

# Imunologický náhled na moderní terapii roztroušené sklerózy

**doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny,

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí (RECETOX) Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému s demyelinizací a neurodegenerací. Autoreaktivní lymfocyty prostupují hematoencefalickou bariérou a napadají nervový systém. Fingolimod je prvním orálním léčivem pro relabující-remitující formy roztroušené sklerózy. Jeho aktivní metabolit po in vivo fosforylaci moduluje sfingosin 1-fosfátové receptory (S1PRs) a zadržuje autoreaktivní lymfocyty v lymfatických uzlinách. Jedná se o unikátní mechanismus působení, odlišný od jiných imunomodulačních nebo imunosupresivních léků. V rámci monitorování moderní léčby RS je proto nezbytné správně vyhodnotit depleci od změny kompartmentalizace lymfocytů, aby pacient nebyl poškozen vysazením léčby. Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů je citlivým laboratorním parametrem pro monitorování moderních forem léčby u nemocných s RS. Je významným parametrem u léčby nejen fingolimodem, nýbrž i alemtuzumabem, dimethyl-fumarátem a teriflunomidem.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, imunomodulační léčba, autoimunita, vakcinace, deplece.

## Immunological outlook on modern therapy of multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder affecting the central nervous system through demyelination and neurodegeneration. Autoreactive lymphocytes penetrate the blood-brain barrier to attack the nervous system. Fingolimod was approved as the first oral treatment for relapsing forms of MS. Its active metabolite, formed by in vivo phosphorylation, modulates sphingosine 1-phosphate receptors (S1PRs) and retains autoreactive lymphocytes in lymph nodes. It means unique mechanism of action which is different from the other immunomodulatory or immunosuppressive drugs. By the laboratory monitoring of immunotherapy in patients with MS it is necessary to recognize depletion versus lymphocyte compartmentalization. Assessment of differential blood count (WBC) is a sensitive laboratory test for monitoring of patients treated with modern forms of multiple sclerosis therapy. WBC is substantive marker not only for fingolimod monitoring but also determined by the therapy of patients with alemtuzumab, dimethyl fumarate and teriflunomide.

**Key words:** multiple sclerosis, immunomodulation therapy, autoimmunity, vaccination, depletion.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Jedná se o neurodegenerativní demyelinizační proces. RS trpí přibližně 2,5 miliónů lidí. Poměr zastoupení mužů a žen je typický pro autoimunitní choroby, převaha žen je u RS 2–3:1. V Evropě se odhadují počty pacientů

s RS na statisíce. Údaje ze Spojených států jsou řádově srovnatelné s množstvím postižených v Evropě (250 000–400 000 s RS) (Selmi et al., 2012). Roztroušená skleróza je nejčastější příčinou netraumatické neurologické invalidity mladých lidí (Noseworthy et al., 2000). S vývojem moderní imunomodulační léčby se dostávají do popředí také zásadní praktické imunologické otázky (Thon, 2016).

## Imunomodulační léčba roztroušené sklerózy

Průběh roztroušené sklerózy je možné při včasné diagnostice a zahájení léčby zásadním způsobem ovlivnit a mitigovat. Současná terapie RS je imunomodulační, se zaměřením na ovlivnění autoimunitních dějů léky, které nemoc modifikují. Zahrnují v praxi používané interferony beta, glatiramer acetát, z biologické



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D., vojtech.thon@fnusa.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 310–314

Článek přijat redakcí: 13. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2016

**Tab. 1.** Modulatory S1PRs – fingolimod a další potenciální léčiva

Modulátor S1PR	Receptorová selektivita	Indikace	Stav
Fingolimod (FTY720)	S1P <sub>1</sub> , S1P <sub>3</sub> , S1P <sub>4</sub> , S1P <sub>5</sub>	Roztroušená skleróza, CIDP	Schválen k léčbě RS ve Spojených státech i v evropských zemích; studie u CIDP
Siponimod (BAF312)	S1P <sub>1</sub> , S1P <sub>5</sub>	Roztroušená skleróza, sekundárně progresivní RS, polymyozitida, dermatomyozitida	Studie
Ponesimod (ACT-128800)	S1P <sub>1</sub>	Roztroušená skleróza, psoriáza	Studie
Ceralifimod (ONO-4641)	S1P <sub>1</sub>	Roztroušená skleróza	Studie
CS-0777	S1P <sub>1</sub>	Roztroušená skleróza	Studie
Ozanimod (RPC1063)	S1P <sub>1</sub> , S1P <sub>5</sub>	Roztroušená skleróza, ulcerózní kolitida	Studie

**Tab. 2.** Monitorování pacientů léčených fingolimodem

Fingolimod	Před léčbou	Během léčby
ALT, AST, GGT; ALP, bilirubin	ano	kontrola 2. a 4. týden po zahájení léčby, pak s 3–6měsíčním odstupem, tzn. v praxi lze čtvrtletně
<b>Krevní obraz</b> (absolutní počet a diferenciální rozpočet)	ano	kontrola 2. a 4. týden po zahájení léčby, pak s 3–6měsíčním odstupem, tzn. lze čtvrtletně
Krevní tlak a bradyarytmie	ano	Při zahájení léčby; následné průběžné kontroly
<b>Oftalmologické vyšetření</b>	ano	Provést po 3–4 měsících léčby se zaměřením na makulární edém; u diabetiků a pacientů s uveitidou pravidelně oční pozadí
<b>Kožní vyšetření</b>	ano	1x ročně, se zaměřením na bazaliom
Těhotenství	zjistit stav	kontraindikace

léčby humanizovanou monoklonální protilátkou natalizumab, která je antagonistou adhezivní molekuly VLA-4 (monoklonální protilátka je namířena proti alfa4 podjednotce alfa4beta1-integrinu VLA-4), také alemtuzumab a dále z imunomodulačních látek fingolimod, teriflunomid, dimethyl-fumarát. U pacientů dochází k výrazné redukci relapsů a ke zpomalení progresu nemoci (Havrdová et al., 2010; Marečková et al., 2007; Mikol et al., 2008; Weber et al., 2012; D'Amico et al., 2015; Thon, 2015).

Možnosti moderní farmakologické imunomodulační léčby pacientů s RS se v nedávné době rozšířily do klinické praxe o novou účinnou látku fingolimod (Cohen et al., 2010; 2011; Lee et al., 2010; Chun et al., 2011; Khatri et al., 2011; Pelletier et al., 2012; Longbrake et al., 2016). Ovlivnění sfingosin 1-fosfátových receptorů (S1PRs), s nimiž fingolimod fosfát reaguje, se může v budoucnu terapeuticky uplatnit také u dalších autoimunitních procesů, jako jsou psoriáza, polymyozitida, dermatomyozitida (tabulka 1) (Hla et al., 2011; Cohen et al., 2016). Klinicky bylo v souvislosti s léčbou roztroušené sklerózy sledováno též pozitivní ovlivnění průběhu psoriázy u pacientů, u nichž byl fingolimod nasazen primárně z důvodu terapie RS, což je logické z důvodů

patofyziologického a terapeutického ovlivnění Th17 lymfocytů (viz níže).

Oproti původním imunomodulačním lékům, které se aplikují u RS parenterálně, se fingolimod podává perorálně, což je pro léčbu pacienta a kvalitu života výhodou.

## Imunologické mechanismy a princip účinku fingolimodu

Rozeznáváme pět specifických sfingosin 1-fosfátových receptorů (S1PRs). Receptory S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> se vyskytují v řadě tkání, včetně imunitního systému, centrálního nervového systému a kardiovaskulárního systému. S1P<sub>4</sub> receptory nalezneme v lymfoidní tkáni. Receptory S1P<sub>5</sub> se nacházejí na NK buňkách a v centrálním nervovém systému. V CNS jsou exprimovány zejména na oligodendrocytech (Hla et al., 2011).

Fingolimod je silný agonista receptorů S1P<sub>1,4,5</sub>, slabší receptoru S1P<sub>3</sub> (tabulka 1). S1P<sub>1</sub> receptory vystavují lymfocyty T (naivní T-lymfocyty i centrální paměťové (T<sub>CM</sub>) buňky), lymfocyty B a NK buňky. Pro porozumění vedlejším účinkům fingolimodu na kardiovaskulární systém je vhodné si uvědomit, že receptory S1P<sub>1</sub> se vyskytují na komorových, septálních a síňových kardiomyocytech. V hladké svalovině cév nalézáme receptory S1P<sub>1-3</sub> (Hla et al., 2011).

V patogenezi RS hrají centrální roli Th17 lymfocyty. Fenotypově jsou Th17 buňky z velké části charakterizovány jako centrální paměťové T-lymfocyty. Fingolimod zajišťuje retenci lymfocytů v lymfatických uzlinách. Účinkuje po in vivo metabolizaci na fingolimod fosfát, internalizuje S1PRs a následně se podílí na degradaci sfingosin 1-fosfátových receptorů (S1PRs) (Mehling et al., 2010; Cohen et al., 2011).

Signál přes S1P<sub>1</sub> receptor je fyziologicky nezbytný k migraci lymfocytů z lymfatických uzlin a také z brzlíku. Vede k potlačení a překonání retenčního signálu CCR7. Jestliže je u naivních T-lymfocytů a u centrálních paměťových T-lymfocytů signál přes S1P<sub>1</sub> receptor zablokovaný, nemohou buňky opustit lymfatickou uzlinu a zůstávají v ní zadrženy, avšak funkční (Cohen et al., 2011; Hla et al., 2011; Thon, 2012). Tím lze také vysvětlit přetrvávající relativně dobrou pozitivní odpověď na antigenní stimulaci u pacientů léčených fingolimodem, včetně imunitní odpovědi na vakcíny. Lymfocyty uzamčené v uzlinách nemohou pronikat v rámci patofyziologických dějů u roztroušené sklerózy do CNS. V obvodové krvi nalezneme výrazný pokles počtu lymfocytů a to až na 20–30% normálních hodnot (Pinschewer, 2011). Tento nález v periferní krvi zjištěný vyšetřením krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (tabulka 2) nebo průtokovou cytometrií svědčí o funkčnosti léčby fingolimodem u pacienta a nesmí být u tohoto léku zaměřován za depleci nebo dřeňový útlum.

## Kompartimentalizace versus deplece

V rámci správné klinické interpretace a spolupráce klinického imunologa s neurologem je zásadní porozumění principům účinku jednotlivých moderních léčiv. To má také významný dopad při vyhodnocování laboratorních imunologických parametrů. Účelem moderní léčby u RS je závčas ovlivnit progresi rozvoje patologického autoimunitního zánětu. Tomu slouží zabránění přestupu autoreaktivních lymfocytů, včetně lymfocytů T, hematoencefalickou bariérou do cílového orgánu – CNS. Proto blokáda adhezivní molekuly VLA-4 u natalizumabu vede ke zvýšení počtu leukocytů v periferní krvi, neboť se do ní vyplavují, avšak nemohou dále cévní bariérou projít. Poněkud jiná je situace u léčiv, které

**Tab 3.** Monitorování léčby u alemtuzumabu

<b>Alemtuzumab</b>
humanizovaná anti-CD52 mAb, původně léčba CLL
<b>Deplece B a T-lymfocytů</b>
Měsíčně <b>kontrola dif. krevního obrazu (KO)</b> , ledvinných funkcí
<b>Infekce</b>
<b>Rozvoj sekundární autoimunit</b> – trombocytopenie; glomerulární nefropatie; tyreopatie – <b>čtvrtletně sledovat TSH</b>

**Tab. 4.** Monitorování pacientů léčených dimethyl-fumarátem

<b>Dimethyl-fumarát</b>
Aktivace Nrf2 a HCA2
<b>Lymfopenie</b>
<b>Kontrola dif. KO (zpočátku 6–8 týdnů), ledvinných a jaterních funkcí měsíčně;</b> konsensus Německé společnosti pro neurologii z důvodu bezpečnosti nad rámec intervalu kontroly á 3 měsíce dle dosavadního SPC (viz text)

byly používány v hematologické praxi při léčbě hematologických malignit, jako je alemtuzumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální anti-CD52 protilátku, která je namířena proti B- a T-lymfocytům (tabulka 3). Původně se využívala při léčbě chronické lymfatické leukémie. Může se uplatnit i v léčbě pacientů s RS. Protizánětlivý účinek u RS je dán deplecí lymfocytů.

Obdobný princip s deplecí lymfocytů nalezneme i u dalších monoklonálních protilátek namířených proti buněčným receptorům, jako je anti-CD20 humanizovaná monoklonální protilátka ocrelizumab. Je namířena proti B-lymfocytům a byla vyvinuta z chimérické anti-CD20 monoklonální protilátky rituximabu (Dörr et al., 2015; Longbrake et al., 2016). I tato je využívána v hematologii a má za vedlejší následek sekundární imunodeficienci.

Imunomodulační léky, k nimž náleží z moderních léků výše zmíněný fingolimod a dále dimethyl-fumarát a teriflunomid, mají výhodu perorálního podávání.

Dimethyl-fumarát (BG-12, DMF), který je metabolizován na monomethyl-fumarát (MMF), účinkuje aktivací nukleárního faktoru Nrf2. Podobně jako alemtuzumab není také novým lékem, je nástupcem předchozí léčby používané u psoriázy. Neuoprotektivní účinek dimethyl-fumarátu je dán aktivací Nrf2 a tím transkripce genů, které kódují antioxidanty a cytoprotektivní proteiny. Zde hraje významnou úlohu glutathion, který volné radikály vychytává. Dochází k optimalizaci mitochondriálních funkcí a k neuroprotektivní

podpoře během oxidativního stresu (English et al., 2015). Při podání dimethyl-fumarátu dochází k lymfopenii a k leukopenii. Proto je v prvním roce léčby vhodná kontrola krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (KO) každých 6–8 týdnů (tabulka 4), z důvodu potřeby včasného zachytu poklesu a zachytu kritických hodnot lymfopenie (méně než 500 lymfocytů/mikrolitr nebo méně než 3000 leukocytů/mikrolitr). K tomuto postupu přistoupila Německá společnost pro neurologii již v roce 2014 z důvodu klinické bezpečnosti, včetně rizika PML ([http://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2014/141025\\_DGN\\_PM\\_Diemethylfumarat\\_final.pdf](http://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2014/141025_DGN_PM_Diemethylfumarat_final.pdf)), nad rámec dosavadního doporučení SPC, které uvádí provádět kontroly každé 3 měsíce. Pokud jsou hodnoty po prvním roce léčby v normálním rozmezí, lze prodloužit interval kontrol KO na 3–6 měsíců. Normálně dochází při léčbě k redukci v bílém krevním obraze o 15–30% (Paul et al., 2015).

Teriflunomid reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), který je nutný pro *de novo* syntézu pyrimidinu v buňkách. Uvedený mechanismus inhibice a proces přerušení biosyntézy pyrimidinu vede k redukci proliferace autoreaktivních T- a B-lymfocytů. Buňky, které nejsou aktivovány, a také lymfocyty, které homeostaticky proliferují, afektovány nejsou, neboť využívají pro vlastní metabolismus a tvorbu pyrimidinových nukleotidů na DHO-DH nezávislou recyklační „záchrannou“ dráhu.

Teriflunomid blokuje proliferaci v S fázi buněčného dělení, s důsledkem cytostatického efektu na proliferující T- a B-lymfocyty. Tím dojde k terapeutickému ovlivnění patologického zánětlivého procesu u RS (Gold et al., 2011; Warnke et al., 2013; Bar-Or et al., 2014; Bayas et al., 2015; Thon, 2016).

Po perorální aplikaci je teriflunomid ze zažívacího traktu rychle vstřebáván. Jeho biologická dostupnost je téměř 100%. Více

než 99% se váže na plazmatické proteiny. Prochází enterohepatickým cyklem, vylučuje se žlučí a odchází se stolicí. Biologický poločas je přibližně 19 dní. Proto je v případě potřeby rychlého snížení hladiny nutné podat perorálně cholestyramin v dávce 8 g každých 8 hodin po dobu 11 dnů (nebo 4 g každých 8 hodin, pokud není vyšší dávka tolerována). Alternativně je možné, také z důvodu tolerance pacientem, použít aktivní uhlí v dávce 50 g 2krát denně po dobu 11 dnů (Tallantyre et al., 2008; Bayas et al., 2015).

Teriflunomid je imunomodulačním lékem s imunosupresivním účinkem. Dochází k poklesu počtu leukocytů i trombocytů (tabulka 5) (Paul et al., 2015; Thon, 2016). Od zavedení leflunomidu (z něhož metabolizací teriflunomid vzniká) do klinické revmatologické praxe před téměř dvěma dekadami došlo velmi vzácně k výskytu rozvoje PML (Warnke et al., 2013). Je zřejmé, že každá imunomodulační léčba má v rámci imunoregulační také imunosupresivní prvek. Na riziko PML se nesmí proto zapomínat u žádného z používaných léčiv, což platí také pro změnu terapie z těchto bezpečnostních důvodů, např. z natalizumabu na fingolimod.

## Buněčná redistribuce – interpretace kompartmentalizace

Jak je uvedeno výše, musíme dle unikátních mechanismů účinků daných léčiv při interpretaci laboratorních nálezů přesně rozlišovat skutečnou depleci buněk v organizmu od deplece zdánlivé, dané redistribucí (kompartmentalizací) buněk a jejich uzavřením v lymfatických uzlinách, v nichž však zůstávají funkční. Tak tomu je u fingolimodu, čímž je redukována potenciální imunoprese na minimum. V krevním obraze (KO) je sice lymfopenie, která však u fingolimodu neznamena depleci buněk, na rozdíl od jiných léčiv, jež ke skutečné depleci vedou. Lymfopenie v KO u fingolimodu zrcadlí mechanismus jeho účinku, který je spojen s účinností léčiva (Thangada et

**Tab. 5.** Monitorování pacientů léčených teriflunomidem

<b>Teriflunomid</b>	<b>Před léčbou</b>	<b>Během léčby</b>
<b>ALT</b> , AST, GGT, bilirubin	ano	kontrola v prvních 6 měsících každé 2 týdny; po půl roce každé 2 měsíce; při stabilizaci je možné GGT vynechat, kontrolovat zejména ALT
<b>Krevní obraz</b> (absolutní počet a diferenciální rozpočet)	ano	kontrola zpočátku každé 2 měsíce, po půl roce čtvrtletně
<b>Krevní tlak</b>	ano	průběžné kontroly
Těhotenství	zjistit stav	kontraindikace

al., 2010; Oo et al., 2011; Gonzalez-Cabrera et al., 2012; Yamout et al., 2015). Funkčnost lymfocytů, uzavřených účinkem fingolimodu v lymfatických uzlinách, byla ověřena také vakcinačními studiemi jak u dobrovolníků, tak u pacientů s RS. Neživé vakcíny je možné u pacientů léčených fingolimodem použít bez vysazení léčby a jsou funkční. Jejich použití navozuje dostatečnou tvorbu protilátek v rámci specifické imunitní reakce (Thon, 2012).

## Závěr

Moderní léčba pacientů s RS a její bezpečnost může být z imunologického hlediska monitorována vyšetřením krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Jedná se o velmi citlivý a ekonomicky nenáročný laboratorní parametr, není nezbytné vyšetření buněčných subpopulací průtokovou cytometrií. Podstatná je správná interpretace výsledků lymfopenie v periferní krvi. Jedná se o klinicky zásadní rozlišení

deplece proti změně kompartmentalizace buněk. Tak, aby nebyla vysazována léčba u pacientů, při níž mechanismus účinku léčiva vede ke změně redistribuce lymfocytů v organizmu a jejich uzavření v uzlinách. Tak je tomu v případě léčby fingolimodem; vysazení účinné léčby by mohlo vést k exacerbaci onemocnění (rebound fenoménu, Hatcher, 2016) a tím k poškození pacienta.

*Podpořeno projektem CETOCOEN PLUS.*

## LITERATURA

- Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol.* 2014; 262: 57–65.
- Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014; 74: 659–674.
- Bayas A, Mäurer M. Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9: 265–274.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 402–415.
- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, Bar-Or A, Gujrathi S, Hartung JP, Cravets M, Olson A, Frohna PA, Selmaj KW; RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 373–381.
- Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011; 69: 759–777.
- D'Amico E, Leone C, Caserta C, Patti F. Oral drugs in multiple sclerosis therapy: an overview and a critical appraisal. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15: 803–824.
- Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015; 17: 354–365.
- English C, Aloï JJ. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2015; 37: 691–715.
- Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 75–84.
- Gonzalez-Cabrera PJ, Cahalan SM, Nguyen N, Sarkisyan G, Leaf NB, Cameron MD, Kago T, Rosen H. S1P(1) receptor modulation with cyclical recovery from lymphopenia ameliorates mouse model of multiple sclerosis. *Mol Pharmacol.* 2012; 81: 166–74.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 790–794.
- Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 74: S3–7.
- Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology.* 2011; 76: S3–8.
- Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med.* 2011; 12: 213–228.
- Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 520–529.
- Lee CW, Choi JW, Chun J. Neurological S1P signaling as an emerging mechanism of action of oral FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis. *Arch Pharm Res.* 2010; 33: 1567–1574.
- Longbrake EE, Cross AH. Effect of Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies on B Cells and Humoral Immunity. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 219–225.
- Mareckova H, Havrdova E, Krasulova E, Vankova Z, Koberova M, Sterzl I. Natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis: first experience. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1110: 465–473.
- Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, Hess C, Kappos L, Brinkmann V. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 75: 403–410.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 903–914.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 938–52.
- Oo ML, Chang SH, Thangada S, Wu MT, Rezaul K, Blaho V, Hwang SJ, Han DK, Hla T. Engagement of S1P1-degradative mechanisms leads to vascular leak in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2290–300.
- Paul F, Ruprecht K. Aktuelle Immuntherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt.* 2015; 86(8): 1031–1042.
- Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 366: 339–347.
- Pinschewer DD, Brinkmann V, Merkler D. Impact of sphingosine 1-phosphate modulation on immune outcomes. *Neurology.* 2011; 76: S15–19.
- Selmi C, Mix E, Zettl UK. A clear look at the neuroimmunology of multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev.* 2012; 11: 159–162.
- Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J.* 2008; 15: 62–68.
- Thangada S, Khanna KM, Blaho VA, Oo ML, Im DS, Guo C, Lefrançois L, Hla T. Cell-surface residence of sphingosine 1-phosphate receptor 1 on lymphocytes determines lymphocyte egress kinetics. *J Exp Med.* 2010; 207: 1475–1483.
- Thon V. Imunologické aspekty moderní léčby roztroušené sklerózy. *Klinická imunologie a alergologie.* 2015; 25: 21–24.
- Thon V. Roztroušená skleróza – prevence infekcí varicella-zoster virem (VZV) před zahájením léčby fingolimodem. *Alergie.* 2012; 14: 140–142.
- Thon V. Teriflunomid v léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy – imunomodulační mechanismy. *Neurol. praxi.* 2016; 17: 63–66.
- Warnke C, Stüve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115 Suppl 1: S90–94.
- Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J, Hemmer B, Stüve O. Current treatment strategies for multiple sclerosis – efficacy versus neurological adverse effects. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 209–219.
- Yamout BI, Zeineddine MM, Sawaya RA, Khoury SJ. Safety and efficacy of reduced fingolimod dosage treatment. *J Neuroimmunol.* 2015; 285: 13–15.