

Roztroušená skleróza – eskalace léčby a medicína založená na důkazech

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Vzhledem k imunopatologickým dějům uplatňujícím se v patogenezi roztroušené sklerózy a jejich vysoké aktivitě v počátku nemoci je kladen důraz na časné zahájení léčby. Při nedostatečném nebo parciálním efektu léků první volby je nutno včas přistoupit k eskalaci léčby. Optimalizace léčby významně snižuje riziko nevratné progresy onemocnění.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, medicína založená na důkazech.

Multiple sclerosis – escalation therapies and evidence-based medicine

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. Early treatment is the goal due to high activity of immunopathological processes during the beginning of this disease. If a treatment effect is insufficient or missing then escalation therapy is indicated. Optimizing treatment in MS earlier may prevent accumulation of irreversible damage.

Key words: multiple sclerosis, evidence-based medicine.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém. Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy, které je v současné době nevyléčitelné. Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stadiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Protože se neuronální ztráta objevuje již v časných stadiích nemoci a ztráta neuronů pod určitou hranici vede k nevratné ztrátě funkce, je nezbytné neodladovat zahájení léčby po definitivním stanovení diagnózy RS.

Moderní trendy léčby

Medicína založená na důkazech (EBM – Evidence-Based Medicine) je koncepce zmiňovaná téměř ve všech oborech medicíny. Má zásadní úlohu v procesu přenosu výsledků

klinického výzkumu do klinické praxe. EBM je integrace nejlepšího důkazu získaného výzkumem s klinickou zkušeností a hodnotami pacienta (Sackett et al., 2000).

Cílem léčby RS je dosáhnout dlouhodobé remise onemocnění. Ta podle moderního konceptu NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity) zahrnuje pacienta s následujícími parametry onemocnění: 1. bez potvrzeného relapsu, 2. bez progresy v EDSS (Expanded Disability Status Scale), 3. bez nových T2 hyperintenzních lézí nebo gadolinium enhancing lézí při provedené magnetické rezonanci (MR) mozku, 4. atrofie mozku není větší než 0,4 % za rok (Cree et al., 2015). K dosažení tohoto stavu je nezbytný nejen aktivní přístup lékaře, ale rovněž aktivní a spolupracující pacient dodržující doporučené postupy léčby.

Léčba roztroušené sklerózy

V současné době lze u pacientů s relabující-remitující formou (RR RS) použít interferon beta-

-1a (30 mcg v intramuskulární injekci týdně), glatiramer acetát (20 mg v podkožní injekci denně nebo 40 mg 3x týdně), interferon beta-1b (0,25 mg (1 ml) subkutánně obden), interferon beta-1a (22 mcg nebo 44 mcg subkutánně 3x týdně), peginterferon beta-1a (125 mcg v podkožní injekci 1x za 14 dní), dimethyl fumarát (120 mg 2x denně perorálně po dobu jednoho týdne a následně 240 mg 2x denně), teriflunomid (14 mg perorálně denně), fingolimod (0,5 mg perorálně denně), natalizumab (300 mg intravenózně v intervalu 4 týdny), ev. alemtuzumab.

Zcela zásadním krokem k dosažení dlouhodobé remise je po stanovení diagnózy RS výběr adekvátního léčebného přípravku. Terapie RS je zahájena obvykle imunomodulačním lékem první volby. Při jeho nedostatečném efektu nebo nesnášenlivosti je doporučena změna léku v rámci 1. linie nebo eskalace léčby do linie druhé. Mezi léky 1. linie řadíme interferony beta (IFN β), glatiramer acetát (GA) a teriflunomid. Jsou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., martin.valis@fnhk.cz

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr.: Neurol. praxi 2017; 18(6): suppl F

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2017

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2017

hrazeny pro léčbu pacientů s jedinou demyelinizační příhodou a aktivním procesem, která byla natolik závažná, že vedla k léčbě kortikosteroidy nebo pro pacienty s jistou diagnózou RR RS v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (dva dokumentované a léčené relapsy za jeden rok nebo tři relapsy za dva roky) a invalidita nepřesahuje stupeň 4,5 EDSS. Léčba je ukončena při neefektivitě (dva těžké relapsy, zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců, ztrátě schopnosti chůze, tzn. EDSS více než 6,5). Dimethyl fumarát (DMF), fingolimod a natalizumab jsou řazeny do linie druhé, ale při vysoké aktivitě nemoci (dva těžké relapsy/jeden rok a zároveň jeden a více gadolinium enhancujících lézí na MR či významné zvýšení T2 lézí na kontrolní MR ne starší než 3–6 měsíců) je žádoucí jejich použití v první linii. Indikací alemtuzumabu je aktivní RS. DMF a fingolimod lze v ČR použít v rámci 1 ½ linie, tzn. u nemocných se známky nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu.

Léky I. linie

Účinnost všech léků první volby je podpořena výsledky klinických studií. Ve studii REFLEX (REbif FLEXible dosing in early MS) byla u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) léčených IFNβ-1a 44 μg 3x týdně ve formě podkožní injekce doba do prvního relapsu prodloužena o 213 dní oproti placebu. IFNβ-1a snížil riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS) o 56%. Podíl pacientů s relapsem a konverzí do CDMS během dvou let léčby byl pouze 21% pacientů léčených IFNβ-1a ve srovnání se 38% pacientů na placebo (Comi et al., 2012). Benefit časné léčby pacientů s CIS dokumentuje také klinická studie CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex MS Prevention Study). Konverze do CDMS byla u 20% léčených nemocných oproti 35% nemocným na placebo (Jacobs et al., 2000). Ve studii BENEFIT (Betaseron in Newly Emerging MS for Initial Treatment) s IFNβ-1b subkutánně 250 μg obden byla pravděpodobnost vývoje CDMS do dvou let léčbou redukována z 45% na 28%. Léčba CIS GA oddaluje druhou ataku o 45% a zpomaluje progresi disability (Comi et al., 2009). Teriflunomid snižuje riziko druhého relapsu o 35% u pacientů s CIS (Miller et al., 2014).

Rozhodovací proces v léčbě I. linie

Při výběru prvoliniového léku je nutné vzít v úvahu veškerá potenciální rizika vyplývající z dlouhodobé léčby (chřipkovité stavy po aplikaci IFNβ, rizika hepatopatie u IFNβ a teriflunomidu, lokální kožní reakce při aplikaci interferonu a GA, alopecie a teratogenní rizika teriflunomidu, atd.). Do rozhodovacího procesu je potřeba zapojit i pacienta a znát jeho preferenci ve způsobu podání a četnosti užívání léku. V průběhu léčby je potřeba sledovat specifické situace, které mohou bránit pokračování v léčbě: lokální kožní reakce, ztížené dýchání a bolest na hrudi u GA, flu-like syndrom, kožní reakce, deprese a hepatopatie u IFNβ, dále pak hepatopatii, průjem, nauzeu a alopecii u teriflunomidu. Významný pokrok ke zvýšení dlouhodobé adherence k léčbě přinesl elektronický aplikátor RebiSmart®. Umožňuje nastavit rychlost i hloubku vpichu, rychlost a dobu aplikace injekce, upozornit na čas aplikace a rovněž i místo aplikace léku, ošetřujícímu personálu přináší zpětnou vazbu o compliance pacienta (Bayas et al., 2015).

Poměrně velká část pacientů léčená léky první volby však vykazuje nedostatečnou nebo žádnou terapeutickou odpověď (30–60% léčených pacientů) (Trojano et al., 2003; Waubant et al., 2003). Několik studií se věnovalo srovnání účinnosti jednotlivých IFNβ. Studie EVIDENCE srovnávala účinek IFNβ-1a (44 μg 3x týdně v subkutánní injekci) a IFNβ-1a (30 μg 1x týdně intramuskulárně). Byl zjištěn signifikantně nižší počet relapsů u pacientů užívajících IFNβ-1a 44 μg a zároveň snížení počtu relapsů a aktivity na MR u pacientů, kteří podstoupili switch-in z IFNβ-1a 30 μg na 44 μg (Schwid et al., 2005). Studie INCOMIN porovnávala IFNβ-1b (250 μg obden v subkutánní injekci) a IFNβ-1a (30 μg 1x týdně intramuskulárně). Při léčbě IFNβ-1b byl zaznamenán větší počet pacientů bez relapsu a menší množství nových T2 lézí při provedeném MR (Durelli et al., 2002). Koch-Henriksen et al. (2006) při porovnání účinku IFNβ-1a (22 μg 3x týdně v subkutánní injekci) a IFNβ-1b (250 μg obden v subkutánní injekci) neshledali rozdíl v počtu relapsů za 24 měsíců či době do prvního relapsu. Němečtí autoři sledovali v prospektivní studii pacienty s nedostatečnou odpovědí na DMD 1. linie pomocí trojškálového, tzv. analogového modelu. Optimalizace léčby na subkutánní IFNβ-1a 44 μg vedla u těchto pacientů ke snížení klinické a MRI aktivity (Masri et al., 2010).

Samostatnou skupinou jsou nemocní, u kterých je při léčbě IFN zaznamenána pozitivita neutralizačních protilátek, jež mohou snižovat jejich účinnost (Kappos et al., 2005). Proto tito pacienti mohou profitovat ze změny léčby na GA.

S ohledem na historická nekonzistentní data u pacientů s přetrvávající aktivitou nemoci nebývá lékový switch mezi interferony a GA některými autory doporučen (Carrá et al., 2008; Durelli et al., 2002; Gajofatto et al., 2009; Koch-Henriksen et al., 2006; Prosperini et al., 2011). Na druhou stranu výsledky studie EVIDENCE vedly americkou FDA ke zrušení „orphan status“ přípravku Avonex, a tím byl umožněn vstup subkutánnímu IFNβ-1a na americký trh.

Validní poznatky o změně léčby v 1. linii přinesla registrační studie alemtuzumabu CARE MS II, v níž byl použit jako aktivní komparátor subkutánní IFNβ-1a 44 μg 3x týdně. Do studie byli zařazeni pacienti s alespoň jedním relapsem na dosavadní léčbě IFN nebo GA. Většina (79%) těchto pacientů měla anamnézu nedostatečné odpovědi na IFN. Přesto byla v rameni eskalovaném na IFNβ-1a 44 μg pozorována v průběhu následujících dvou let stabilizace EDSS u 29,9% pacientů a u dalších 29,4% došlo dokonce ke snížení EDSS skóre, téměř polovina pacientů zůstala bez relapsu (Coles et al., 2012).

Léky II. linie

V praxi se pro pacienty s trvající aktivitou onemocnění na DMD 1. linie jeví jako účinnější změna na jinou léčbu – DMF, fingolimod, natalizumab ev. alemtuzumab. Účinnost DMF byla potvrzena ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III – DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis) a CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS) (Gold et al., 2012; Fox et al., 2012). Ve studii DEFINE (n=1 234) byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 na léčbu DMF v dávce 240 mg p.o. dvakrát denně nebo DMF 240 mg p.o. třikrát denně nebo na podávání placeba v trvání dvou let. Počet relapsů byl signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině (27% s DMF 2x denně and 26% s DMF 3x denně vs. 46% placebo, P<0,001). Roční počet relapsů po dvou letech byl 0,17 ve skupině léčených 2x denně a 0,19 ve skupině léčených 3x denně oproti 0,36 v placebo skupině (Gold et al., 2012). Ve studii CONFIRM (n=1 430) byli pacienti

v poměru 1 : 1 : 1 : 1 randomizování na dva roky trvající léčbu DMF v dávce 240 mg dvakrát denně nebo třikrát denně nebo na léčbu placeboem či na léčbu GA 20 mg denně ve formě podkožní injekce. Roční počet relapsů byl po dvou letech signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině – DMF 2x denně (0,22), DMF 3x denně (0,20), GA (0,29) a placebo (0,40). Post-hoc analýza srovnávající účinnost DMF a GA neprokázala superioritu DMF (Fox et al., 2012). Post-hoc analýza ze studií DEFINE a CONFIRM prokázala vyšší účinnost DMF u pacientů s nově diagnostikovanou RS oproti placebo a naivních oproti dříve léčeným. U pacientů s předchozí léčbou injekčními DMD 1. linie bylo při léčbě DMF vyšší riziko relapsu a rovněž vyšší riziko progresse EDSS, kdy se u účinnosti DMF statisticky nelišil od placebo. Tato analýza tak zpochybňuje přínos DMF právě v eskalační léčbě (Gold et al., 2015; Hutchinson et al., 2013).

Účinnost fingolimodu byla ověřena dvěma studiemi fáze III, studií TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) a FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010). Ve studii TRANSFORMS byl účinek fingolimodu podávaného ve dvou dávkách (1,25 mg a 0,5 mg) porovnáván s IFNβ-1a v dávce 30 mg i.m. 1x týdně. Roční počet relapsů byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem: 0,2 ve skupině léčené 1,25 mg a 0,16 ve skupině léčené 0,5 mg oproti 0,33 ve skupině léčené IFNβ-1a (Cohen et al., 2010). Ve studii FREEDOMS byla zhodnocena dávka fingolimodu 1,25 mg a 0,5 mg oproti placebo. Roční počet relapsů byl 0,18 při léčbě 0,5 mg fingolimodu, 0,16 při léčbě 1,25 mg fingolimodu a 0,40 při léčbě placeboem ($p < 0,001$). Fingolimod v obou dávkách signifikantně redukoval riziko progresse disability během 24 měsíců (Kappos et al., 2010). Data z registru MSBase (Multiple Sclerosis dataBase) prokazují signifikantní redukci v počtu relapsů a snížení progresse disability u pacientů, kteří podstoupili pro aktivitu nemoci eskalaci léčby z IFNβ/GA na fingolimod. Jiná analýza stejného registru však neprokázala snížení aktivity onemocnění při převedení stabilních pacientů z injekční léčby na perorální (Spelman et al., 2016).

Účinnost natalizumabu byla potvrzena v monoterapii u pacientů s RR RS ve studii

fáze III AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis). Studie zahrnovala 627 pacientů léčených natalizumabem a 315 ve skupině s placebo. Ve skupině léčených natalizumabem došlo po dvou letech k signifikantnímu snížení výskytu relapsů o 68 % ($p < 0,001$) a ke snížení rizika trvalé progresse invalidity o 42 % ($p < 0,001$). Po roce sledování bylo bez progresse ve skupině léčených natalizumabem 77 % pacientů oproti 56 % v placebové skupině, po dvou letech 67 % resp. 41 % pacientů (Polman et al., 2006). Řada observačních studií prokazuje pozitivní efekt eskalace na natalizumab při nedostatečné odpovědi na léčbu IFNβ/GA (Belachew et al., 2011; Putzki et al., 2010; Rio et al., 2012). V práci Baronciniho (2016) byl po dvou letech sledování ve skupině s natalizumabem oproti skupině s fingolimodem zjištěn vyšší podíl pacientů bez relapsu (66 % vs. 80 %, $p = 0,015$), vyšší podíl pacientů se zlepšením disability (6 % vs. 15 %, $p = 0,033$), nižší podíl pacientů s MR aktivitou onemocnění (38 % vs. 14 %, $p = 0,001$) a vyšší podíl pacientů, kteří byli bez známek aktivity onemocnění (NEDA-3; 44 % vs. 70 %, $p < 0,001$).

V klinických studiích fáze III (alemtuzumab) probíhaly dvě studie CARE-MS I a CARE-MS II (The Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, CARE-MS) (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012). Ve studii CARE-MS I byl alemtuzumab podáván dosud naivním pacientům, studie CARE-MS II byla provedena u již dříve léčených nemocných. Alemtuzumab se podává standardně ve dvou cyklech po 12 měsících, v prvním cyklu pět dnů po sobě 12 mg, po 12 měsících tři dny po sobě 12 mg. Ve studii CARE-MS I byli pacienti rozděleni na skupinu léčenou alemtuzumabem v dávce 12 mg nebo IFNβ-1a 44 μg 3x týdně ve formě podkožní injekce. Ve studii CARE-MS II byly iniciálně tři skupiny (alemtuzumab 12 mg, alemtuzumab 24 mg a IFNβ-1a). Pokud pacienti naplnili kritéria k dalšímu přeléčení (≥ 1 relaps a/ nebo ≥ 2 MR nové léze), byl další léčebný cyklus podán za 12 měsíců po předchozím tři dny po sobě v dávce 12 mg alemtuzumabu/den. Ve studii CARE-MS I došlo k 55% redukci relapsů ve srovnání s IFNβ-1a, hodnota EDSS byla zlepšena o 0,17 ve skupině s alemtuzumabem a zhoršena o 0,24 ve skupině s IFNβ-1a (Cohen et al., 2012). Ve studii CARE-MS II byla redukce relapsů 49 % ve srovnání s IFNβ-1a. Snížení rizika disability bylo o 42 % ve skupině léčených alemtuzumabem ve srovnání se sku-

pinou pacientů léčených IFNβ-1a (při podávání alemtuzumabu došlo k progresi u 13 % pacientů, při podávání IFNβ-1a u 20 % pacientů). Ke zlepšení EDSS došlo ve skupině léčených alemtuzumabem i IFNβ-1a (Coles et al., 2012). V práci Kalinčíka et al. (2017) je porovnávána účinnost natalizumabu, IFNβ, alemtuzumabu, fingolimodu. Byla prokázána superiorita alemtuzumabu nad fingolimodem a IFNβ. Alemtuzumab i natalizumab prokázaly vysokou účinnost léčby a rozhodnutí o jejich nasazení se odvíjí od bezpečnostních profilů léků ve vztahu k jednotlivému pacientovi.

Rozhodovací proces v léčbě II. linie

Obdobně jako u výběru prvoliniového léku, rovněž u léků druhé řady je nezbytné velmi pečlivě zvolit léčbu s přihlédnutím k rizikům vyplývajícím z dlouhodobé léčby a preferenci pacienta s ohledem na věk a pohlaví.

Velmi závažnou komplikací léčby natalizumabem je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), infekční onemocnění mozku způsobené John Cunninghamovým virem (JCV). Projevy PML zahrnují poruchy řeči, zraku, slabost, změny nálad a chování nebo epileptické záchvaty. Pacienti, kteří mají vysoké riziko onemocnění, jsou: s pozitivním výsledkem testu protilátek proti JCV a vysokým indexem protilátek proti JCV (více než 1,5), probíhající léčbou natalizumabem více než dva roky a pokud užívali imunosupresiva před zahájením léčby natalizumabem. Vyšetření protilátek proti JCV a stanovení indexu je nezbytné nejen před zahájením léčby natalizumabem, ale i v jeho průběhu. Natalizumab je doporučen jako vysoce účinný lék pro pacienty s negativitou protilátek proti JCV. U těchto pacientů je však nutné pravidelně testovat přítomnost protilátek proti JCV (2–3 % falešná negativita výsledků a možné riziko sérokonverze) (Outterryck et al., 2013; Gorelik et al., 2010). Všichni pacienti užívající natalizumab by měli podstoupit MR vyšetření alespoň jedenkrát ročně, nemocní se zvýšeným rizikem PML pak každých 3–6 měsíců. U pacientů s vysokým rizikem vzniku PML je třeba pečlivě zvážit, zda přínosy léčby dostatečně převyšují toto riziko.

Plán minimalizace rizik při zahájení léčby fingolimodem zahrnuje vyšetření protilátek proti varicella-zoster viru, oftalmologem (otáz-

ka makulárního edému), kardiologem (otázka bradyarytmií) a základní hematologické a biochemické vyšetření krve. Pro reprodukční toxicitu u žen ve fertilním věku se doporučuje důsledná kontracepce. Plánování gravidity je možné nejdříve tři měsíce po posledním užití léku. Na tuto skutečnost je nutné myslet již při zvažování nasazení léku. V průběhu léčby je prováděna pravidelná monitorace krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů (přerušení léčby při potvrzeném počtu lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$), biochemické vyšetření krve (riziko zvýšení hodnot jaterních testů) a jsou doporučeny pravidelné kontroly očním lékařem. Protože se jedná o imunomodulátor s potenciálně imunosupresivními vlastnostmi, je nutné pečlivě sledovat možné známky infekce. Při

léčbě fingolimodem byl rovněž zaznamenán případ PML.

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených DMF patří gastrointestinální obtíže (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha, bolest v horní části břicha). Objevují se zejména na počátku léčby (především během prvního měsíce), většina však odezní či se zmírní v průběhu prvního měsíce léčby. Přesto nasazení tohoto léku musí být velmi obezřetně zváženo u nemocného s již preexistující anamnézou gastrointestinálních obtíží. Při léčbě DMF byly zaznamenány i případy PML. Za rizikovou je považována perzistující lymfopenie (Bomprezzi, 2015).

Sekundární autoimunitní poruchy zahrnující poruchy štítné žlázy, nefropatie a autoimunitní trombocytopenie představují významné riziko

spojené s léčbou alemtuzumabem. Ke snížení rizik je nezbytné laboratorní monitorování pacientů (vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů, vyšetření sérové hladiny kreatininu a moči, stanovení hladiny TSH).

Závěr

Léčba RS je dlouhodobý proces, který musí být zahájen ihned po stanovení diagnózy RS. Výběr vhodného léku je zcela zásadní pro zachování funkční nezávislosti a udržení kvality života nemocného. Při tomto rozhodování bere lékař v úvahu nejen vlastní zkušenost, ale opírá se rovněž o recentní vědecké poznatky a respektuje přání pacienta.

Podpořeno výzkumným projektem PROGRES Q40 na LF UK a MH CZ – DRO (UHHK 00179906).

LITERATURA

- Bayas A, Ouallet JC, Kallmann B, Hupperts R, Fulda U, Marhardt K. Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12(9): 1–12.
- Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, Delvaux V, Hansen I, Calay P, Hafsi KE, Moonen G, Tshibanda L, Vokaer M. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(2): 240–245.
- Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1): 20–30.
- 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.
- Carrá A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, Halfon M, Jaacks G, López A, Sinay V, Vrech C. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008; 15: 386–393.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P2199; 380: 1819–1828.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg

- M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISE study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503–1511.
- Cree BAC, Kappos L, Freedman MS, Cohen JA, Sprenger T, Ritter S, Tomic D, Piani Weber D. Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment. Poster presented at: 31st ECTRIMS Annual Congress; October 7–10, 2015; Barcelona, Spain. Poster Session 1; P627.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453–1460.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigi-lietta 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.
- Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(1): 50–58.
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, Kurukulasuriya NC. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* 2015; 21(1): 57–66.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selimaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.
- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen LL, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz SE, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 295–303.
- He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Lugaesi A, Izquierdo G, Grammond P, Duquette P, Girard M, Pucci E, Iuliano G, Alroughani R, Oreja-Guevara C, Fernandez-Bolaños R, Grand'Maison F, Sola P, Spitaleri D, Granella F, Terzi M, Lechner-Scott J, Van Pesch V, Hupperts R, Sánchez-Menoyo JL, Hodgkinson S, Rozsa C, Verheul F, Bu-

- tzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(4): 405–413.
- Hutchinson M, Gold R, Fox RJ, Havrdova E, Giovannoni G, Zhang A, Hotermans C, Stephan M, Bar-Or A. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl-fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis according to prior therapy: an integrated analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Poster presented at: 29th ECTRIMS Annual Congress; October 2–5, 2013; Copenhagen, Denmark; P563.
- Jacobs L, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000 Sep 28; 343(13): 898–904.
- Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, Wilkins A, Pearson O, Ziemssen T, Hutchinson M, McGuigan C, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Izquierdo G, Lugaesi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Alroughani R, Pucci E, Sola P, Hupperts R, Lechner-Scott J, Terzi M, Van Pesch V, Rozsa C, Grand'Maison F, Boz C, Granella F, Snee M, Spitaleri D, Olascoaga J, Bergamaschi R, Verheul F, Vucic S, McCombe P, Hodgkinson S, Sanchez-Menoyo JL, Ampara R, Sirmo M, Csepány T, Ramo C, Cristiano E, Barnett M, Butzkueven H, Coles A; MSBase Study Group. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16(4): 271–281.
- Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65(1): 40–47.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389–397.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

24. Koch-Henriksen N, Sørensen P, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, Heltberg A, Kristensen O, Stenager E, Petersen T, Hansen T; Danish Multiple Sclerosis Group. A randomized study of two interferon- β treatments in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056–1060.
25. Masri S, Blodau A, Zessack N, Lang M. Optimizing immunomodulatory therapy with interferon β in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2010; 12: 147–154.
26. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(10): 977–986.
27. Outteryck O, Zéphir H, Salleron J, Ongagna JC, Etzeberria A, Collongues N, Lacour A, Fleury MC, Blanc F, Giroux M, de Seze J, Vermersch P. JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab. *Mult Scler.* 2014; 20(7): 822–829.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 899–910.
29. Prosperini L, Borriello G, De Giglio L, Leonardi L, Barletta V, Pozzilli C. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon β dose should be effective? *BMC Neurol.* 2011; 11: 26.
30. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, Maschke M, Tettenborn B, Limmroth V. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing–remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol.* 2010; 17(1): 31–37.
31. Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castilló J, Tur C, Comabella M, Montalban X. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012; 19(6): 899–904.
32. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine, How to practice and teach EBM. 2nd edition. Churchill Livingstone, 2000.
33. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-Response: European North American Comparative Efficacy Study Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Enhanced benefit of increasing interferon β -1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 785–792.
34. Spelman T, Mekhael L, Burke T, Butzkueven H, Hodgkinson S, Havrdova E, Horakova D, Duquette P, Izquierdo G, Grand'Maison F, Grammond P, Barnett M, Lechner-Scott J, Alroughani R, Trojano M, Lugaresi A, Granella F, Pucci E, Vucic S. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2016; 23: 729–736.
35. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 1): 37–43.
36. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Avolio C, Giuliani F, Fuiani A, Livrea P; Southern Italy MS Group. Interferon β in relapsing–remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler.* 2003; 9: 451–457.
37. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61: 184–189.