

Roztroušená skleróza: bezpečnost léčby

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění autoimunitní povahy postihující centrální nervový systém. Její léčba, zejména pokud je nasazena v časně fázi onemocnění, dokáže zpomalit progresi i klinickou aktivitu onemocnění včetně nálezů na magnetické rezonanci, a tím i oddálit invaliditu pacientů. V práci je diskutována současná léčba RS a její rizika.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, bezpečnost léčby

Multiple sclerosis: treatment safety

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune disease which affect central nervous system. Treatment initiation of early multiple sclerosis may postpone the development of disease progression and clinical activity, including magnetic resonance findings and disablement. The aims of this paper is to describe options for treating multiple sclerosis and risks.

Key words: multiple sclerosis, treatment safety

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Léčebné možnosti RS, relaps-remitentní formy (RR RS), se v poslední době značně rozšířily. K dispozici jsou interferony, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát, fingolimod, alemtuzumab a natalizumab. V dohledné době lékové portfolio rozšíří kladribin a ocrelizumab. Při výběru léku je nutné vzít v úvahu nejen aktivitu onemocnění, ale rovněž veškerá potenciální rizika vyplývající z dlouhodobé léčby. Do rozhodovacího procesu je potřeba zapojit i pacienta a znát jeho preferenci ve způsobu podání a četnosti užívání léku. V případě, že má lékař pro pacienta na výběr více vhodných přípravků, neměl by opomenout diskuzi s pacientem, při které ho seznámí se všemi aspekty konkrétní léčby a společně se na volbě léku shodnou. Je-li lék pacientem plně akceptován, vede to k jeho vyšší adhezenci k léčbě.

Léky a jejich bezpečnost

Interferony

Interferony (IFN) jsou podávány formou subkutánních nebo intramuskulárních injekcí. Z toho pak plynou i nej-

častější nežádoucí účinky, tedy lokální reakce: erytém + lokální nekrózy. Další komplikace, která obvykle doprovází tuto léčbu, je flu-like syndrom. Tento nežádoucí účinek léčby je však obvykle dobře řešitelný podáváním nesteroidních antiflogistik, byť někteří pacienti pociťují příznaky flu-like syndromu až několik dní po aplikaci léku. U tohoto malého procenta pacientů je velmi intenzivní flu-like syndrom důvodem ke změně dlouhodobé terapie. Mezi relativní nežádoucí účinky patří tvorba neutralizačních protilátek, které ve vysokých titrech snižují efekt léčby.

Nepříznivým nežádoucím účinkem může být rozvoj, nebo zhoršení již preexistujících depresivních obtíží. Dalším známým, ale nepříliš častým nežádoucím účinkem IFN, je hepatopatie. Z dvacetiletých zkušeností podávání IFN vyplývá, že se mohou objevit vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: trombotická mikroangiopatie (TPA), trombocytopenická purpura a hemolyticko-uremický syndrom. Při podávání IFN je proto třeba průběžně monitorovat klinický stav nemocného, krevní obraz, ledvinové funkce a jaterní testy. Klinické příznaky TPA se mohou objevit několik týdnů až let po zahájení léčby IFN a mohou spočívat v nově vzniklé hypertenzi, v horečce, v ložiskových neurologických příznacích, ve zmatenosti či ve zhoršené funkci ledvin (Walther et Hohlfeld, 1999).

Glatiramer acetát

Glatiramer acetát je podáván formou podkožní injekce v dávce 20 mg denně nebo 40 mg 3× týdně. Nežádoucími účinky jsou lokální injekční reakce (zrudnutí, bolest) a změny v místě vpichu v podobě lipoatrofií, jež lze zmírnit péčí o místo vpichu a správnou technikou aplikace. Méně časté jsou celkové (postinjekční) reakce vegetativního charakteru, které spontánně vymizí. Mezi tyto reakce řadíme tlak na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie. Křeče, anafylaktoidní nebo alergické reakce jsou vzácné. Vzácně se mohou objevit i těžké hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus či anafylaxe). Oproti interferonům nezvyšuje riziko deprese (Ziemssen et al., 2001). Z hlediska teratogenity je GA jako jediný z léků zařazen do kategorie B a z hlediska potenciálního těhotenství je považován za nejbezpečnější léčbu (Buraga et Popovici, 2014).

Teriflunomid

Teriflunomid je podáván v dávce 14 mg perorálně 1× denně. Bezpečnostní analýza obsahovala údaje o 2047 pacientech léčených teriflunomidem ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích. Nežádoucí účinky zaznamenané u ≥10 % pacientů léčených teriflunomidem byly: průjem, nauzea, zvýšení alanin aminotransferázy (ALT) a alopecie. Průjem, nauzea a alopecie byly mírné až střední intenzity a přechodného trvání.

Mírné zvýšení ALT ($\leq 3 \times$ normy) bylo častěji zaznamenáno u pacientů léčených teriflunomidem (49,6 %) než placebem (29,5 %). Ke zvýšení hodnot ALT docházelo zejména v prvních šesti měsících léčby. Teriflunomid ovlivňoval bílou krevní řadu. Mírné snížení (<15 % oproti vstupním hodnotám) bylo zaznamenáno zejména u neutrofilů a lymfocytů v prvních šesti týdnech léčby. Nebyla zvýšena četnost závažných infekcí – teriflunomid (2,7 %), placebo (2,2 %). Oportunní infekce se vyvinula u dvou pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg denně (gastrointestinální tuberkulóza a cytomegalovirová hepatitida) a dvou pacientů na placebo (herpes zoster a hepatitida C s cytomegalovirovou infekcí). Při léčbě teriflunomidem nedocházelo ke zvýšení rizika maligního onemocnění. Periferní neuropatie (polyneuropatie a mononeuropatie) byly zaznamenány častěji u pacientů léčených teriflunomidem (1,4 %) oproti placebo (0,4 %) (Confavreux et al., 2014; Miller et al., 2013; O'Connor et al., 2006; O'Connor et al., 2011).

V průběhu léčby je nutné po dobu šesti měsíců pravidelně vyšetřovat jaterní enzymy (pokud jsou hodnoty ALT nebo GMT 2–3 $\times$ nad normou, poté monitorovat jaterní enzymy 1 $\times$ týdně).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní (dokud plazmatické hladiny neklesnou pod úroveň 0,02 mg/l) používat účinnou antikoncepci. Spontánní eliminace teriflunomidu je pomalá. Plazmatické hladiny teriflunomidu mohou být vyšší než 0,02 mg/l v průměru osm měsíců, ale i dva roky. Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, musí léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci, aby se rychleji dosáhlo koncentrace nižší než 0,02 mg/l. Zrychlená eliminace je možná s cholestyraminem v dávce 8 g třikrát denně po dobu 11 dnů nebo pomocí aktivního uhlí ve formě prášku (každých 12 hodin 50 g po dobu 11 dnů). Riziko embryonální toxicity u mužů léčených teriflunomidem je považováno za nízké (Chan et al., 2016).

Dimethyl fumarát

Dimethyl fumarát (DMF) se používá ve formě tablet. Počáteční dáv-

ka DMF je 120 mg 2 $\times$ denně ve formě tablet. Po sedmi dnech se dávka zvýší na doporučenou dávku 240 mg dvakrát denně. Před zahájením léčby se provádí základní hematologické a biochemické vyšetření krve. V průběhu léčby je doporučeno pravidelné vyšetření krve, lékem indukovaná lymfocytopenie je rizikem pro vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 10 %) u pacientů léčených DMF jsou zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příhody (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha). Zrudnutí a gastrointestinální příznaky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce). Zrudnutí je způsobeno uvolněním prostaglandinů, a proto jejich blokátory (jako je aspirin) snižují jeho výskyt a zrudnutí (Sheikh et al., 2013). Při zvládání gastrointestinálních symptomů u pacientů užívajících plnou dávku léku (2 $\times$ 240 mg) může být užitečná dočasná redukce dávky na polovinu. Mezi další doporučené postupy k mírnění obtíží patří dostatečná hydratace, dietetická opatření a použití symptomatrické medikace – prokinetika, antiemetika, antidiarika či inhibitory protonové pumpy (Phillips et al., 2015). V placebem kontrolovaných studiích bylo zjištěno zvýšení jaterních transamináz a častější výskyt proteinurie. Závažnou komplikací léčby je PML, která byla zaznamenána u pacienta s významnou lymfocytopenií. DMF je uváděn ve stejné rizikové skupině pro vznik PML (s nízkým rizikovým potenciálem pro vznik PML) jako fingolimod (Berger, 2017).

Fingolimod

Fingolimod je podáván v dávce 0,5 mg denně perorálně. Před zahájením léčby pacient absolvuje vyšetření oftalmologem (k vyloučení makulárního edému), kardiologem (k vyloučení srdeční arytmie) a vyšetření hladiny protilátek proti varicella-zoster viru a základní hematologické a biochemické vyšetření krve. Rovněž je doporučeno i kožní vyšetření k vyloučení ev. baziliomu. Zahájení léčby fingolimodem vede k přechodnému snížení tepové frekvence a může být spojeno s poruchou atrioventrikulárního vedení. Proto se

provádí EKG před zahájením monitoringu a po šesti hodinách, tepová frekvence a krevní tlak jsou měřeny v hodinovém intervalu po dobu šestihodinového kontinuálního monitoringu. Při zachycení srdeční arytmie je monitoring prodloužen do doby stabilizace stavu. Opakování monitoringu se provádí, pokud je léčba přerušena: na jeden nebo více dnů v průběhu prvních dvou týdnů léčby, na více než sedm dní mezi třetím a čtvrtým týdnem léčby nebo na více než dva týdny po prvním měsíci léčby. Všem pacientům je doporučeno absolvovat vyšetření oftalmologem po třech až čtyřech měsících léčby k ev. detekci poškození zraku při makulárním edému (zvýšené riziko je u pacientů léčených pro diabetes mellitus a s anamnézou uveitidy). Jaterní testy jsou monitorovány za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté v pravidelných intervalech. Při zvýšení hodnot transamináz nad pětinasobek normy je léčba přerušena do doby, než transaminázy poklesnou pod tuto hodnotu. Pokud hladina lymfocytů poklesne pod $0,2 \times 10^9/l$, je léčbu nutné přerušit do úpravy stavu. Přerušeni léčby je rovněž doporučeno během závažných infekcí.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 10 %) při léčbě fingolimodem jsou chřipka, sinusitida, bolest hlavy, průjem, bolest zad, zvýšené jaterní enzymy a kašel. Byly zaznamenány i případy PML (také u pacientů bez předchozí léčby natalizumabem). Ve spojeném souboru dat ze studií FREEDOMS a FREEDOMS II byly nejzávažnější nežádoucí účinky při léčbě fingolimodem infekce, makulární edém a přechodný atrioventrikulární blok při zahájení léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušeni léčby, bylo zvýšení hladiny ALT (Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2010).

Natalizumab

Natalizumab je monoklonální protilátka, která je určena pro eskalační léčbu pacientů s vysoce aktivní RR RS. Je podáván ve formě intravenózní infuze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří infuzní reakce, v naprosté většině případů však nejsou závažné. Mohou se objevit bolesti hlavy, ojediněle bylo pozorováno zvýšení jaterních enzymů.

Velmi závažnou komplikací léčby natalizumabem je PML, infekční onemocnění mozku způsobené John Cunninghamovým virem (JCV). Projevy PML zahrnují poruchy řeči, zraku, slabost, změny nálad a chování nebo epileptické záchvaty. Pacienti, kteří mají vysoké riziko onemocnění, jsou: s pozitivním výsledkem testu protilátek proti JCV a vysokým indexem protilátek proti JCV (více než 1,5), probíhající léčbou natalizumabem více než dva roky a pokud užívali imunosupresiva před zahájením léčby natalizumabem. Vyšetření protilátek proti JCV a stanovení indexu je nezbytné nejen před zahájením léčby natalizumabem, ale i v jeho průběhu. Natalizumab je doporučen jako vysoce účinný lék pro pacienty s negativitou protilátek proti JCV. U těchto pacientů je však nutné pravidelně testovat přítomnost protilátek proti JCV (2–3% falešná negativita výsledků a možné riziko sérokonverze) (Outterryck et al., 2013; Gorelik et al., 2010). Všichni pacienti užívající natalizumab by měli podstoupit MR vyšetření alespoň jedenkrát ročně, nemocní se zvýšeným rizikem PML pak každých 3–6 měsíců. U pacientů s vysokým rizikem vzniku PML je třeba pečlivě zvážit, zda přínosy léčby dostatečně převyšují toto riziko. V současné praxi lékař informuje pacienta o možných příznacích PML, stejně jako o riziku, které může přinést změna léčby. Pacient, který je léčen tímto přípravkem, podepisuje také informovaný souhlas.

Ojedinele byly při léčbě tímto přípravkem pozorovány neuroinfekce: meningitida či encefalitida způsobené herpetickými viry.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyhrazená pro pacienty s aktivní RS.

Doporučená dávka je 12 mg/den podávaná nitrožilní infuzí ve dvou léčebných cyklech. Úvodní léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu pěti po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg). Druhý léčebný cyklus zahrnuje 12 mg/den po dobu třech po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných 12 měsíců po úvodním léčebném cyklu. Před zahájením je třeba vyšetřit krevní obraz

včetně diferenciálního rozpočtu, hladinu hormonů štítné žlázy, hodnotu sérového kreatininu, urey, močový sediment, panel protilátek proti hepatitidám, protilátky proti viru varicella zoster a screening na tuberkulózu. Před podáním každé infuze je vhodná premedikace pro snížení rizika vzniku infuzní reakce. Ve studiích byl podáván methylprednisolon i. v. jen první tři dny v dávce 1000 mg, dále je vhodné podat antihistaminikum a antipyretikum. Všem pacientům je podávána perorální profylaxe herpetické infekce zahájená první den každého léčebného cyklu a trvající 28 dní (aciclovir 200 mg 2× denně).

Nejčastějším nežádoucím účinkem je celková reakce na aplikaci (tepnota, zimnice, bolesti hlavy, tachykardie, nauzea a kožní projevy). Sekundární autoimunitní poruchy zahrnující poruchy štítné žlázy, nefropatie a autoimunitní trombocytopenie představují významné riziko spojené s léčbou alemtuzumabem. Ke snížení rizik je nezbytné laboratorní monitorování pacientů (vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů, vyšetření sérové hladiny kreatininu a moči, stanovení hladiny TSH) (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012).

Kladribin

Kladribin je předepisován v doporučené kumulativní dávce 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu dvou let, tzn. celkem dvakrát jeden léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg/rok. Každý léčebný pulz zahrnuje dva týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje čtyři nebo pět dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Kladribin má vliv na získanou imunitu a způsobuje lymfopenii. Většina případů lymfopenie je však lehké nebo středně těžké intenzity. Počet lymfocytů proto musí být stanoven před zahájením podávání léčebného přípravku v roce 1, před zahájením podávání léčebného přípravku v roce 2, za dva a šest měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Pokud počet lymfocytů poklesne pod

500 buněk/mm³, pak je pacienta nutné aktivně sledovat do doby, než se hodnoty zvýší. Z infekčních komplikací při léčbě kladribinem se častěji vyskytovalo virové onemocnění herpes zoster (VZV). Onemocnění bylo zaznamenáno zejména u nemocných s významnou lymfopenií, proto je doporučeno stanovení protilátek proti VZV před zahájením léčby. U lymfopenie 4. stupně je indikováno preventivní podávání acicloviru. Před zahájením léčby kladribinem musí být vyloučena HIV infekce, aktivní tuberkulóza a aktivní hepatitida. Riziko malignit je srovnatelné s ostatními DMD léky (disease modifying drugs). V databázi klinických studií s kladribinem podávaným u RS nebyl hlášen žádný případ PML (Giovannoni et al., 2010; Leist et al., 2014).

Ocrelizumab

Ocrelizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka. Aplikuje se ve formě infuze (úvodní dvě dávky 300 mg po 14 dnech, poté každých 24 týdnů 600 mg). Nejčastější nežádoucí účinky jsou infuzní reakce, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a bolesti hlavy. Potenciálním rizikem je mírné zvýšení malignit, zejména karcinomu prsu (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Závěr

Léčba RS dlouhodobý proces, který musí být zahájen ihned po stanovení diagnózy RS. Novější léčivé přípravky, zejména ty, které jsou určeny pro terapii vysoce aktivní RR RS, mají také riziko potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků. U všech těchto léků je třeba vyčkat dlouhodobých bezpečnostních dat z probíhajících extenzí klinických studií a z klinické praxe. Výběr vhodného léku je zcela zásadní pro zachování funkční nezávislosti a udržení kvality života nemocného. Při tomto rozhodování bere lékař v úvahu nejen vlastní zkušenost, ale opírá se rovněž o recentní vědecké poznatky a respektuje přání pacienta. Při léčbě, která zohledňuje přání a životní styl pacienta, dochází k vyšší adherenci k léčbě a zvyšuje se její účinnost.

Práce byla podpořena granty FN HK 00179906 a PROGRES Q40.

Literatúra

1. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: 59–63.
2. Buraga I, Popovici R. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *Scientific World J* 2014; 2014: 513160.
3. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Capiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6): 545–556.
4. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1819–1828.
5. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyue-la P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
6. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 247–256.
7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 416–426.
8. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen LL, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz SE, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. 2010; 68(3): 295–303.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 221–234.
10. Chan A, de Seze J, Comabella M. Teriflunomide in patients with relapsing-remitting forms of multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2016; 30(1): 41–51.
11. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
12. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3): 257–267.
13. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 977–986.
14. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 209–220.
15. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006; 66: 894–900.
16. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1293–1303.
17. Outteryck O, Zéphir H, Salleron J, Ongagna JC, Etcheberria A, Collongues N, Lacour A, Fleury MC, Blanc F, Giroux M, de Seze J, Vermersch P. JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab. *Mult Scler*. 2014; 20(7): 822–829.
18. Phillips JT, Erwin A, Agrella S, Kremenutzky M, Kramer JF, Darkes MJ, Kendler J, Abourjaily H, Rana J, Fox RJ. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: a delphi study. *Neurol Ther*. 2015; 4(2): 137–146.
19. Sheikh SI, Nestorov I, Russell H, O'Gorman J, Huang R, Milne GL, Scannevin RH, Novas M, Dawson KT. Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2013; 35(10): 1582–1594.
20. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 1): 37–43.
21. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999; 53(8): 1622–1627.
22. Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Drug Saf*. 2001; 24(13): 979–990.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi 2018; 19(5): 338–342

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN
v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
martin.valis@fnhk.cz

