

# Bezpečnostní aspekty léčby relaps remitentní roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Ampapa, MUDr. Stanislav Kopecký

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Roztroušená skleróza je závažné onemocnění centrálního nervového systému, při kterém je autoimunitní zánětlivý proces nasměrován proti obalům nervových vláken tvořených myelinem. Vyjma zánětlivých mechanismů se uplatňují i procesy neurodegenerativní. Léčebné možnosti roztroušené sklerózy se v posledních letech výrazně rozšiřují a další nové léky jsou očekávány k využití v klinické praxi v průběhu příštích dvou let. Důsledkem tohoto vývoje je nejen vyšší účinnost léčby, ale i širší spektrum nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu je nutná pečlivá monitorace nežádoucích účinků, spolupráce s dalšími lékařskými odbornostmi a hodnocení poměru benefitu a rizika léčby pro konkrétního pacienta. Situace je o to komplikovanější, že ne všechny léky mají srovnatelná dlouhodobá data o bezpečnosti. Je tedy nezbytné léčbu u každého pacienta zvažovat přísně individuálně a pacienta zapojit do diskuze o volbě optimální léčebné strategie.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, farmakovigilance, léky ovlivňující onemocnění.

## Safety aspects of treating relapsing-remitting multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a serious disease of the central nervous system in which an autoimmune inflammatory process is directed against the myelin sheaths of nerve fibres. In addition to inflammatory mechanisms, neurodegenerative processes are also involved. The treatment options for multiple sclerosis have been expanding considerably in the recent years and more novel drugs are expected to be available for use in the clinical practice within the next two years. This progress results not only in higher treatment efficacy, but also a wider spectrum of adverse effects. For this reason, careful monitoring of adverse effects, collaboration with other medical specialities, and benefit-risk ratio assessment of treatment in a particular patient are all necessary. The situation is even more complex in that not all drugs have comparable long-term data on safety. It is therefore essential to consider treatment in every patient strictly individually and have the patient participate in the discussion on choosing an optimal treatment strategy.

**Key words:** multiple sclerosis, pharmacovigilance, disease-modifying drugs.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je onemocnění centrálního nervového systému (CNS), při kterém dochází k autoimunitnímu zánětlivému procesu s následným poškozením myelinu a axonů. Nejčastější věkové rozmezí vzniku choroby je mezi 20–40. rokem věku. S přibližně dvoutřetinovou převahou jsou postiženy ženy. V průběhu onemocnění se nejčastěji střídají relapsy s remisemi, v takovém případě mluvíme o relaps remitentní formě RS (RRRS), u menšiny pacientů onemocnění od stanovení diagnózy probíhá progresivně, což je typická vlastnost primárně progresivní varianty RS (PPRS). Progresivní průběh může navazovat i na období relapsů, pak se jedná o sekundárně progresivní RS (SPRS).

V posledních 20 letech došlo k výraznému rozšíření léčebných možností RRRS. Interferon beta a glatiramer acetát mají jako léky 1. linie velmi příznivý bezpečnostní profil podložený dlouholetým užíváním v klinické praxi. Nejčastější nežádoucí účinky jsou lokální komplikace injekčních aplikací, u interferonů pak zvýšení jaterních enzymů a abnormality v krevním obrazu. Interferon beta i glatiramer acetát jsou považovány za bezpečné i z hlediska plánování gravidity, léčba uvedenými léky se přerušuje až

po potvrzení těhotenství. Novějším lékem patřící do 1. linie léčby je teriflunomid, užívá se perorálně a mezi nežádoucí účinky patří pokles lymfocytů či neutrofilů, zvýšení jaterních enzymů, dále bývá pozorováno zvýšené vypadávání vlasů. Lék je považován za teratogenní, proto jeho užití u žen plánujících graviditu není vhodné. Léky 1. linie v účinnosti vykazují roční redukci relapsů ve srovnání s placebem okolo 30%. Vyšší efektivitu v redukci počtu relapsů a navíc ovlivnění klinické progresy prokázaly léky 2. linie, první byl natalizumab, později přibyli fingolimod, dimethyl fumarát a alemtuzumab. Dimethyl fumarát a fingolimod se po změně úhradových kritérií dostali mezi 1. a 2. linii léčby, oproti ostatním lékům 2. linie mohou být indikovány již po prvním alespoň středně těžkém relapsu na léčbě 1. linie (v případě alemtuzumabu a natalizumabu jsou nutné dva relapsy). V blízké době lze očekávat uvedení na trh ocrelizumabu a daclizumabu, které s velkou pravděpodobností budou patřit také do 2. linie léčby RRRS. Vyšší účinnost léčby s sebou přinesla i nové nežádoucí účinky (NÚ) různé závažnosti, nutnost jejich pečlivé monitorace a otázky dlouhodobé bezpečnosti jednotlivých léků. Nové léky vedou ke složitějším léčebným algoritmům, které spočívají v hledání

optimální posloupnosti jednotlivých preparátů v konkrétních léčebných případech. V léčbě PPRS a SPRS jsou léčebné možnosti na rozdíl od RRRS výrazně menší. Redukci v progresi disability prokázal pouze ocrelizumab u pacientů s PPRS (Montalban et al., 2015), pro léčbu v klinické praxi prozatím schválen ale není. Pro skupinu pacientů s SPRS účinnou léčbu podloženou výsledky z klinických studií zatím nemáme.

## Natalizumab (Tysabri®)

Je humanizovaná monoklonální protilátka směřující proti alfa-4-integrinu, mechanismus účinku léku zabraňuje průchodu lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru. Aplikuje se ve formě infuze jedenkrát za 4 týdny. Nejčastější popisované vedlejší účinky léčby jsou hypersenzitivní infuzní reakce (pouze ojediněle včetně projevů anafylaxe), časté jsou bolesti hlavy a raritně bylo pozorováno zvýšení jaterních enzymů. U hypersenzitivních infuzních reakcí je popisována souvislost s výskytem neutralizačních protilátek proti natalizumabu. Pokud je přítomnost protilátek potvrzena, je vhodné zvážit změnu léčby. Vzácnou komplikací mohou být neuroinfekce (meningitida či encefalitida) způsobené herpetickými viry (herpes simplex, varicella

**Tab. 1.** Stratifikace rizika rozvoje PML – „bez hodnoty indexu“ znamená, že protilátkový index nebyl vyšetřen (Assessment report – Tysabri, EMA, 2016)

Expozice natalizumabem	Odhad rizika vzniku PML na 1 000 pacientů				
	Pacienti bez předchozí terapie IS				Pacienti s předchozí terapií IS
	Bez hodnoty indexu	Index protilátek ≤0,9	Index protilátek >0,9 ≤1,5	Index protilátek >1,5	
1–12 měsíců	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 měsíců	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 měsíců	2	0,2	0,8	3	4
37–48 měsíců	4	0,4	2	7	8
49–60 měsíců	5	0,5	2	8	8
61–72 měsíců	6	0,6	3	10	6

**Tab. 2.** Kdy je nezbytné uvažovat o PML (Havrdová et al., 2013)

Epileptický záchvat
Poruchy zraku
Rychlejší rozvoj kognitivních změn
Změny chování
Fatická porucha
Nová léze na MR u pacienta léčeného natalizumabem (případně krátce po ukončení léčby)

zoster). Při klinickém podezření na meningitidu či encefalitidu je tedy nutné přerušit léčbu natalizumabem, provést diagnostiku zaměřenou na průkaz zmíněných virů v mozkomíšním moku a zahájit adekvátní léčbu neuroinfektu. Rizikem v klinické praxi bývá záměna symptomů počínající neuroinfekce za relaps RS, což může vést k nevhodnému podání nitrožilních kortikoidů.

Nejzávažnějším NÚ léčby natalizumabem zůstává progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Příčinou PML je JC virus (John Cunningham virus). JC virus se běžně vyskytuje v organismu u více než poloviny populace. PML je důsledkem omezené funkce imunitního systému v CNS. Přítomnost JC viru v organismu lze vyšetřit pomocí odběru protilátek (metoda ELISA), při negativním nálezu je léčba bezpečná a riziko komplikace PML minimální (udáváno 0,1 na 1 000 pacientů). Součástí monitoringu negativních pacientů je pravidelný odběr protilátek proti JC viru přibližně každých 6 měsíců. U části pacientů totiž dochází k sérokonverzi a mohou se tedy časem stát pozitivními. Při nálezu positivity je důležitý titr protilátek proti JC viru, dle kterého lze dále stratifikovat riziko PML. Dalšími faktory, které riziko PML ovlivňují, je délka léčby natalizumabem a předcházející imunosuprese (tabulka 1). Stratifikace pacientů dle výše uvedeného titru je určena pouze pro pacienty, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivou. Při anamnéze imunosupresivní medikace a positivity proti JC viru je pro stanovení rizika PML rozhodující pouze délka léčby natalizumabem. O riziku PML je nezbytné informovat pacienta, součástí pohovoru by mělo

být i prodiskutování jiných léčebných možností. V případě klinického podezření na PML (tabulka 2) je nutné přerušit léčbu natalizumabem, provést akutně magnetickou rezonanci (MR) mozku a vyšetření mozkomíšního moku zaměřené na potvrzení přítomnosti JC viru. Prognóza pacienta je závislá na včasné diagnostice, v léčbě je využíváno odstranění natalizumabu pomocí plazmaferéz. Léčba je často následována imunitním rekonstitučním inflamatorním syndromem (IRIS), který se může klinicky projevit zhoršením průvodních příznaků, ale i příznaky novými. IRIS je způsoben obnovením imunokompetentního dohledu v CNS. U rizikových pacientů je doporučeno provádět častější kontroly MR (výtečné jsou rychlé FLAIR sekvence každé 3 měsíce). Dle zprávy EMA (European Medicines Agency) bylo v květnu 2015 léčeno natalizumabem téměř 143 tisíc pacientů (432 tisíc paciento-roků), zároveň bylo hlášeno celkem 566 PML (133 pacientů zemřelo). Možnou doplňující roli ve stanovení rizika PML by v budoucnu mohla hrát hladina L-Selectinu, který je exprimován na CD4+ T lymfocytech (Schwab et al., 2013). Nicméně pro potvrzení klinického významu budou nutné rozsáhlejší skupiny vyšetřených pacientů.

### Fingolimod (Gilenya®)

Jedná se o agonistu sfingosin-1-fosfátového receptoru na lymfocytech, který vazbou na uvedený receptor brání uvolňování autoagresivních lymfocytů do krevního oběhu. Lék se užívá ve formě tabletky o dávce 0,5 mg jedenkrát denně. Z hlediska bezpečnosti je nutné sledování parametrů srdeční frekvence při zahájení léčby (6 hod. od prvního užití léku), jelikož lék může vyvolat bradykardii, případně atrioventrikulární blokádu. Pro léčbu fingolimodem nejsou vhodní pacienti s anamnézou srdeční arytmie nebo současnou léčbou léky, které mohou srdeční rytmus zpomalovat (např. beta blokátory, digoxin, některé blokátory kalciových kanálů). Vzácnější komplikací je makulární edém. Pacienti jsou z tohoto důvodu

pravidelně sledováni oftalmologem (4 měsíce a 1 rok od zahájení léčby). Oční vyšetření k vyloučení makulárního edému by mělo být provedeno i v případě rozvoje poruchy zraku u pacienta léčeného fingolimodem, příčinou nemusí být pro pacienta s RS obvyklá optická neuritida, ale právě i uvedený makulární edém. Je nutné sledování jaterních enzymů a krevního obrazu včetně hladiny lymfocytů. Lék způsobuje lymfopénii, přičemž za kritickou hranici, při které je doporučováno léčbu přerušit, je absolutní hodnota lymfocytů  $0,2 \times 10^9/l$ . Přerušení léčby je dále indikováno při opakovaném zvýšení jaterních enzymů nad pětinásobek normálních hodnot. I u fingolimodu je vyšší riziko infekcí způsobené herpetickými viry, před zahájením léčby je požadována přítomnost protilátek proti varicella zoster viru, v případě negativního nálezu je vyžadováno očkování. Pro vyšší riziko bazaliomu je vhodné před zahájením léčby provést kožní vyšetření. Fingolimod je nutné vysadit dva měsíce před plánovaným otěhotněním.

Již i u pacientů léčených fingolimodem byl zaznamenán rozvoj PML, přestože se jednalo o pacienty, kteří nebyli léčeni v minulosti natalizumabem. Dva dokumentované případy PML se týkaly pacientů, kteří byli léčeni fingolimodem více jak dva roky, vztah mezi délkou léčby fingolimodem, PML a lymfopénií zatím není dostatečně známý. Rutinní testování protilátek proti JC viru nebylo u pacientů léčených fingolimodem zavedeno. Pacientům, u kterých je léčba měněna na fingolimod z natalizumabu, je v souvislosti s rizikem rozvoje PML před zahájením léčby nutné provedení MR mozku.

### Mitoxantron

Mitoxantron je cytostatikum s výrazným imunosupresivním účinkem. Přes svoji prokázanou účinnost v léčbě RRRS je v současnosti pro svůj negativní bezpečnostní profil užíván jen minimálně. Jedná se o lék s rizikem infertility, kardiotoxicity a vzácně i léčbou indukované akutní leukémie. Maximální kumulativní dávka léku je  $140 \text{ mg/m}^2$ . Součástí bezpečnostního monitoringu by tedy měla být pravidelná echokardiografická vyšetření a kompletní krevní obraz (Marriott et al., 2010).

### Dimethyl fumarát (Tecfidera®)

V roce 2015 byla léčba RRRS v České republice rozšířena o další lék – dimethyl fumarát. Jedná se o metylester kyseliny fumarové, který je určený k perorálnímu podání. Lék se užívá dvakrát denně v dávce 240 mg. Z nežádoucích účinků jsou velmi časté příznaky gastrointes-

tinálnu intoleranciu. Objavujú sa bolesti brucha, nechutenstvá, zvracanie alebo průjmy. Z diferenciálne diagnostického hľadiska je dôležitá časová súvislosť uvedených obtíží se začiatkom liečby dimethyl fumarátom. Podrobnejší gastroenterologické vyšetrenie je nutné u pacientů s tzv. varovnými príznakmi, kam patrí váhový úbytok alebo známky krvácania do gastrointestinálneho traktu. Dalším častým príznakom je zrudnutie v oblasti prípadne dekolty súvisiacej s užitím dimethyl fumarátu – tzv. flushing, objavuje sa 1–2 hodiny od užitia lieku. Ako gastrointestinálnu obtíž, tak uvedený flushing lze zmírnit pomalejší titraciou dimethyl fumarátu pri zahájení liečby. Doporučuje sa postupná titrace v průběhu jedného mesiaca, pričom štandardná doba je jeden týždeň (Fox et al., 2014).

Bohužel ďalšou závažnou komplikáciou liečby sa u dimethyl fumarátu stala u niekoľkých pacientů PML. Ani u týchto pacientů nebola zistená anamnéza liečby natalizumabom. Ako príčina PML sa u postihnutých pacientů, ktorí boli liečení dimethyl fumarátom, javí chronická lymfopénia. Z bezpečnostného hľadiska je teda vhodné sledovanie hladiny lymfocytů každé 3 mesiace, kedy hraničnou hodnotou je  $0,5 \times 10^9$  lymfocytů, pri pretrvávanií hodnot lymfocytů pod uvedenou hranicou po dobu 24 týždňů je doporučená zmena liečby. Z dôvodů rizika PML je doporučované pred zahájením liečby dimethyl fumarátom provést kontrolnú MR mozku (maximálnu stáří 3 mesiace). Pri prerušení liečby z dôvodů lymfopénie je vhodné sledovanie krvného obrazu až do návratu normálnych hodnôt lymfocytů.

Otázkou zůstává preventívny JCV testování u rizikových pacientů, ovšem vliv chronické lymfopénie na JCV testování zatím nebol skúmaný. Vhodné je také zvážit režim častejších kontrol MR u rizikových pacientů. Pri klinickom podozrení na PML platí rovnaké opatrenie ako u natalizumabu.

### Alemtuzumab (Lemtrada®)

Jedná sa o humanizovanú monoklonálnu protilátku proti antigenu CD52, ktorá vedie k selektívnemu zníženiu počtu autoagresívnych T a B lymfocytů. Liek sa aplikuje v sérii 5 infúzií v dávke 12 mg denne, na ktoré navazujú 3 infúzie v odstupe jedného roka, ďalšie aplikácie sú závislé na klinickej aktivite ochorenia. Z nežádúcich účinků sú najčastejšie celkové reakcie na aplikáciu infúzie – teplota, zimnica, bolesti hlavy, tachykardia, nauzea a kožné prejavy. Infúzne reakcie sú v prevažnej väčšine nezávažné. K tlumeniu týchto nežádúcich prejavů je preventívne aplikovaný pred každou dávkou

intravenózne metylprednison, perorálne antihistaminikum a paracetamol. Ako prevencia herpetických infekcií sa v prvom mesiaci od zahájenia liečby užíva acyklovir. Z dlhodobých nežádúcich účinků sú pozorované sekundárny autoimunitný ochorenie, veľmi častá je autoimunitná tyreoiditída, ďalej vzácnejšie, ale závažnejšie idiopatická trombocytopenická purpura (ITP). Druhotným ochorením štítnej žlázy trpí okolo jednej tretiny pacientů liečených alemtuzumabom. Častejšie než v bežnej populácii sa jedná o tyreotoxikózu, ničmenej i tak je táto komplikácia veľmi dobre riešiteľná. Maximum výskytu je v treťom roku po prvej aplikácii alemtuzumabu. Incidencia ITP bola u pacientů liečených alemtuzumabom v 5-letom sledovaní 1,1 %. Ďalší potenciálnu komplikáciou je nefropatia s incidenciou 0,3 % v rovnakom období (Havrdová et al., 2015). Zdá sa, že pre všetky uvedené NÚ sú dostatočné pravidelné kontrolné krvné odběry prováděné každý mesiac, ktoré rozvíjajú sa komplikáciou včas odhalí. Napríklad liečbu ITP vyžaduje pokles trombocytů až pod  $30 \times 10^9$ . Z dostupných sedemletých dát pacientů liečených alemtuzumabom neplynou žiadne nové nežádúce účinky ani prípadná bezpečnostná opatrenia (Tuohy et al., 2015).

Z ďalších lieků, ktoré pravdepodobne budú patriť do 2. línie liečby RRRS, je vhodné zmieniť ocrelizumab a daclizumab. Obe monoklonálne protilátky majú již úspešne ukončené klinické štúdie fázy III, v ktorých dokázali účinnosť v liečbe RRRS. Ničmenej v súčasnosti nie sú ešte v Českej republike ako komerčné liečba dostupné. Jejich bezpečnostné údaje sú limitované nižším počtom liečených pacientů a kratšou dobou expozície lieku.

### Daclizumab (Zinbryta®)

Daclizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka špecificky zamierená proti receptoru pro interleukin 2 (IL-2) alfa subjednotky CD25 lymfocytů. Liek sa aplikuje v jednomesiečnych intervaloch v dávke 150 mg podkožnou injekciou. V klinických štúdiách dokázal účinnosť v liečbe RRRS.

Z dostupných klinických zkušeníostí vyplývajú najčastejšie nežádúce účinky liečby daclizumabom zvýšenie jaterných enzýmů a kožné reakcie. V oboch prípadoch dochádzalo po vysazení liečby k ústupu uvedených obtíží. Súčasťou bezpečnostného monitoringu bylo sledovanie jaterných enzýmů 1x mesačne, ktoré predchádzalo každej aplikácii daclizumabu. Menej častá byla poléková lymfopénia, ktorá pri dlhodobejším poklese vedla také k vysazení lieku.

Ďalším pozorovaným NÚ byla lymfadenopatia (Milo, 2014). Daclizumab nemá vliv na aktivitu cytochromu P450, nevytvára liekové interakcie s warfarinom, midazolamem ani omeprazolom. Teprve dlhodobější bezpečnostné údaje umožnia lepšie vyhodnotenie pomeru benefitu a rizika liečby daclizumabom. Probíhajúce extenzie klinických štúdií poskytnú až 8leté údaje o účinnosti a predovšetkým bezpečnosti daclizumabu.

### Ocrelizumab (Ocrevus®)

Ocrelizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka cilená zamierená proti CD20+ B lymfocytům. Ocrelizumab sa aplikuje vo forme infúzie (na úvod 2 dávky 300 mg v intervale 14 dní, potom každých 24 týždňů 600 mg). Analýza nežádúcich účinků neprokázala významné rozdiely medzi interferonom beta-1a a ocrelizumabom (oba lieky byly srovnávané v rámci rozsáhlých klinických štúdií fázy III). U pacientů liečených ocrelizumabom bylo vyššie riziko infúzných reakcií, ktoré ale nebyly nikterak závažné. Ostatné NÚ včetně infekčných komplikácií byly rovnaké v oboch sledovaných skupinách (Hauser et al., 2015). Stejně jako u daclizumabu je třeba dlhodobých bezpečnostných dát, ktoré nám poskytnú probíhajúce pokračujúce extenzie klinických štúdií, prípadne klinická praxe.

### Záver

Priestože nadále platí, že RS je ochorenie nevléčiteľným, tak díky rozširujúcim sa liečebným možnostem sa v klinickej praxi daří u nemalého počtu pacientů chorobu stabilizovať, znížiť počet relapsů, progresiu disability a udržet kvalitu života srovnateľnou s obdobím pred stanovením diagnózy. Veľmi dôležitá je včasná diagnostika choroby, rýchle zahájenie liečby, dôsledná monitorácia aktivity ochorenia a neodkládanie zmeny liečby u aktívnych pacientů. Právě pri zmene liečby na účinnejší liek 2. línie sa stále viac diskutovaným faktorom stáva i bezpečnosť liečby. Rozširujúce sa spektrum lieků 2. línie nám výrazne zvyšuje nároky na farmakovigilanciu, závažnosť nežádúcich účinků oproti liekům 1. línie je vyššie. Z dôvodu menších klinických zkušeníostí zatím nemáme vždy dostatočné informácie o vhodných odstupoch medzi jednotlivými liekmi. Hlavným kritériom je normalizácia laboratorných parametrov, v prípade rizika PML pak i nálezy na MR. Provedenie kontrolnej MR pred zmenou liečby v 2. líni sa stáva štandardom. Pomer benefitu z jednotlivých lieků včti bezpečnostným rizikům je nezbytné podrobne diskutovať s pacientem a zapojiť ho tak do rozhodování o liečbe. Roli hraje aktivita a dĺžka

trvání onemocnění, přítomnost protilátek proti JC viru a ochota pacientů podstoupit určitá bezpečnostní rizika léčby. V klinických hodnoceních fáze II a III jsou další léky, které mají potenciál v léčbě RRRS úspěšné, jako jsou monoklonální protilátky ofatumumab, opicinumab, selektivní S1P agonisté (např. ponesimod) či purinový nukleosidový analog cladribin. Do budoucna nelze vyloučit ani léčbu RRRS kombinací dvou léků, jak to již můžeme sledovat například v onkologii. Z nežádoucích účinků bude naše pozornost zaměřena především na oportunní infekce vč. PML, sekundární autoimunity, případně pak nádorová onemocnění.

## Literatura

1. Assessment report – Tysabri. EMA – European Medicines Agency. 11 February 2016. EMA/PRAC/171485/2016. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
2. Fox RJ, Kita M, Cohan SL, Henson LJ, Zambrano J, Scannevi RH, O'Gorman J, Novas M, Dawson KT, Phillips JT. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Current Medical Research and Opinion*. Volume 30, Issue 2, 2014: 251–262.
3. Hauser SL, Comi GC, Hartung HP, Selmaj K, Traboulsee A, Bar-Or A, Arnold DL, Klingenschmitt G, Kakarieka A, Lublin F, Garren H, Kappos L. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies. (Abstract release date: Sep 23, 2015) ECTRIMS Online Library. Hauser S. Oct 9, 2015; 116634.
4. Havrdová E, Arnold DL, Cohen JA, Compston DAS, Fox EJ, Hartung HP, Selmaj KW, Margolin DH, Kasten L, Panzara MA, Coles AJ, on behalf of the CARE-MS I Investigators. Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in treatment-naïve patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis with most patients not receiving treatment for 4 years: CARE-MS 1 extension study. ECTRIMS Oct 9, 2015.
5. Havrdová E, Blahová Dušánková H, Horáková D, Kleinová P, Kovářová I, Krejsek J, Libertinová J, Marečková H, Mareš J, Martásek P, Meluzinová E, Nytrová P, Piřha J, Preiningerová Lízová J, Štětkářová I, Taláb R, Tichá V, Vachová M, Vaněčková M, Zámečník L. Roztroušená skleróza. *MF Mladá fronta*. 2013.
6. Marriott JJ, Miyasa JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(18): 1463–1470.
7. Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7(1): 7–21.
8. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovanni G, De Seze J, Bar-Or A. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis – results of placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. ECTRIMS Oct 10, 2015: 116701.
9. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, Breuer J, Göbel K, Windhagen S, Brochet B, Vermersch P, Lebrun-Frenay C, Posevitz-Fejfar A, Capra R, Imberti L, Straeten V, Haas J, Wildemann B, Havla J, Kümpfel T, Meinl J, Niessen K, Goelz S, Kleinschnitz C, Warnke C, Buck D, Gold R, Kieseier BC, Meuth SG, Foley J, Chan A, Brassat D, Wiendl H. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2013; 81(10): 865–871.
10. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, May K, Button T, Azzopardi L, Kousin-Ezewu O, Fahey MT, Jones J, Compston DA, Coles A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(2): 208–215. doi: 10.1136/jnnp-2014-307721. Epub 2014 May 21.

Článek je převzatý z  
*Neurol. praxi* 2016; 17(5): 300–304

**MUDr. Radek Ampapa**  
Neurologické oddělení  
Nemocnice Jihlava  
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava  
ampapar@gmail.com

