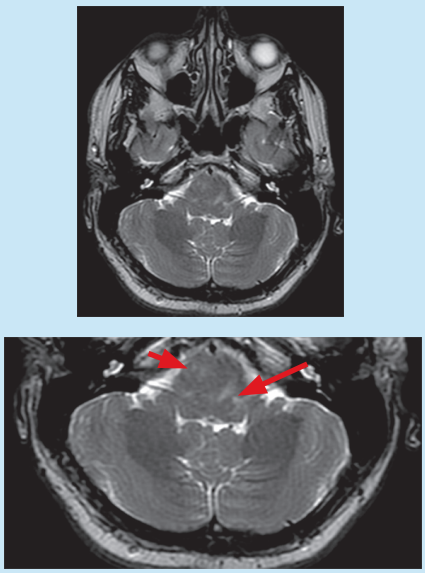
Vyšší počet T2 hyperintenzívnych lézií je asociovaný s vyšším EDSS skóre. Štúdia prof. Finisku ukázala, že pacient s CIS bez T2 hyperintenzívnych lézií na začiatku ochorenia má len minimálne riziko disability podľa EDSS. Ak má pacient počet T2 lézií 4 – 9, riziko EDSS ≥ 6 je 35 %. Pacient s počtom T2 lézií ≥ 10 má 45 % riziko EDSS ≥ 6. Prezentovaný pacient má počet T2 lézií ≥ 10 **(obr. 3).** Lokalizácia T2 hyperintenzívnych lézií je prognostický marker z hľadiska CIS. Jedna T2 lézia v cerebele zvyšuje riziko konverzie do definitívnej SM. Jedna T2 lézia v mozgovom kmeni zvyšuje nielen riziko konverzie do definitívnej SM, ale aj stupeň disability. Dve T2 lézie infratentoriálne zvyšujú prediktívnu

KME_merck_radio.indd 10 6. 6. 2019 9:16:48

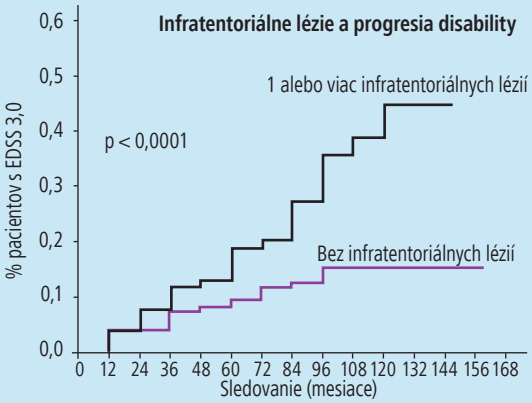
Obr. 4: Prognostické markery baseline MR vyšetrenia

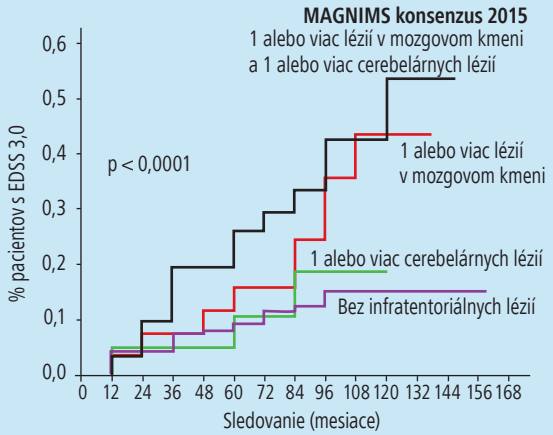
T2 hyperintenzívne lézie - lokalizácia

- **1 v cerebele** - ↑ riziko konverzie do definitívnej SM
- **1 v mozgovom kmeni** - ↑ riziko konverzie do definitívnej SM a ↑ stupeň disability
- **2 lézie infratentoriálne** - ↑ prediktívna hodnota dlhodobej disability



2 infratentoriálne lézie





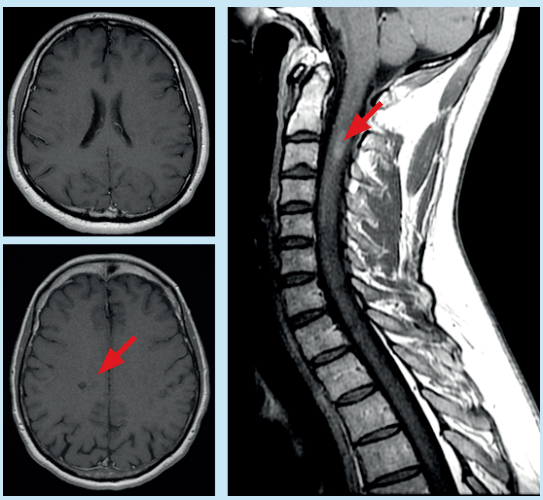
hodnotu dlhodobej disability. Prezentovaný pacient mal 2 T2 lézie lokalizované infratentoriálne **(obr. 4).**

V T1 Vo sa hodnotia hypointenzívne „black hole" lézie a postkontrastne sa sýtiace lézie **(obr. 5).** Postkontrastne sýtiaca sa lézia znamená zvýšenie vaskulárnej permeability, ktorá je znakom aktívneho zápalu (marker narušenia hematoencefalickej bariéry). Postkontrastné sýtenie je zvyčajne prechodné, trvá v priemere 2 – 3 týždne. V meta-

Obr. 5: Prognostické markery baseline MR vyšetrenia

T1 VO postkontrastne

- Postkontrastne Gd sa sýtiace lézie
- Hypointenzívne „black hole" lézie



analýze longitudinálnych štúdií sa zistilo, že prediktívna hodnota gadolíniom sa sýtiacej lézie sa počíta za relapsovú frekvenciu počas prvých 2 rokov. Tieto lézie ale nemajú korelát so zhoršujúcim sa EDSS skóre. Predpokladá sa, že táto diskrepancia je spôsobená rôznym patogenetickým mechanizmom, ktorý sa podieľa na vzniku relapsov. T1 hypointenzívna lézia indikuje oblasť nízkeho signálu v porovnaní s normálnou bielou hmotou a je bežne nazývaná **„black hole"** (čierna diera). U predstaveného pacienta tieto lézie neboli nájdené. Longitudinálna štúdia ukázala, že ak má pacient na iniciálnom MR vyšetrení minimálne jednu T1 hypontenzívnu léziu, tak tá predikuje progresiu postihnutia a dlhodobú invalidizáciu. **Pretrvávajúce T1 hypointenzívne lézie (chronické „black hole") na spin-echo sekvencii znamenajú ireverzibilnú stratu axónov.** Celková atrofia mozgu u pacientov so SM vzniká na podklade straty axónov a poškodenia myelínu. Atrofia mozgu sa na MR hodnotí na základe šírky komorového systému a šírky subarachnoidálnych priestorov. U zdravých kontrol dochádza k zmene objemu mozgu v priemere 0,2 – 0,4 % za rok, u pacientov s SM 0,5 – 1 % za rok. Celková atrofia mozgu má najsilnejšiu koreláciu s klinickou progresiou SM **(obr. 6).** U pacientov so SM prebieha aj regionálna atrofia mozgu. Ide najmä o zmenšovanie objemu a jednotlivých častí corpus callosum. Na hodnotenie atrofie corpus callosum sa používa corpus callosum index (CCI). Hodnota inde-

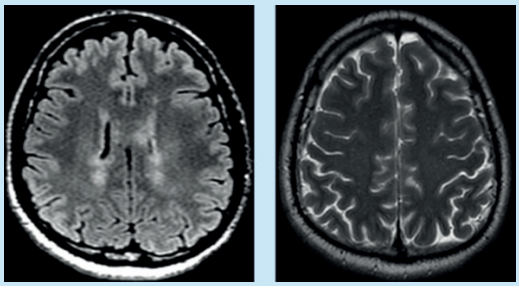
Celková atrofia mozgu u pacientov so SM vzniká na podklade straty axónov a poškodenia myelínu

KME_merck_radio.indd 11 6. 6. 2019 9:16:48

Obr.6: Prognostické markery východiskového MR vyšetrenia

Atrofia mozgu – celková

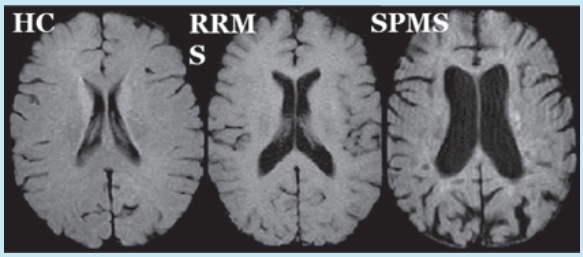
- Strata axónov a poškodenie myelínu vedú k **zníženiu objemu mozgu**
- **Najsilnejšia korelácia s klinickou progresiou**



Bez atrofie

Hodnotenie na baseline MR:

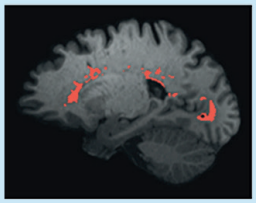
- Šírka komorového systému
- Šírka SA priestorov



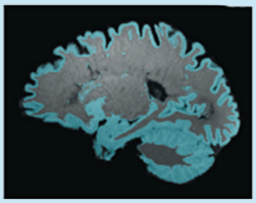
Zdravá kontrola RRSM SPSM

Zmeny objemu za 1 rok:

- ~ 0,2 - 0,4 % u zdravých kontrol
- ~ 0,5 - 1 % u pacientov s SM



lesion load

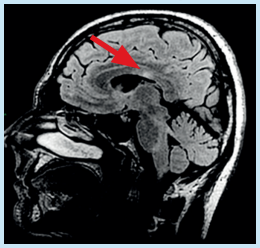


atrofia

Obr. 7: Prognostické markery baseline MR vyš.

Atrofia mozgu – regionálna – corpus callosum

- Zmenšovanie objemu a jednotlivých častí corpus callosum (CC)
- **Koreluje s celkovou atrofiou mozgu**
- **Prediktívny faktor prechodu CIS do definitívnej SM**

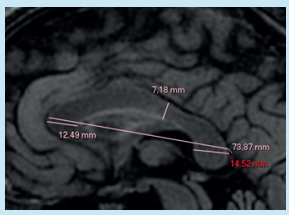


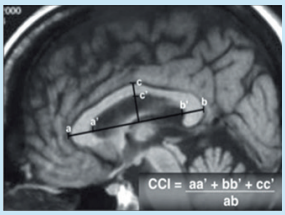
Yaldizli, The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients, 2014, Granberg, MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index., 2015

CC index:

- „najlepší" midsagitálny rez
- **Atrofia ↓ 0,34 ± 0,01**

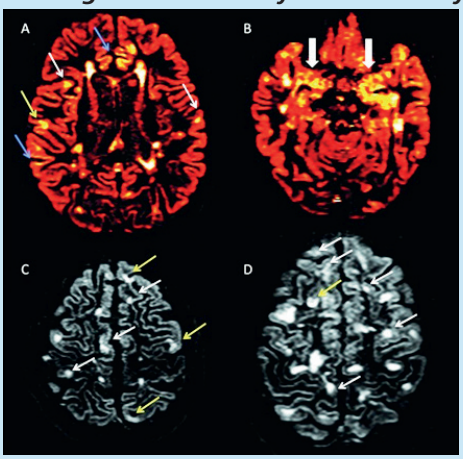
Lézia CC, CC index 0,39





Figueira, Corpus Callosum Index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. 2007

Obr. 8: Prognostické markery baseline MR vyš.



DIR = Double Inversion Recovery

Postihnutie šedej hmoty a kortikálne lézie

McDonald 2017

- Juxtakortikálne a kortikálne lézie
- Odlišný imunopatologický mechaniznus vzniku
- Problém detekcie - DIR

Korelujú a sú jedným z hlavných substrátov:

- kognitívneho deficitu
- fyzického deficitu

Calabrese, Expert Rev Neurother 2011; 11; 3: 425 – 432. Calabrese, Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. Prion, 2013

xu nižšia ako 0,34 sa považuje za atrofiu corpus callosum. Atrofia corpus callosum je prediktívny faktor prechodu CIS do definitívnej SM. Atrofia corpus callosum koreluje s celkovou atrofiou mozgu **(obr. 7).**

SM bola považovaná za ochorenie bielej hmoty, ale viaceré patologické a MR štúdie dokázali, že pacienti so SM majú aj postihnutie šedej hmoty a prítomné kortikálne lézie. Kortikálne lézie majú odlišný imunopatologický mechanizmus vzniku. Nejde o lokálne poškodenie hematoencefalickej bariéry, za relevantnú sa považuje najmä reaktivácia buniek mikroglie. Kortikálne lézie sa vyskytujú už v počiatočných štádiách ochorenia. Dokázalo sa, že kortikálne lézie progredujú rýchlejšie než samotné poškodenie bielej hmoty. Kortikálne lézie významne korelujú s kognitívnym, ale aj fyzickým deficitom. Problémom je detekcia týchto lézií na štandardne vykonávanom MR vyšetrení. Na T1 a T2 sekvenciách sú tieto lézie takmer nezistiteľné. FLAIR sekvencie sú schopné detekovať tzv. leukokortikálne lézie. Signifikantne väčšie množstvo kortikálnych lézií je možné detekovať na DIR sekvenciách (o 152 % viac ako vo FLAIR sekvencii) – **obr. 8.** Údaje z veľkej vzorky SM pacientov ukazujú, že **atrofia šedej hmoty** sa rozširuje postupne na viaceré oblasti mozgu. Postupnosť atrofie je pomerne konzistentná pri jednotlivých fenotypoch SM. **Šírenie atrofie šedej hmoty je spojené s trvaním ochorenia a s akumuláciou postihnutia v čase pri RRSM.** Prezentovaný pacient má viaceré nepriaznivé prognostické markery pri iniciálnom MR vyšetrení – vysoký T2 lesion load,

KME_merck_radio.indd 12 6. 6. 2019 9:16:49

počet T2 lézií ≥ 10, 2 infratentoriálne lézie, viaceré lézie v mieche. Dostupnými metódami nebola zistená atrofia mozgu (CCI 0,39). Cieľom liečby je znížiť výskyt relapsov a znížiť progresiu disability. Pacient bol preto nastavený na 2. líniu DMT, indukčná liečba monoklonovou protilátkou anti-CD20 a anti-CD52.

MR sa v posledných rokoch stala významným nástrojom na diagnostiku a monitorovanie pacientov so SM. MR je užitočná na definovanie prognostických rizikových faktorov u pacientov na začiatku ochorenia, čo umožňuje optimalizovať voľbu liečby. Do budúcnosti je potrebné identifikovať nové MR markery neuroinfekcie a neuroprotekcie, najmä v kontexte patológie šedej hmoty (kortex a hlboké štruktúry šedej hmoty), remyelinizácie a neuronálnej regenerácie. Je potrebná ďalšia generácia MR prístrojov, vrátane nových pulzných sekvencií a vylepšeného hardvéru, ako sú nové cievky, multitransmitové techniky a extrémne vysoké intenzity magnetického poľa (3T, 7T), konštatovala na záver MUDr. Hrubá.

Záverečné slová, zhrnutie

MUDr. Belan

V záverečných poznámkach MUDr. Víťazoslav Belan, PhD. (Dr. MAGNET s.r.o., pracovisko Kramáre Bratislava) zhrnul, že úloha MR sa za posledných 20 rokov dramaticky zmenila. Dnes má MR významné a rastúce miesto v diagnostike SM, prognóze, posúdení liečby a skorej detekcii nežiaducich účinkov DMT (detekcia PML). Podľa údajov komerčných poisťovní je SM na 4. mieste v počte nových prípadov závažných chorôb v SR. Pred ňou sú rakovina, cievna mozgová príhoda a srdcový infarkt. MR dokáže zobraziť oba procesy, ktoré prebiehajú pri SM – ložiskové aj difúzne. Kedysi platilo, že diagnóza SM je klinická, to znamená, že rozhodujúce slovo mal klinik. Dnes platí, že diagnóza SM je **integrácia klinického obrazu, zobrazovania (MR) a laboratórnych testov.** Princípom je dôkaz diseminácie v priestore (DIS) a čase (DIT) a vylúčenie iných neurologických ochorení, ktoré klinicky a rádiologicky napodobňujú SM. Napriek tomu, aj v najlepších svetových centrách je pri stanovení diagnózy SM chybovosť 10 – 15 %. Európske združenie **MAGNIMS** (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis) sa venuje použitiu MRI špeciálne pri SM. Vydalo **odporúčania** pre diagnostický proces a pre prognózu ochorenia a monitorovanie pacientov. Ďalším dôležitým dokumentom sú **McDonaldove kritériá 2017,** ktoré sú určené na konverziu CIS na definitívnu SM. Americké odporúčania obsahujú **odporúčania pre komunikáciu.** To znamená, že neurológ (na žiadanke) poskytne rádiológovi nasledovné informácie: užšia otázka – diagnóza, monitorovanie liečby; relevantné údaje – anamnéza, klinické vyšetrenia; súčasná DMT; JCV status (ak je pacient liečený natalizumabom); predchádzajúce MR vyšetrenie – kde a kedy. V roku 2014 bolo vydané Odporúčanie SRS: **Sclerosis multiplex – Štandardizovaný protokol MR vyšetrenia a štandardizovaný popis.** V súčasnosti sa v spolupráci so Sekciou Sclerosis multiplex pri SNeS pripravuje jeho 2. verzia. Na Slovensku máme 2 unikátne softvéry, prvý je longitudinálna koregistrovaná fúzia (LKF), ktorý je všeobecne dostupný a druhý je čiastočne dostupný icometrix. Štruktúrovaný/štandardizovaný popis SM je možné vytvárať aj prostredníctvom slovenskej webovej aplikácie „gener.io“. Na úplný záver MUDr. Belan informoval, že bola vytvorená **Sekcia neurorádiologie – MR v SM pri SRS** a vyzval všetkých záujemcov, aby sa prihlásili.

MUDr. Denisa Semková
Foto autorka + archív LL

MR sa v posledných rokoch stala významným nástrojom na diagnostiku a monitorovanie pacientov

KME_merck_radio.indd 13 6. 6. 2019 9:16:51

Poznámky:

KME_merck_radio.indd 14 6. 6. 2019 9:16:51

Poznámky:

KME_merck_radio.indd 15 6. 6. 2019 9:16:51

SK/MAV/0618/0010a, dátum schválenia: august 2018

MERCK

* Kontrola ochorenia sa dosiahla u 75,6 % pacientov, u ktorých nedošlo k relapsom bez ďalšej liečby v 3. a 4. roku[5].

Skrátená informácia o lieku: MAVENCLAD 10 mg tablety. **Zloženie:** 10 mg kladribínu v tablete. **Indikácie:** Liečba vysoko aktívnej relapsujúcej sklerosis multiplex u dospelých. **Dávkovanie:** Kumulatívna dávka je 3,5 mg/kg počas 2 rokov, podávaná ako jeden liečebný cyklus s 1,75 mg/kg na rok. Každý liečebný cyklus pozostáva z 2 liečebných týždňov. V danom liečebnom týždni pacient dostáva 10 mg alebo 20 mg denne v závislosti od telesnej hmotnosti. MAVENCLAD je určený na perorálne použitie. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo pomocné látky, infekcia HIV, aktívna chronická infekcia, súčasná imunosupresívna alebo myelosupresívna liečba, aktívna malignita, stredne závažné alebo závažné poškodenie obličiek, gravidita a dojčenie. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku musia dodržiavať príslušné antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského pohlavia musia dodržiavať preventívne opatrenia, ktoré zabránia vzniku gravidity u partnerky. MAVENCLAD je kontraindikovaný u tehotných žien, dojčenie je počas liečby a 1 týždeň po poslednej dávke kontraindikované. **Špeciálne upozornenia:** Pred začatím liečby a počas nej sa má monitorovať počet lymfocytov. Pred začatím liečby sa musí vykonať skríning na latentné infekcie a v prípade výskytu začatie liečby sa má odložiť, až kým sa infekcia riadne nevylieči. Taktiež u pacientov s akútnou infekciou sa má zvážiť odklad liečby až do úplného vyliečenia infekcie. U pacientov, negatívnych na protilátky proti varicella zoster sa odporúča vakcinácia. U pacientov s predchádzajúcou malignitou je potrebné posúdiť prínos a riziko. Pri prechode z iného lieku sa má urobiť vstupné MRI vyšetrenie. **Liekové interakcie:** Podávanie iných perorálnych liekov sa odporúča s odstupom najmenej 3 hodín. Súbežná liečba s inými liekmi modifikujúcimi ochorenie sa neodporúča. Opatrnosť sa vyžaduje v prípade hematotoxických liekov. Odporúča sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných inhibítorov ENT1, CNT3 alebo BCRP. **Nežiaduce účinky:** Perorálny herpes, herpes zoster, lymfopénia, pokles počtu neutrofilov, vyrážka, alopécia. **Pred použitím sa oboznámte s kompletnou informáciou v SPC.** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** júl 2018. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Holandsko. Informácie o lieku nájdete v spoločnosti **Merck spol. s r.o., Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava, Slovensko.**

Použitá literatúra: 1. MAVENCLAD® SPC, júl 2018; 2. Giovannoni G *et al. N Engl J Med* 2010; 362:416–426 (supplementary information); 3. Giovannoni G *et al. EAN* 2017;[P0542]; 4. Giovannoni G *et al. Mult Scler* 2017; doi: 10.1177/1352458517727603. 5. Muraro PA *et al. J Clin Invest* 2014; 124:1168–1172.

MAVENCLAD®
kladribín tablety

ŽITE SVOJ ŽIVOT