Zhodnocení účinnosti a rizik v léčbě roztroušené sklerózy

Pavel Štourač

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

V současnosti máme k dispozici v léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy následující léky s různými mechanismy účinku, stupni klinické účinnosti a bezpečnostními profily. Algoritmus léčby vyžaduje komplexní posouzení stavu nemocného a volbu co nejlepšího přípravku z hlediska účinnosti a bezpečnosti. Uvedené léky jsou následující; interferon beta-1a (IFN β -1a), interferon beta-1b (IFN β -1b), glatiramer acetát (GA), teriflunomid, dimethylfumarát, fingolimod, natalizumab a alemtuzumab.

Klíčová slova: léčba roztroušené sklerózy, účinnost, rizika.

Summary

We use for the treatment of relapsing-remitting course of multiple sclerosis the drugs with different mechanisms of action and different clinical efficacy and safety profile. The treatment algorithm involves current clinical status of the patient and long-term efficacy and safety of the drug. The available drugs are as following; interferon beta-1a (IFN β -1a), interferon beta-1b (IFN β -1b), glatiramer acetate (GA), teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimode, natalizumab and alemtuzumab.

Key words: treatment of multiple sclerosis, efficacy, risks.

Úvod

U relabující-remitující formy roztroušené sklerózy (RR-RS) došlo v posledních letech k výraznému pokroku v terapii zavedením nových přípravků, které umožňují účinně individualizovat léčbu s ohledem na klinický průběh onemocnění. Mezi těmito léky jsou i léky perorální a intravenózní, což mnohdy vede ke zlepšení adherence k léčbě u pacientů s roztroušenou sklerózou. Léčiva 1. linie, zejména interferony β a glatiramer acetát, jsou v klinické praxi již téměř 20 let a jejich pozice v léčebném algoritmu zůstává stabilní, zejména díky prokázané bezpečnosti a dostatečné účinnosti u mnoha pacientů. Přípravky určené pro eskalační léčbu, na něž jsou pacienti převáděni v případě nedostatečné klinické účinnosti léky první linie, jsou však zatíženy i potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Z uvedeného vyplývá, že důkladné

zvážení všech přínosů a rizik léčby jednotlivými přípravky je velmi aktuální téma a následné sdělení si klade za cíl seznámit čtenáře s oběma aspekty této léčby.

Injekční přípravky v léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy

Do této skupiny zahrnujeme následující léčiva: interferon β -1b (Betaferon inj., Extavia inj.), podávaný subkutánně obden, interferon IFN β -1a (Avonex inj.), podávaný intramuskulárně jedenkrát týdně, pegylovaný interferon β -1a (Plegridy inj.), podávaný jedenkrát za 2 týdny subkutánně, a dále interferon β -1a v dávce 22 μ g a 44 μ g (Rebif 22 inj. a Rebif 44 inj.), aplikovaný podkožně 3krát týdně. Glatiramer acetát (Copaxone inj. 20 mg a 40 mg) je aplikován v dávce 20 mg subkutánně každý den nebo v dávce 40 mg subkutánně 3krát týdně.

Glatiramer acetát (Copaxone). Mechanismus účinku glatiramer acetátu je zcela odlišný od mechanismu účinku interferonů β -1a,b. Glatiramer acetát je syntetický kopolymer složený ze 4 aminokyselin (L-glutamová kyselina, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin) strukturálně podobný myelin bazickému proteinu. Mechanismem účinku GA je jeho vazba na vazebné místo pro antigen na antigen prezentující buňce v MHC molekule II. třídy. Při této vazbě dojde k vytěsnění a rozpoznání patogenních antigenů. Následně dochází k posunu v lymfocytárních subpopulacích od Th1 subpopulace k subpopulaci Th2 s produkcí cytokinů (IL-4, IL-10 a transforming growth factor- β), což vede k příznivému ovlivnění onemocnění (1). V uvedeném smyslu se jedná o první antigen specifickou terapii.

Kontraindikací glatiramer acetátu je přecitlivělost na vlastní účinnou látku nebo na

Tab. 1. Údaje o účinnosti injekčních přípravků (GA, interferony IFN β -1a,b) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí v MRI obraze (%)
Interferon β -1b, s.c. (Betaferon), (Extavia)	33	NS	75	83
Interferon β -1a, s.c. 3x týdně, 22 μ g nebo 44 μ g (Rebif 22 a Rebif 44)	27 (22 μ g) 33 (44 μ g)	30	78	88
Interferon β -1a, i.m. 1x týdně (Avonex)	18	37	NS	50
Interferon β -1a pegylovaný, s.c. 1x za 2 týdny (Plegridy)	36	38	67	87
Glatiramer acetát 20 mg (Copaxone) s.c. 1x denně	29	NA	30	35
Glatiramer acetát 40 mg (Copaxone) s.c. 3x týdně	34	NS	34,7	44,8

Tab. 2. Údaje o účinnosti perorálních přípravků (teriflunomid, DMF, fingolimod) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí v MRI obraze (%)
Fingolimod (Gilenya) 0,5 mg tbl.	53	30	74	82
Teriflunomid (Aubagio) 14 mg tbl.	31–36	30–31	67	80
DMF (Tecfidera) 2x 240 mg tbl.	44–53	38	71–85	74–90

manitol. Z nežádoucích účinků jsou uváděny: bezprostřední reakce po injekci, bolest na hrudi, lipoatrofie a nekróza kůže. Flu-like syndrom je uváděn pouze u 6 % nemocných léčených GA na rozdíl od pacientů léčených IFN β -1b, kde je uváděn ve 40–45 % léčených pacientů v závislosti na dávce. Zvýšené koncentrace alaninaminotransferázy se vyskytují u pacientů léčených GA ve 4 % na rozdíl od pacientů léčených interferony, kde jsou udávány v 11 % a 16 %. Obdobně je tomu se zvýšením koncentrace aspartát aminotransferázy (9 % resp. 13 % u interferonů a 3 % u GA) (3).

U GA jsou ve srovnání s interferony β -1b častější reakce v místě vpichu: 58 % pacientů vs. 48 % pacientů na IFN β -1b v dávce 250 μ g a u 55 % u IFN β -1b v dávce 500 μ g ($p = 0,0005$). Naopak u GA je vyšší výskyt reakcí po injekci (17 % vs. 5 % a 6 %). Avšak při podávání GA 40 mg třikrát týdně se riziko reakce po injekci snížilo oproti dávkování GA 20 mg denně.

Interferony β -1a,b (Avonex, Plegridy, Rebif 22 a 44, Betaferon, Extavia) jsou podávány subkutánně nebo intramuskulárně v různých dávkovacích a časových schématech. Mechanismus účinku ovlivňuje patogenezi roztroušené sklerózy na několika úrovních zánětlivé kaskády. Jedná se o snížení tvorby interferonu gamma, inhibici antigen prezentujících mechanismů následně vedoucích ke snížení aktivace T lymfocytů, k redukcii adhezivních mechanismů a proteáz na hematoencefalické bariéře ovlivňujících vstup aktivovaných lymfocytů do centrálního nervového systému (4). Tyto přípravky jsou indikovány k léčbě časných stadií roztroušené sklerózy CIS (clinically isolated syndrome – klinic-

ky izolovaný syndrom). Klinická účinnost těchto přípravků je uvedena v tabulce č. 1.

Kontraindikací je přecitlivělost na přirozený nebo rekombinantní IFN β -1a,b, na albumin a na jakoukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. K rizikům podávání IFN β -1a,b dále řadíme hepatotoxicitu, anafylaktické a další alergické reakce, depresi a sebevražedné sklony, městnavou chorobu srdeční, nekrózu v místě vpichu, leukopenii, trombotickou mikroangiopatii, flu-like syndrom, epileptické záchvaty, léky vyvolaný lupus erythematodes. Z metaanalýzy devíti randomizovaných a placebo kontrolovaných klinických studií s 3 980 pacienty vyplynulo, že IFN β -1a,b způsobuje leukopenii, lymfopenii a zvýšení koncentrace jaterních enzymů (5).

Perorální přípravky v léčbě roztroušené sklerózy

Teriflunomid (Aubagio tbl.)

Indikací léčby teriflunomidem (TER) je diagnóza relabující-remitující roztroušené sklerózy. V současné době je TER podáván v dávce 14 mg v tabletách perorálně. Jedná se o aktivní metabolit leflunomidu používaného k léčbě revmatoidní artritidy. TER ovlivňuje aktivní proliferaci lymfocytů inhibicí enzymu dihydroorotát dehydrogenázy. Tento enzym je nezbytný pro *de novo* syntézu pyrimidinu a tímto způsobem TER blokuje vysoký stupeň lymfocytární proliferace. TER nepůsobí na klidové lymfocyty, které jsou schopny proliferace alternativní cestou (6). Účinnost TER na klinické a zobrazovací parametry jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Kontraindikací podávání teriflunomidu je závažné poškození jater, těhotenství a současná terapie leflunomidem. Dle souhrnu údajů o přípravku je nutné brát ohled na hepatotoxicitu a teratogenicitu přípravku. Pokud žena plánuje těhotenství, je nutné snížit koncentraci teriflunomidu v séru na hodnoty pod 0,02 g/l. Toho lze medikamentózně dosáhnout podáváním cholestyraminu po dobu 11 dnů nebo podáváním černého uhlí. Teriflunomid může dále způsobit parciální útlum kostní dřeně (lymfopenii). Léčbu je nutno ukončit v případě vzniku aftózní stomatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Při terapii teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku a eventuálně i ovlivnění respiračního traktu. Je třeba zvýšené pozornosti při současném podávání imunosupresiv a imunomodulačních léků. Léčbu teriflunomidem je možné zahájit až po vyloučení gravidity a sanaci všech infekcí.

Dimethylfumarát (DMF, Tecfidera)

Dimethylfumarát (DMF, Tecfidera) je obdobně jako další přípravky používán k léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy. Jedná se o perorální přípravek užívaný v dávce dvakrát 240 mg tbl. denně. Mechanismus účinku je založen na aktivaci endogenních mechanismů zaměřených k omezení oxidativního stresu cestou aktivace nukleárního faktoru (N2F-erythroid 2 – related factor 2). Klinická účinnost přípravku je uvedena v tabulce č. 2.

Kontraindikací léčby je přecitlivělost na účinnou látku a další pomocné látky přípravku. K bezpečnostním opatřením dle SPC patří ukončení terapie, pokud se objeví příznaky anafylaxe

Tab. 3. Údaje o účinnosti intravenózně přípravků (natalizumab, alemtuzumab) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí MRI obraze (%)
Natalizumab (Tysabri 300 mg i.v.)	68	42	83	92
Alemtuzumab (Lemtrada) 12 mg i.v.	49–54 vs. interferon β-1a	28–42 vs. interferon β-1a	Hodnoceno jako podíl pacientů s novými/zvětšujícími se T2 a Gd+ lézemi ve srovnání s pacienty na IFN β-1a	

a angioedému. V těchto případech se k terapii DMF nelze vrátit. Ukončení léčby též vyžaduje podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML – dosud dokumentovány 4 případy). Pokud je počet lymfocytů pod $0,5 \times 10^9/l$ více jak 6 měsíců, je to považováno za rizikový faktor vzhledem k rozvoji oportunní infekce. Návaly horka se objevují u 24–38 % pacientů léčených DMF, zatímco v placebo skupině byly u těchto pacientů jen ve 4–5 % (4). Proteinurie se objevila u 9–12 % pacientů léčených DMF oproti placebo, kde se objevila u 8 %. Návaly horka a gastrointestinální potíže, zejména průjem, nauzea a abdominální bolest, byly nejčastějšími důvody ukončení terapie (5).

Fingolimod (Gilenya tbl.)

Fingolimod působí jako antagonistu normálního endogenního sfingosin-1 fosfátového (S1P) receptoru. Za fyziologických okolností vycestovávají lymfocyty podél S-1-P koncentračního gradientu z lymfatických uzlin zpět do krevního řečiště. Fingolimod se váže na S-1-P receptory lymfocytů a blokuje je tak v lymfatických uzlinách neschopné dočasně reagovat na S-1-P signalizaci. Předpokládá se, že tímto mechanismem fingolimod retinuje aktivované lymfocyty v lymfatických uzlinách a omezuje tak jejich přístup do centrálního nervového systému, kde působí zánět a tkáňové poškození. Navíc může mít fingolimod i další příznivý vliv vazbou přímo na receptory neuronů a gliových buněk v centrálním nervovém systému. Klinické účinky fingolimodu jsou shrnuty v tabulce č. 2.

Kontraindikace fingolimodu jsou následující: infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci, srdeční selhání třídy III/IV v posledních 6 měsících, AV blok typu Mobitz II. a III. st., sick sinus syndrom současný i v anamnéze, pokud pacient nemá kardiostimulátor. Dále výchozí hodnota intervalu QTC ≥ 500 ms. Léčba antiarytmiky třídy Ia nebo III, hypersenzitivita na fingolimod nebo jinou pomocnou látku. Některé další stavy rovněž představují

bezpečnostní riziko: bradykardie a AV bloky po první dávce, infekce a zejména virové herpetické infekce a kryptokokové infekce. Před zahájením léčby je nutné vyšetření na přítomnost protilátek proti viru varicella zoster, pokud jsou nepřítomny, je vhodné provést vakcinaci. K nežádoucím účinkům patří PML (velmi nízký výskyt tohoto onemocnění – dokumentovány dosud 3 případy u pacientů léčených pouze fingolimodem), zde je doporučeno sledovat počet lymfocytů a při hodnotě $0,2 \times 10^9/l$ léčbu přerušit, makulární edém, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie. Fingolimod může ovlivnit dýchací systém, způsobit hepatopatii a je potencionálním rizikem pro plod. Může způsobit zvýšení krevního tlaku a riziko vzniku bazaliomu. FDA vydala doporučení monitorace EKG, srdeční frekvence a krevního tlaku před podáním a 6 hodin po prvním podání přípravku. Makulární edém jako nežádoucí účinek léčby se projevuje metamorfosií a snížením vizu (11, 12).

Infuzní přípravky v léčbě roztroušené sklerózy

Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab (NTZ) je určen jako eskalační léčba pro pacienty s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy, a to pouze v monoterapii. NTZ je monoklonální protilátka proti alfa-4 beta-1 integrinu (Very Late Antigen-4) na aktivovaných T-lymfocytech a jiných mononukleárních buňkách bílé krevní řady. Za fyziologických okolností se váže VLA-4 na adhezivní molekulu (VCAM-1) a umožňuje tak migraci uvedených buněčných elementů do centrálního nervového systému. Klinická účinnost přípravku NTZ Tysabri je uvedena v tabulce č. 3.

Při zvažování přínosu a rizika léčby je nutné individuálně zvážit poměr přínosu a rizika s ohledem na možnost výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Mezi kontraindikace léčby patří PML a hypersenzitivní reakce. V SPC jsou uváděna mezi bezpečnostními riziky herpetická encefalitida a meningitida, hepatotoxicita, imunosuprese a imunizace. Bezpečnostní

profil přípravku byl ověřován v dlouhodobé bezpečnostní studii STRATA s podáváním přípravku intravenózně každé 4 týdny, kde bylo ověřeno, že bezpečnostní profil odpovídá výše uvedeným skutečnostem (14). V souboru 1 094 pacientů se závažné nežádoucí účinky objevily v následujícím pořadí: závažné nežádoucí účinky byly přítomny v 15,6 %, infekce ve 4 %, benigní a maligní neoplazmata včetně nespecifikovaných cyst a polypů ve 2,3 %, gastrointestinální potíže v 1,9 % a PML v 0,7 % případů. Celkový počet pacientů s výskytem PML léčených NTZ byl v květnu 2013 celkem 343 případů, mortalita činila 23 %. V září 2015 bylo diagnostikováno 588 případů PML s mortalitou 23 %. Celková incidence PML na 1 000 NTZ léčených pacientů je 4,03 (<http://www.slideshare.net/gavingiovanoni>). V současnosti je vypracován monitorovací protokol zaměřený na včasný záchyt PML zahrnující protilátkový index, tzv. JCV-index, kde hodnoty vyšší jak 0,9 představují zvýšené riziko vzniku PML. U pacientů s prodělanou PML mohou přetrvávat závažná reziduální poškození. Přítomnost protilátek proti JCV, předchozí léčba imunosupresivou a léčba NTZ po dobu delší než 2 roky představuje zvýšené riziko vzniku PML (3).

Alemtuzumab (Lemtrada)

Indikací tohoto přípravku je léčba pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy. ATZ je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti CD52 znaku – glykoproteinu exprimovanému na povrchu mnoha buněk bílé krevní řady včetně T a B lymfocytů, NK buněk, monocytů a některých typů dendritických buněk. ATZ lyzuje buňky exprimující CD52. Znak CD 52 hraje roli v aktivaci lymfocytů (7).

Klinická účinnost ATZ je uvedena v tab. č. 3 Kontraindikaci léčby představuje infekce virem HIV. SPC uvádí mezi riziky léčby alemtuzumabem výskyt autoimunitních onemocnění; imunitní trombocytopenii, glomerulární nefropatii, poruchy štítné žlázy a jiné cytopenie. Dále reakci na podání léku, malignity, infekce včetně herpetických virových infekcí, HPV, tuberkulózu, plísňové infekce, listeriové infekce, hepatitidu

ZÍTŘEK CHCI MÍT STEJNĚ SKVĚLÝ JAKO DNEŠNÍ DEN

3x
TÝDNĚ
40 mg/ml

COPAXONE®
(glatiramer acetate)

TEVA

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

**JE TO O DOBRÝCH DNECH,
NE O TĚCH ZTRACENÝCH**

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Copaxone 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 40 mg glatirameri acetatas. **Indikace:** Lék je indikován pro léčbu relabujících forem roztroušené sklerózy (RS). Přípravek Copaxone není indikován pro primární nebo sekundární progresivní RS. **Dávkování:** Doporučené dávkování u dospělých je 40 mg přípravku Copaxone (jedna předplněná injekční stříkačka) podaného subkutánní injekcí třikrát týdně s odstupem minimálně 48 hodin. **Pediatrická populace:** Přípravek nemá být používán ve věkové skupině do 18 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Copaxone musí být podáván pouze ve formě subkutánní injekce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je preferováno vyvarovat se použití přípravku Copaxone během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod. Kojení: Musí být zváženo prospěch pro matku proti relativnímu riziku pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce – byly hlášeny u většiny pacientů užívajících přípravek. Postinjekční reakce: vazodilatace, bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie, bolest v zádech, bolest na hrudi, vaginální kandidóza, lymfadenopatie, přírůstek na váze, tremor, oční poruchy. Hlášení podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Farmakodynamické vlastnosti: Cytostatika a imunomodulační léčiva, imunostimulancia, ATC kód: L03AX13. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahující 40 mg přípravku Copaxone, injekční roztok se skládá z 1 ml válce z bezbarvého skla řady I se vsazenou jehlou, modrým polypropylenovým (nebo polystyrenovým) pístem, pryžovou zátkou a krytem jehly. Lék je dostupný v baleních obsahujících 3 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 59/043/15-C. **Datum první registrace / prodloužení registrace:** Datum první registrace: 21. 1. 2015. **Datum revize textu:** 30. 3. 2017. Před předepsáním léku se seznámte se souhrnem údajů o přípravku, který je dostupný na www.sukl.cz nebo jej získáte na adrese Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Futurama Business park, Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8, tel.: +420 251 007 101, fax: +420 251 007 110. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

a pneumonii. Během léčby ATZ nelze očkovat živými vakcínami. Sekundární autoimunitní onemocnění se objevují u 20–30% pacientů léčebných ATZ. Z autoimunitních onemocnění se nejčastěji vyskytují poruchy štítné žlázy (20–30%). Závažnější je autoimunitní idiopatická trombocytopenická purpura (1–2%) a vzácně se objevuje nefropatie s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů nebo Goodpasturova nemoci (méně než 0,1%), které mohou vést k renálnímu selhání.

V 50% případů se tato onemocnění rozvinou během 24 měsíců, ale mohou se projevit až do 5 let po zahájení léčby. Větší riziko výskytu uvedených autoimunitních komplikací je u pacientů s výskytem autoimunit v rodinné anamnéze (7). Monoklonální protilátky NTZ a ATZ podávané formou intravenózních infuzí mohou být spojeny s reakcí na intravenózní podání. Při podání

ATZ se jako komplikace obvykle objeví urtikární exantém až v 90% případů, který je vysvětlován jako reakce imunitního systému na degradační produkty lyzovaných buněk. Preventivně se podávají antipyretika, antihistaminika a kortikoidy a reakce během několika dní odeznívá.

Závěr

V současné době máme k dispozici pro atakovitou formu roztroušené sklerózy mozkomíšní injekční, infuzní a perorální přípravky s různým stupněm účinnosti a různými nežádoucími vedlejšími účinky, z nichž některé jsou velmi závažné. Lékař musí s ohledem na maximální efektivitu léčby, její bezpečnost a dlouhodobost provést složité rozhodnutí. Pacientův postoj k volbě léčebného přípravku je rovněž velmi důležitý, zejména z hlediska adherence. Vzhledem k tomu, že léčba je dlouhodobá, současný algoritmus

léčby upřednostňuje zpočátku léky méně účinné ale s velmi dobrým bezpečnostním profilem tj. léky první linie (interferony beta-1a,b a glatiramer acetát. Avšak při známkách nedostatečné účinnosti nebo vysokého rizika závažných komplikací převedeme pacienta včas na preparát účinnější a/nebo bezpečnější, v současnosti na léky jednapůlté linie tj. Tecfidera a Gilenya. Pokud i na těchto přípravcích pacient není stabilizovaný, má nežádoucí účinky nebo není dostatečná adherence, eskalujeme léčbu na léky druhé linie, tj. Tysabri a Lemtrada. I když lékař a pacient při volbě léčebného přípravku mají určitý prostor k jeho výběru, hlavní osa léčebného algoritmu je určena podmínkami regulačních orgánů. K uvědomění si hlavních přínosů a rizik současné léčby roztroušené sklerózy slouží i tento text.

Práce byla podpořena MZ-ČR – RVO (FNBr, 65269705) a CEITEC MUNI.

LITERATURA

1. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 14593–14598.
2. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease – modifying treatments in multiple sclerosis *J Int Med* 201; 275(4): 350–363.
3. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–897.
4. Wee Yong V, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682–689.
5. Nifkar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010; 32(11): 1871–1888.
6. 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 Eng J Med* 2012; 365: 1293–1303.
7. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, Walton A, Sawcer SJ, Compston A, Coles AJ. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009; 119: 2052–2061.
8. EMA, Press release. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri, 26.2.2016.
9. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SJ, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo - Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.
11. dostupné na <http://www.slideshare.net/gavingiovanoni/natalizumab-benefit-risk-update-q3-2015>.

12. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, Siders WM, Kaplan JM. Investigation of the mechanisms of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260–270.
13. Huggins A, Sergott RC. Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: with special emphasis upon visual safety. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(6): 447–450.
14. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection and management. *Neurology* 2012; 78: 672–680.
15. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, Hauswirth K, Cristiano LM, Forrestal F, Duda P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014; 83: 78–86.
16. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich WD, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz, Kolodny S; GLACIER Study Group. An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 22: 447–450.