

Roztroušená skleróza: adherence k léčbě

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., MUDr. Simona Halúsková, MUDr. Jana Šarláková, prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém. Současná léčba, zejména pokud je nasazena v časně fázi onemocnění, dokáže zpomalit progresi onemocnění, a tím i oddálit invaliditu pacientů. Adherence k léčbě zcela zásadně přispívá k dosažení optimálních výsledků terapie, zlepšení kvality života pacientů i snížení nákladů na zdravotní péči.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, adherence, léčba

Multiple sclerosis: adherence to treatment

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 disablement. Adherence to treatment fundamentally contributes to achieving optimal results of therapy, improving the quality of life of patients and reducing healthcare costs.

Key words: multiple sclerosis, adherence, treatment

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Onemocněním je v Evropě postiženo více než 700 000 pacientů, celosvětově pak více než 2,5 miliónů (Browne et al., 2013). Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy. Přes značné pokroky v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění zůstává etiologie RS neznámá. Výsledky klinických studií a výzkumů však 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). Cílem imunomodulační léčby RS je snížení četnosti relapsů, zmenšení objemu lézí, pokles počtu aktivních lézí na MR nálezech, zpomalení atrofie mozku a progresie invalidity. Důležitým faktem je sdělení skutečnosti pacientovi, že tato léčba „pouze“ zpomalí progresi onemocnění, ale nevede k vyléčení (Río Comabella et Montalban, 2011). V současné době lze u pacientů s RS použít teriflunomid (Aubagio), interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Extavia, Betaferon), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer acetát (Copaxone), fingolimod (Gilenya), dimethyl-fumarát (Tecfidera), kladribin (Mavenclad), alemtuzumab (Lemtrada), natalizumab (Tysabri) a ocrelizumab

(Ocrevus). Účinnost těchto léků přímo závisí na pacientově adherenci k léčbě (Wingerchuk et Weinschenker, 2016).

Adherence je rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s radami zdravotníka nebo s léčebnými standardy (Sabate, 2003). Adherence pacienta k léčbě pak ovlivňuje zásadním způsobem terapeutickou hodnotu předepsané medikace. Monitorování adherence by tedy mělo tvořit nedílnou součást péče o nemocné, zejména v případě chronických onemocnění vyžadujících dlouhodobou léčbu (Vytrřisalová, 2009).

Adherence a léčba RS

Značná ekonomická zátěž tohoto chronického onemocnění vyplývá především ze skutečnosti, že postihuje nemocné v mladším věku, vede k větší ztrátě produktivity a snížení kvality života ve srovnání s jinými onemocněními (Sharac et al., 2010). Ačkoliv je RS nevyléčitelné onemocnění, léčebné strategie modifikují průběh onemocnění, příznivě ovlivňují symptomy a exacerbaci nemoci (relapsy). Tyto strategie pomáhají nemocným zvládat RS a zlepšují jejich kvalitu života.

Léky modifikující průběh choroby (Disease-Modifying Drugs – DMDs) účinně snižují četnost relapsů a oddalují riziko nevratné progresie onemocnění. Přesto je u značné části pacientů zaznamenána snížená adherence k léčbě.

Pacienti s vysokou adherencí mají snížené riziko relapsů a relapsy jsou nižší intenzity, nižší počet hospitalizací a zvýšenou kvalitu života oproti pacientům s nízkou adherencí (Devonshire et al., 2010; Steinberg et al., 2010; Tan et al., 2011).

Z hlediska RS faktory, které mají vztah k adherenci, jsou: dosažení dlouhodobé remise onemocnění, omezené možnosti predikce onemocnění, „nedostatečná“ znalost imunopatogeneze nemoci, needle fobie, nežádoucí účinky léčby či kognitivní dysfunkce (Caon et al., 2010; Holland et al., 2001; Treadaway et al., 2009).

Aby byl lékař–specialista schopen efektivně léčit pacienty s RS, je nezbytné, aby porozuměl faktorům, které jsou vztaženy k adherenci k DMDs. Mnoho studií s rozličnou metodikou a designem zkoumalo faktory, které ovlivňují adherenci k léčbě RS (Devonshire et al., 2010; Fraser et al., 2004; Kozma et al., 2014; Turner et al., 2007; Vališ et al., 2020). Faktory, které vedly k vyšší adherenci, byly: vyšší věk pacienta, vyšší sebekázeň pacienta, nižší výskyt deprese a anxiety, kladný vztah k lékaři, nižší disabilita a kratší trvání nemoci.

Adherence a způsob aplikace DMDs

V posledních letech přibývá nových DMDs, které jsou schváleny pro léčbu RS. K dispozici jsou preparáty k pe-

rorálnímu podání, k subkutánní, intramuskulární nebo intravenózní aplikaci. Tři klinické studie srovnaly adherenci k léčbě u injekčních a perorálních léků (Dionne et al., 2015; Munsell et al., 2015; Shah et al., 2015). První studie srovnávala adherenci k léčbě v závislosti na cestě podání a frekvenci podání léčiva (Shah et al., 2015). Autoři zjistili, že adherence k léčbě podávané perorálně jedenkrát denně, perorálně dvakrát denně, subkutánně třikrát týdně a intramuskulárně jedenkrát týdně byla signifikantně vyšší než k léčbě subkutánně aplikované obden či denně. Druhá studie srovnávala adherenci k lékům k intravenóznímu, subkutánnímu či intramuskulárnímu podání oproti DMDs k perorálnímu podání (Dionne et al., 2015). Signifikantně vyšší podíl bez vynechané dávky léčiva byl zjištěn u první skupiny (55 % pacientů s perorálními léky (n = 89), 70,8 % pacientů se subkutánní nebo intramuskulární léčbou (n = 90) a 93,3 % pacientů s intravenózní léčbou (n = 30)). Třetí a rozsáhlá studie zahrnovala 7 207 pacientů se subkutánní či intramuskulární léčbou RS a 1175 pacientů s perorální léčbou (Munsell et al., 2015). Statisticky významný rozdíl mezi těmito skupinami nebyl zaznamenán.

Adherence, léky a pacient

Porozumění potřebám a preferencím pacienta, stejně jako znalost nežádoucích účinků, je nezbytné v rozhodovacím procesu o zahájení léčby a ke snížení rizika non-adherence.

Mezi injekční léky patří interferony beta a glatiramer acetát. Nejčastější nežádoucí účinky interferonů plynou z formy podání léku a řadíme mezi ně různé lokální reakce v místě vpichu charakteru erytému, indurace, bolestivosti či svědění, poměrně zřídka jsou závažnější komplikace ve formě kožních nekrot, abscesů a ulcerací (Kolb-Mäurer et al., 2015). K typickým nežádoucím účinkům léčby interferonem beta patří flu-like syndrom daný pyrogenním efektem látky, která není přiváděna do organismu fyziologickou cestou ve fyziologickém množství. U řady pacientů má flu-like syndrom tendenci vymizet nebo se během několika měsíců aplikace injekcí výrazně zmírnit (Bertoli et al., 2015).

K nejčastějším komplikacím při léčbě glatiramer acetátem patří lokální reakce v místě vpichu jako je erytém, bolest, zatvrdnutí, pruritus, otok, zánět a přecitlivělost, které lze podstatně omezit správnou injekční technikou a střídáním míst vpichu. U malého procenta pacientů byl zejména při dlouhodobém podávání zaznamenán výskyt lipoatrofie podkoží (Wynn, 2019). Strach z injekční léčby bývá častou příčinou snížené adherence. K ulehčení aplikace léčiva významně dopomohlo zavedení autoinjektorů. Specifické postavení zaujímá elektronický autoaplikátor RebiSmart, který umožňuje nastavit potřebné parametry k aplikaci léčiva dle přání pacienta, tzn. rychlost i hloubku vpichu, rychlost aplikace injekce a dobu aplikace injekce. Výhodou je také skutečnost, že jehla je po celou dobu manipulace ukrytá, pacient ji nevidí a nemusí se jí obávat. Další alternativu k zajištění dostatečné adherence při needle fobii či omezujících nežádoucích účincích injekční léčby představují perorální léky.

K perorálním lékům řadíme dimethyl-fumarát, fingolimod, kladribin a teriflunomid. K nejběžnějším nežádoucím účinkům zaznamenaným u ≥ 10 % nemocných léčených teriflunomidem patří elevace jaterních enzymů, zejména alaninaminotransferázy v úvodních šesti měsících (≤ 3 násobek normy), úbytek vlasů až alopecie, dále nevolnost a průjem s nechutenstvím mírné až střední intenzity. Je důležité sdělit pacientovi, že průjem, nauzea a alopecie jsou mírné až střední intenzity a přechodného trvání. Reverzibilní úbytek vlasů až alopecie se obvykle stabilizuje v průběhu prvního půl roku léčby (O'Connor et al., 2006; O'Connor et al., 2011; Vermersch et al., 2014). Z nežádoucích účinků u pacientů užívajících dimethyl-fumarát převládají příznaky gastrointestinální intolerance v podobě bolesti břicha, nechutenství, nauzey, zvracení, ale i průjmů. Tyto komplikace nejsou nebezpečné, ale z pohledu pacienta značně nepříjemné a většinou odeznívají po prvních měsících léčby (Phillips et al., 2015). Dalším častým příznakem je zrudnutí v obličejí, dekoltu, popřípadě na končetinách (tzv. flushing, návaly horka), které se může objevovat 1–2 hodiny po užití léku a mizí do 30 minut.

Rovněž se nejedná o nebezpečný nežádoucí účinek, avšak tento průvodní jev léčby může být limitující pro veřejně vystupující osoby (Prosperini et al., 2016). Při zvládnání gastrointestinálních symptomů u pacientů léčených dimethyl-fumarátem užívajících plnou dávku léku (2×240 mg) může být užitečná dočasná redukce dávky na polovinu. Mezi další doporučené postupy k mírnění obtíží patří dostatečná hydratace, pravidelná konzumace stravy a použití symptomatické medikace – loperamid při průjmech, ondansetron při nauzei či zvracení, obecně inhibitory protonové pumpy při dyspeptických obtížích (Phillips et al., 2015). Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě fingolimodem jsou virové chřipkové infekce, sinusitidy, kašel, bolest hlavy, zad nebo břicha a průjem (Khatri, 2016). Johnson et al. (2017) srovnali 1498 pacientů, u kterých byla zahájena léčba těmito perorálními DMDs: fingolimod (n = 185), dimethyl-fumarát (n = 1,160) a teriflunomid (n = 143). Ve vztahu k pacientům léčeným fingolimodem, pacienti podstupující léčbu dimethyl-fumarátem a teriflunomidem měli signifikantně kratší MPR ≥ 80 % (Medication Possession Ratio – doba plně pokrytá léčbou) (OR = 0,18; 95 % CI = 0,09–0,36; $P < 0,001$ a OR = 0,19; 95 % CI = 0,08–0,42; $P < 0,001$). Z mechanismu působení kladribinu vyplývá, že způsobuje lymfopenii, která byla v klinických studiích očekávaným nejčastěji referovaným nežádoucím účinkem, ve většině případů pouze lehká až středně těžká. Z infekčních komplikací v souvislosti s léčbou kladribinem se častěji vyskytovalo virové onemocnění herpes zoster, zejména u nemocných s významnou lymfopenií (Cook et al., 2019). Kladribin tablety představují zcela komfortní aplikační schéma 20 terapeutických dní za čtyři roky a umožňuje dodržet vysokou adherenci k léčbě.

Alemtuzumab, natalizumab a ocrelizumab jsou vyhrazeny k intravenóznímu podání. Nejčastějšími nežádoucími účinky alemtuzumabu jsou bezprostřední infuzní reakce jako cefalea, nauzea, exantém, pyrexie, zimnice aj. Tyto reakce v různé míře postihovaly ve všech studiích více než 85 % pacientů (Ziemssen et al., 2017). Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby natalizumabem patří hypersenzitivní nespecifické infuzní

reakce, které jsou v naprosté většině případů nezávažné (exantém, únava, nauzea) a určité procento z nich pravděpodobně souvisí s výskytem neutralizačních protilátek proti natalizumabu (Loonstra et al., 2019). U pacientů léčených ocrelizumabem patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky mírné až středně závažné infuzní reakce, obvykle hlášené během první aplikace, které však podobně jako u natalizumabu či alemtuzumabu nebyly nikterak závažné (Hauser et al., 2017). Adherence k těmto intravenózně aplikovaným lékům je vysoká, což vyplývá z nutnosti podání léčiva ve specializovaném centru. Gudesblatt et al. (2013) prokázali, že adherence k natalizumabu podávanému v 28denním cyklu v reálné klinické praxi byla v průběhu pětiletého sledování pacientů více než 90 %.

Motivace pacienta k dlouhodobé adherenci je naděje ve zpomalení progresu onemocnění, pacienti jsou motivováni k léčbě, pokud se „cítí dobře“ (De Ceuninck Van Capelle et al., 2017; Van Reenen et al., 2019). Visser et al. (2019) analyzovali více než 3000 publikací týkajících se léčby RS adherence, pocitů a preferencí pacientů. Nejčastější důvod ukončení léčby DMDs byla přítomnost nežádoucích účinků léčby ($n = 12$ [6–48%]), následována rozhodnutím pacienta ($n = 7$ [4–38%]) a nedostatečná účinnost léčby ($n = 6$ [2–34%]). Nejčastější příčinou non-adherence bylo zapomenutí užití medikace. Toto může být následkem kognitivního deficitu nebo „únavou“ z dlouhodobé léčby (Lugaresi et al., 2014; Crawford et al., 2014).

Závěr

I když je RS v současné době stále nevléčitelné onemocnění, léčba RS dává pacientům naději ve zpomalení nevrátne progresu RS a rovněž v zachování uspokojivé kvality života. Hlavní možností úspěšné léčby RS zůstává opakovaný kontakt s nemocným, založený na principu vzájemné důvěry, trpělivého a vnímavého naslouchání, vysvětlování principů jednotlivých terapeutických postupů a základního smyslu celé léčby. Jakékoli zvýšení efektivity procesu a faktorů ovlivňující adherenci může mít mnohem větší dopad na zdraví pacientů než jakékoli zlepšení jednotlivých medi- cinských postupů.

This article was partially supported by grants from the Ministry of Health of the Czech Republic (FN HK 00179906) and the Charles University in Prague, Czech Republic (PROGRES Q40) and by the project PERSONMED—Center for the Development of Personalized Medicine in Age-Related Diseases, Reg. r. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007441, co-financed by ERDF and the state budget of the Czech Republic.

Literatura

- Bertoli D, Serana F, Sottini A, et al. Less Frequent and Less Severe Flu-Like Syndrome in Interferon Beta-1a Treated Multiple Sclerosis Patients with at Least One Allele Bearing the G>C Polymorphism at Position - 174 of the IL-6 Promoter Gene. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135441.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11): 1022–1024.
- Caon C, Saunders C, Smrčka J, Baxter N, Shoemaker J. Injectable disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of adherence data. *J Neurosci Nurs* 2010; 42(Suppl. 5): S5–S9.
- Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Must Scler Relat Disord* 2019; 29: 157–167.
- Crawford A, Jewell S, Mara H, McCatty L, Pelfrey R. Managing treatment fatigue in patients with multiple sclerosis on long-term therapy: the role of multiple sclerosis nurses. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1093–1099.
- De Ceuninck Van Capelle A, Van Der Meide H, Vosman FJH, Visser LH. A qualitative study assessing patient perspectives in the process of decision-making on disease modifying therapies (DMT's) in multiple sclerosis (MS). *PLoS One* 2017; 12(8): e0182806.
- Devonshire V, Lapiere Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC; GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 18(1): 69–77.
- Dionne C, Ganguly R, Camac A, Chaves C. Do oral disease modifying agents (DMTs) improve adherence to MS treatment? A comparison of oral and injectable drugs. Presented at: Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); May 27–30; 2015; Indianapolis, IN, USA.
- Fraser C, Morgante L, Hadjimichael O, Vollmer T. A prospective study of adherence to glatiramer acetate in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2004; 36(3): 120–129.
- Gudesblatt M, Gorbatsevych O, Bumstead B, Zarif M, Thippeswamy G, Thotam S, Fafard L, Buhse M. Natalizumab: real life adherence to disease modifying therapy in multiple sclerosis care. *ECTRIMS Online Library*. Gudesblatt M. 10/04/13; 34525; P1045.
- 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.

- Holland N, Wiesel P, Cavallo P, Edwards C, Halper J, Kalb R, Morgante L, Namey M, O'Leary M, Smith-Williamson L. Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part I. *Rehabil Nurs* 2001; 26(5): 172–176.
- Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(8): 844–852.
- Khatir BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 130–147.
- Kolb-Mäurer A, Goebeler M, Mäurer M. Cutaneous Adverse Events Associated with Interferon- β Treatment of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 14951–14960.
- Kozma CM, Phillips AL, Meletiche DM. Use of an early disease-modifying drug adherence measure to predict future adherence in patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;2 0(8): 800–807.
- Loonstra FC, van Rossum JA, van Kempen ZL, Rispens T, Uitdehaag BM, Killestein J. Infusion-related events during natalizumab: No need for post-infusion monitoring. *Mult Scler* 2019; 1352458519860415.
- Lugaresi A, De Robertis F, Clerico M, Brescia Morra V, Centonze D, Borghesan S, Maniscalco GT; RIVER study group. Long-term adherence of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis to subcutaneous self-injections of interferon β -1a using an electronic device: the RIVER study. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13(7): 931–935.
- Munsell M, Locklear JC, Phillips AL, Fream M, Menzin J. An assessment of adherence among multiple sclerosis patients newly initiating treatment with a self-injectable versus oral disease-modifying drug. Presented at: Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); May 27–30; 2015; Indianapolis, IN, USA.
- 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.
- 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.
- Phillips JT, Erwin AA, Agrella S, Kremenchutzky M, Kramer JF, Darkes MJM, Kendter K, Abourjaily H, Rana J, Fox RJ. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Nerol Ther* 2015; 4(2): 137–146.
- Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 339–350.
- Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(3): 230–237.
- Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003. [cit. 2020–05–18]. Dostupný: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Shah S, Cooperman T, Kachur S. Evaluation of treatment adherence and persistence based on dosing frequency and route for self-administration of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Presented at: Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 27th Annual Meeting; April 7–10; 2015; San Diego, CA, USA.
- Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs* 2010; 70(13): 1677–1691.
- Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multi-

- ple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(2): 89–100.
29. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011; 28(1): 51–61.
30. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 1): 37–43.
31. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, Jeffery D, Cohen B, Mankowski K, Guarnaccia J, Schaeffer L, Kanter R, Brandes D, Kaufman C, Duncan D, Marder E, Allen A, Harney J, Cooper J, Woo D, Stüve O, Racke M, Frohman EM. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256(4): 568–576.
32. Turner AP, Kivlahan DR, Sloan AP, Haselkorn JK. Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. *Mult Scler* 2007; 13(9): 1146–1152.
33. Vališ M, Šarláková J, Halúsková S, Klímová B, Potužník P, Peterka M, Kuča K, Štourač P, Mareš J, Pavelek Z. An observational study demonstrating the adherence and ease of use of the injector device, RebiSmart®. *Expert Opin Drug Deliv* 2020; 17(5): 719–724.
34. Van Reenen E, Van Der Borg W, Visse M, Van Der Meide H, Visser L. Fear, fight, familiarize: the experiences of people living with relapsing-remitting multiple sclerosis and taking oral medication. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2019; 14(1): 1648946.
35. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos LK, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014; 20: 705–716.
36. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Patient needs and preferences in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 101929.
37. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známa neznáma [online]. *Remedia* 2009, 3 [cit. 2020–05–18]. Dostupný: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Adherence-k-medikamentozni-lecbe-znama-neznama/6-F-Gb.magarticle.aspx>.
38. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 2016; 354: i3518.
39. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int* 2019; 2019: 7151685.
40. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(10): 343–359.

Článek je prevzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 380–383

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Neurologická klinika LF
a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

