

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 specialties, 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



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 300–304

Článek přijat redakcí: 6. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2016

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)

s placebem okolo 30%. Vyšší efektivitu v redukci počtu relapsů a navíc ovlivnění klinické progresy prokázaly léky 2. linie, první byl natalizumab, později přibyl fingolimod, dimethyl fumarát a alemtuzumab. Dimethyl fumarát a fingolomid 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 zabráňuje 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 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 atriioventrikulární 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 pětinašobek 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 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 gastrointestinální intolerance. Objevují se bolesti břicha, nechutenství, zvracení nebo průjem. Z diferenciálně diagnostického hlediska je důležitá časová souvislost uvedených obtíží se začátkem léčby dimethyl fumarátem. Podrobnější gastroenterologické vyšetření je nutné u pacientů s tzv. varovnými příznaky, kam patří váhový úbytek nebo známky krvácení do gastrointestinálního traktu. Dalším častým příznakem je zrudnutí v obličeji případně dekolty související s užitím dimethyl fumarátu – tzv. flushing, objevuje se 1–2 hodiny od užití léku. Jak gastrointestinální obtíže, tak uvedený flushing lze zmírnit pomalejší titrací dimethyl fumarátu při zahájení léčby. Doporučuje se postupná titrace v průběhu jednoho měsíce, přičemž standardní doba je jeden týden (Fox et al., 2014).

Bohužel další závažnou komplikací léčby se i u dimethyl fumarátu stala u několika pacientů PML. Ani u těchto pacientů nebyla zjištěna anamnéza léčby natalizumabem. Jako příčina PML se u postižených pacientů, kteří byli léčeni dimethyl fumarátem, jeví chronická lymfopénie. Z bezpečnostního hlediska je tedy vhodné sledování hladiny lymfocytů každé 3 měsíce, kdy hraniční hodnotou je $0,5 \times 10^9$ lymfocytů, při přetrvávání hodnot lymfocytů pod uvedenou hranici po dobu 24 týdnů je doporučena změna léčby. Z důvodů rizika PML je doporučováno před zahájením léčby dimethyl fumarátem provést kontrolní MR mozku (maximální stáří 3 měsíce). Při přerušení léčby z důvodů lymfopénie je vhodné sledování krevního obrazu až do návratu normálních hodnot lymfocytů.

Otázkou zůstává preventivní JCV testování u rizikových pacientů, ovšem vliv chronické lymfopénie na JCV testování zatím nebyl zkoumán. Vhodné je také zvážit režim častějších kontrol MR u rizikových pacientů. Při klinickém podezření na PML platí stejná opatření jako u natalizumabu.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti antigenu CD52, která vede k selektivnímu snížení počtu autoagresivních T i B

lymfocytů. Lék se aplikuje v sérii 5 infuzí v dávce 12 mg denně, na které navazují 3 infuze v odstupu jednoho roku, další aplikace jsou závislé na klinické aktivitě onemocnění. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější celkové reakce na aplikaci infuze – teplota, zimnice, bolesti hlavy, tachykardie, nauzea a kožní projevy. Infuzní reakce jsou v převážné většině nezávažné. K tlumení těchto nežádoucích projevů je preventivně aplikován před každou dávkou intravenózní metylprednison, perorální antihistaminikum a paracetamol. Jako prevence herpetických infekcí se v prvním měsíci od zahájení léčby užívá acyklovir. Z dlouhodobých nežádoucích účinků jsou pozorována sekundární autoimunitní onemocnění, velmi častá je autoimunitní tyreoiditida, dále vzácnější, ale závažnější idiopatická trombocytopenická purpura (ITP). Druhotným onemocněním štítné žlázy trpí okolo jedné třetiny pacientů léčených alemtuzumabem. Častěji než v běžné populaci se jedná o tyreotoxikózu, nicméně i tak je tato komplikace velmi dobře řešitelná. Maximum výskytu je v třetím roce po první aplikaci alemtuzumabu. Incidence ITP byla u pacientů léčených alemtuzumabem v 5letém sledování 1,1 %. Další potenciální komplikací je nefropatie s incidencí 0,3 % ve stejném období (Havrdová et al., 2015). Zdá se, že pro všechny uvedené NÚ jsou dostačující pravidelné kontrolní krevní odběry prováděné každý měsíc, které rozvíjející se komplikaci včas odhalí. Například léčbu ITP vyžaduje pokles trombocytů až pod 30×10^9 . Z dostupných sedmiletých dat pacientů léčených alemtuzumabem neplynou žádné nové nežádoucí účinky ani případná bezpečnostní opatření (Tuohy et al., 2015).

Z dalších léků, které pravděpodobně budou patřit do 2. linie léčby RRRS, je vhodné zmínit ocrelizumab a daclizumab. Obě monoklonální protilátky mají již úspěšně ukončené klinické studie fáze III, ve kterých prokázaly účinnost v léčbě RRRS. Nicméně v současnosti nejsou ještě v České republice jako komerční léčba dostupné. Jejich bezpečnostní data jsou limitována nižším počtem léčených pacientů a kratší dobou expozice léku.

Daclizumab (Zinbryta®)

Daclizumab je humanizovaná monoklonální protilátka specificky zaměřená proti receptoru pro interleukin 2 (IL-2) alfa subjednotky CD25 lymfocytů. Lék se aplikuje

v jednoměsíčních intervalech v dávce 150 mg podkožní injekcí. V klinických studiích prokázal účinnost v léčbě RRRS.

Z dostupných klinických zkušeností vyplynuly jako nejčastější nežádoucí účinky léčby daclizumabem zvýšení jaterních enzymů a kožní reakce. V obou případech docházelo po vysazení léčby k ústupu uvedených obtíží. Součástí bezpečnostního monitoringu bylo sledování jaterních enzymů 1x měsíčně, které předcházelo každé aplikaci daclizumabu. Méně častá byla poléková lymfopénie, která při dlouhodobějším poklesu vedla také k vysazení léku. Dalším pozorovaným NÚ byla lymfadenopatie (Milo, 2014). Daclizumab nemá vliv na aktivitu cytochromu P450, nevytváří lékové interakce s warfarinem, midazolamem ani omeprazolem. Teprve dlouhodobější bezpečnostní data umožní lepší vyhodnocení poměru benefitu a rizika léčby daclizumabem. Probíhající extenze klinických studií poskytnou až 8letá data o účinnosti a především bezpečnosti daclizumabu.

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Ocrelizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cíleně zaměřena proti CD20+ B lymfocytům. Ocrelizumab se

aplikuje ve formě infuze (na úvod 2 dávky 300 mg v intervalu 14 dnů, poté každých 24 týdnů 600 mg). Analýza nežádoucích účinků neprokázala významné rozdíly mezi interferonem beta-1a a ocrelizumabem (oba léky byly srovnávány v rámci rozsáhlé klinické studie fáze III). U pacientů léčených ocrelizumabem bylo vyšší riziko infuzních reakcí, které ale nebyly nikterak závažné. Ostatní NÚ včetně infekčních komplikací byly stejné v obou sledovaných skupinách (Hauser et al., 2015). Stejně jako u daclizumabu je třeba dlouhodobých bezpečnostních dat, která nám poskytnou probíhající pokračující extenze klinických studií, případně klinická praxe.

Závěr

Přestože nadále platí, že RS je onemocněním nevyléčitelným, tak díky rozšiřujícím se léčebným možnostem se v klinické praxi daří u nemalého počtu pacientů chorobu stabilizovat, snížit počet relapsů, progresi disability a udržet kvalitu života srovnatelnou s obdobím před stanovením diagnózy. Velmi důležitá je včasná diagnostika choroby, rychlé zahájení léčby, důsledná monitorace aktivity onemocnění a neodkládání změny léčby u aktivních pacientů. Právě při změně léčby na účinnější léky 2. linie se stále více diskutovaným faktorem stává i bezpečnost léčby.

Rozšiřující se spektrum léků 2. linie nám výrazně zvyšuje nároky na farmakovigilanci, závažnost nežádoucích účinků oproti lékům 1. linie je vyšší. Z důvodu menších klinických zkušeností zatím nemáme vždy dostatečné informace o vhodných odstupech mezi jednotlivými léky. Hlavním kritériem je normalizace laboratorních parametrů, v případě rizika PML pak i nálezy na MR. Provedení kontrolní MR před změnou léčby v 2. linii se stává standardem. Poměr benefitu z jednotlivých léků vůči bezpečnostním rizikům je nezbytné podrobně diskutovat s pacientem a zapojit ho tak do rozhodování o léčbě. Roli hraje aktivita a délka 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 uspět, 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, Klingelschmitt 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-naive 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, Meluzínová E, Nytrková P, Piřha J, Preiningerová Lízrová 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 (Novantrone) 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 I, 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.