

Porovnanie bezpečnosti a monitoringu DMD liekov prvej eskalačnej línie – dimetylfumarát, fingolimod, kladribin a okrelizumab

MUDr. Eva Kmeťová

Neurologické oddelenie, KNTB, a. s., Zlín

Liečba relaps remitentnej roztrúsenej sklerózy (RR RS) prekonáva v posledných rokoch výrazný pokrok. Vo svetle rozširujúcich sa liečebných možností u pacientov s roztrúsenou sklerózou sa stáva otázka bezpečnosti a monitoringu dôležitou súčasťou rozhodovania pri voľbe vhodného preparátu. Správna zvolená terapia je dôležitá pre dostatočnú adhérenciu pacienta, a tým aj efektívnosť terapie. Článok sa zameriava na bezpečnosť a sledovanie pacientov liečených DMD preparátmi 1,5-tej eskalačnej línie.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, bezpečnosť, monitoring.

Comparison of the safety and monitoring DMD's of the first-and-a-half escalation therapy – dimethyl fumarate, fingolimod, cladribin, ocrelizumab

Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) has been progressing tremendously over recent years. In the light of expanding treatment options for patients with multiple sclerosis, the issue of safety and monitoring has become an important part of the decision-making process when choosing a suitable treatment. Properly selected therapy is important for patients' adherence and effective therapy. This article focuses on the safety and monitoring of patients treated with DMDs of the „first-and-a-half“ escalation line.

Key words: multiple sclerosis, safety, monitoring.

Úvod

Roztrúsená skleróza (RS) je chronické, zápalové, autoimunitne podmienené ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), pričom klinické prejavy sú značne heterogénne. V úvode dominuje zápal spôsobujúci poškodenie myelínovej pošvy nervových vlákien, vedúci k prerušeniu prenosu signálov v mozgu a v mieche. V ďalšom priebehu narastajú neurodegeneratívne procesy, ktoré spolu s axonálnou stratou a mozgovou atrofiou vedú k trvalej invalidite (Mayer et al., 2018).

Liečba RS vyžaduje v dnešnej dobe individuálny prístup a starostlivé monitorovanie účinnosti preparátu a jeho možných nežiaducich účinkov. Dôraz sa kladie na jej skoré zahájenie, rozpoznanie

rizikového pacienta a jeho včasnú eskaláciu s ohľadom na profil pacienta. Tretie tisícročie nám prináša nové terapeutické možnosti v liečbe RS. Okrem klasických interferónov a glatiramer acetátu, máme v súčasnosti zaujímavé možnosti liečby v rámci eskalačnej terapie. Skorá eskalácia je žiaduca k udržaniu ako klinickej, tak aj rádiologickej remisie ochorenia. Dimetyl fumarát a fingolimod radíme medzi lieky 1,5-tej línie, sú indikované u chorých so známami nepriaznivej prognózy ochorenia. Jedná sa o pacientov, u ktorých došlo navzdory liečbe najmenej jedným prípravkom prvej línie k rozvoju aspoň jedného stredne ťažkého alebo ťažkého relapsu. V najbližšej dobe by nám rady 1,5-tej línie mali rozšíriť 2 nové preparáty – kladribin a okrelizumab, ktoré čakajú na schválenie úhradových kritérií

poistovňou. Tieto lieky sú súčasťou moderného konceptu liečby RS – NEDA (no evidence of disease activity). Liečba podľa konceptu NEDA-4 znamená stav, kedy pacient: 1. je bez relapsov, 2. neobjavujú sa nové T2 hyperintenzné lézie alebo gadolínium enhancujúce lézie na magnetickej rezonancii (MRI), 3. je bez progresie v EDSS (expanded disability status scale), 4. atrofia mozgu nie je väčšia než 0,4% za rok. Tento koncept bol navrhnutý v roku 2016 a jeho udržanie v klinickej praxi prináša nemalé úsilie (Cree et al., 2015).

Dimethyl fumarát (DMF, Tecfidera)

DMF je perorálny prípravok užívaný v dávke 240mg dvakrát denne. Mechanizmus účinku nie

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Kmeťová, kmetova@bnzlin.cz

Neurologické oddelenie, KNTB, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(6): 431–434

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2018

je plne objasnený, zásadný je jeho efekt na obmedzenie oxidatívneho stresu cestou aktivácie nukleárneho faktora Nrf2.

Kontraindikáciou liečby je precitlivosť na účinnú látku alebo pomocné látky prípravku. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky (incidencia $\geq 10\%$) ovplyvňujúce tolerabilitu DMF patria predovšetkým gastrointestinálne symptómy a začervenanie (flush), objavujú sa väčšinou v úvode liečby. Flush je charakterizovaný ako pocit tepla, začervenania, pálenia a hyperémie. Je spôsobený uvoľňovaním prostaglandínov, preto ho môžeme ovplyvniť podávaním kyseliny acetylsalicylovej pred užitím tablety DMF. Ku gastrointestinálnym symptómom patrí nauzea, zvracanie, hnačka a bolesti brucha. Zmierniť ich môžeme dietetickými opatreniami, podávaním inhibítorov protónovej pumpy, prokinetik, antiemetik a titráciou DMF v úvode liečby. V publikácii autorov Phillips a kol., 2015 bola incidencia gastrointestinálnych príznakov 17 % v skupine s placebom versus 27 % v skupine s DMF, začervenanie sa objavilo u 5 % ľudí v skupine s placebo a u 37 % v skupine s DMF (Phillips et al., 2015, www.sukl.cz). Nebol zistený vyšší záchyt infekcií ani oportúnnych infekcií. V placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie transamináz, proteinúria a pokles počtu lymfocytov. Pri vzostupe transamináz nad 3-násobok normy sa odporúča liečbu prerušiť až do normalizácie krvných výsledkov. Počet lymfocytov klesol v priemere o 30 % v priebehu prvého roka liečby. Priemer a medián počtu lymfocytov sa pohyboval v normálnom rozmedzí. U 2,5–5 % pacientov liečených DMF sa objavila závažná lymfopénia s počtom lymfocytov menej než $<0,5 \times 10^9$ lymfocytov/l. Ak pretrváva 6 mesiacov alebo dlhšie, treba zvážiť prerušenie liečby DMF (Gold et al., 2012). Vážnou komplikáciou liečby je PML (progresívna multifokálna encefalopatia), ktorá sa vyskytla u 5 pacientov so závažnou lymfopéniou. Pri podozrení na PML je nutné liečbu okamžite prerušiť. Údaje o bezpečnosti DMF behom tehotenstva sú zatiaľ obmedzené. Jeho podávanie sa v tehotenstve neodporúča.

Pred nasadením liečby DMF, ako u všetkých ďalej spomenutých liečiv, je potrebné mať k dispozícii referenčné MRI nie staršie ako 3 mesiace. Z laboratórnych testov je potrebný pravidelný monitoring celkového krvného obrazu vrátane lymfocytov, hladín transamináz a N látok.

Fingolimod (Gilenya)

Fingolimod je prvý perorálny preparát medzi DMD liekmi, pôsobí ako antagonist sфингозин-1-fosfátového receptora. Blokuje tým lymfocyty v lymfatických uzlinách, bráni ich prestupu do CNS, čím redukuje zápal a mozgovú atrofiu. Podáva sa 1x denne perorálne.

Z nežiaducich účinkov budí najviac obáv jeho vplyv na kardiovaskulárny systém. Zahájenie liečby je spojené s prechodným, väčšinou asymptomatickým spomalením tepovej frekvencie a poruchami atrio-ventrikulárneho vedenia. Pacienti sú pri prvom podaní lieku 6 hodín EKG monitorovaní s pravidelným meraním tlaku. Liek sa nemá kombinovať s inými bradykardizujúcimi liekmi. Okrem hypersenzitivity na účinnú látku či pomocné látky prípravku je liek kontraindikovaný pri stavoch imunodeficiencie, pri závažných aktívnych infekciách, pri známom malígnom ochorení, u pacientov so závažnými poruchami srdčného rytmu (AV bloky typu Mobitz II a III), pri symptomatickej bradykardii, u pacientov po infarkte myokardu ako aj u chorých po cievnej mozgovej príhode a ťažkej hepatopatii (Calabresi et al., 2014). Pri dlhodobom užívaní môže dôjsť k vzostupu krvného tlaku.

Medzi najčastejšie NÚ patria vírusové chrípkové infekcie, nazofaryngitída, únava, bolesti chrbta, nauzea. Najbežnejšou laboratórnou odchýlkou je lymfopénia a elevácia pečeňových enzýmov. Lymfopénia vyplýva z mechanizmu účinku fingolimodu, je rýchlo reverzibilná, prerušenie liečby sa odporúča pri závažnej lymfopénii $<0,2 \times 10^9$ lymfocytov/l. Celkový počet infekcií bol v štúdiách rovnaký v rameni s fingolimodom aj placebom. Vyšší je výskyt infektov dolných dýchacích ciest a generalizovaných herpetických infekcií. Pred zahájením musí byť preukázaná pozitivita protilátok triedy IgG proti vírusu varicella zoster. Pokiaľ nie sú prítomné, je doporučené očkovanie. Z ďalších možných nežiaducich účinkov je popisovaný makulárny edém behom prvých 3 mesiacov liečby. Vyššie riziko vzniku majú diabetici a pacienti po uveitíde (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010).

Boli hlásené aj ojedinelé prípady PML. Fingolimod radíme do skupiny s nízkym rizikovým potenciálom pre vznik PML rovnako ako DMF (Berger, 2017). Liek má preukázanú teratogenitu na zvieracích modeloch. Riziko významných vývojových väd pri expozícii fingolimodu je 3,5 %, čo je porovnateľné so zdra-

vou populáciou, slabý teratogénny vplyv však vylúčiť nemožno. Odporúča sa preto jeho vysadenie 2 mesiace pred plánovanou graviditou (Geissbühler et al., 2016).

Z hľadiska dlhodobej bezpečnosti je dôležité pravidelne monitorovať kardiovaskulárny systém, očné vyšetrenie po prvých 3 mesiacoch liečby, ďalšie v prípade klinického podozrenia. Štandardom je pravidelný laboratórny monitoring s dôrazom na počet lymfocytov a hladiny pečeňových enzýmov, pacientky je treba poučiť o dôslednej kontracepcii.

Kladribin (Mavenclad)

Perorálny kladribin predstavuje novú liečebnú možnosť pre pacientov s vysoko aktívnou RR RS. Jedná sa o nukleozidový analóg deoxyadenozínu, substitúcia atómu chlóru v purínovom kruhu zabraňuje jeho degradácii a dochádza ku kumulácii intracelulárne, preferenčne v lymfocytoch. Inhibuje ribonukleotid reduktázu a DNA polymerázu, alternuje energetický metabolizmus a indukuje apoptózu, čím redukuje počet deliacich sa aj kludových lymfocytov (Leist et Weissert, 2011). Kladribin je tak zatiaľ jediným predstaviteľom selektívnej imunorekonštitučnej terapie (SIRT) – po podaní v perorálnych pulzoch vedie k prechodnému zníženiu počtu B a T lymfocytov s ich následnou repopuláciou, a to s minimálnym vplyvom na prirodzenú imunitu. Predpokladá sa, že pretrvávajúce efektu kladribinu ďalšie roky po podaní pulzov je spôsobené znížením autoagresívneho potenciálu obnovennej populácie lymfocytov (Giovannoni, 2017). Výhodou tohto liečivého prípravku je jeho komfortné podávanie, pričom 47 % pacientov dosiahlo NEDA koncept po dobu dvoch rokov (Giovannoni et al., 2011).

Údaje o bezpečnosti kladribinu boli zbierané v štúdiách CLARITY, ORACLE-MS, ONWARD a v registri PREMIERE. Medzi kontraindikácie patrí hypersenzitivita na liečivú látku, imunosupresia, HIV, aktívne chronické infekcie (tuberkulóza, hepatitída), aktívna malignita, stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek, tehotenstvo a kojenie. Najčastejším popisovaným nežiaducim účinkom bola lymfopénia a herpetické infekcie, ktoré sa manifestovali u 2,3 % pacientov liečených kladribinom, pričom výskyt bežných infekcií sa nelíšil od skupiny s placebom (www.sukl.cz). Vzhľadom k mechanizmu účinku bola lymfopénia očakávaným NÚ. Stupne lymfopénie

boli klasifikované nasledovne: 0. v medziach normy, 1. dolná hranica normy do $0,8 \times 10^9$ lymfocytov/l, 2. $< 0,8 - 0,5 \times 10^9$ l, 3. $< 0,5 \times 10^9$ l, 4. $< 0,2 \times 10^9$ l. Vo väčšine prípadov sa jednalo o lymfopéniu ľahkého až stredného stupňa, pričom u viac než 90 % pacientov došlo k zlepšeniu na stupeň 0–1 v priebehu 9 mesiacov od poslednej dávky (Giovannoni et al., 2010). Pred zahájením liečby, ako aj v treťom a siedmom mesiaci, je nutná kontrola krvného obrazu (počet leukocytov a lymfocytov) a to po oba roky liečebného režimu. Pred prvým pulzom musí byť počet lymfocytov v norme. Pred zahájením v druhom roku minimálne $0,8 \times 10^9$ lymfocytov/l. U pacientov so 4. stupňom lymfopénie je doporučené preventívne podávanie acykloviru.

U pacientov s negativitou protilátok proti vírusu varicella zoster sa pred zahájením liečby odporúča ich preočkovanie. Pri liečbe kladribinom môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií, preto je potrebné screeningové vyšetrenie zamerané na TBC, HIV, hepatitídu B a C pred prvým aj druhým liečebným pulzom. Dosiaľ nebol hlásený žiadny prípad progresívnej multifokálnej encefalopatie (www.sukl.cz).

Veľká pozornosť v štúdiách s kladribinom bola venovaná malignitám. V CLARITY sa vyskytli celkom 3 prípady malignít v skupine liečenej kladribinom. V skupine s placebom nebol hlásený žiadny prípad malignity, čo viedlo k pozastaveniu registrácie kladribinu a ďalším analýzám (Giovannoni et al., 2010). Zo štúdií ORACLE MS publikovanej o štyri roky neskôr a v meta-analýze 11 štúdií zahrňujúcich prípravky s podobnou indikáciou (natalizumab, glatiramer acetát, dimethyl fumarát, teriflunomid, fingolimod a kladribin) vyplynulo, že výskyt malignít je zrovnateľný s bežnou populáciou a porovnateľný s ostatnými DMD liekmi (Leist et al., 2014; Pakpoor et al., 2015).

U žien vo fertilnom veku musí byť pred zahájením liečby v prvom aj v druhom roku vylúčená gravidita. Behom liečby a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke je doporučená účinná anti-

konceptia, pričom po dobu najmenej 4 týždňov po poslednej dávke je nutné pridať antikoncepciu bariérovú. Platí to pre ženy aj partnerky mužov liečených kladribinom.

Okrelizumab (Ocrevus)

Okrelizumab je nová humanizovaná monoklonálna protilátka zameraná proti antigénu CD20, nachádzajúceho sa špeciálne iba v B lymfoidnej línii. Neovplyvňuje lymfatické kmeňové bunky a prelymfocyty. Jeho imunomodulačný efekt spočíva v selektívnej deplécii pre-B lymfocytov, nezrelých B lymfocytov, zreých aktivovaných B lymfocytov, pamäťových B lymfocytov a plazmatických buniek, čím sa redukuje tvorba protilátok, cytokínov a chemokínov spôsobujúcich zrejme kortikálnu demyelinizáciu a neurodegeneráciu. Po prerušení terapie dochádza k rekonštitúcii B lymfocytov s odstupom 7–10 mesiacov. B lymfocytárny kompartment ostáva trvalo alternovaný. Pri obnove prakticky chýbajú alebo sú silne potlačené pamäťové B lymfocyty (Hauser, 2015).

Okrelizumab je schválený v liečbe relaps-remitentnej roztrúsenej sklerózy a zatiaľ ako jediný DMD liek aj u pacientov s primárne progresívnou RS, u ktorých doteraz neexistovala účinná liečba. Podáva sa intravenóznou infúziou každých 6 mesiacov. Podobne ako u kladribinu, až 47 % pacientov užívajúcich okrelizumab dosahuje úplnú remisiu (NEDA koncept) (Giovannoni, 2017).

Účinnosť a bezpečnosť okrelizumabu bola preukázaná v troch rozsiahlych klinických štúdiách OPERA I, OPERA II a ORATORIO (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017). Kontraindikáciou podania je hypersenzitivita na účinnú látku, aktívne infekcie, aktívne malígne ochorenie, imunosupresia, gravidita a kojenie. 80 % pacientov liečených okrelizumabom a jeho komparátorom hlásilo v štúdiách aspoň 1 nežiaduci účinok. V rámci s okrelizumabom sa najčastejšie jednalo o infúzne reakcie mierne až stredne závažné (pruritus, urtika, začervenanie, pyrexia, dyspnoe). Výskyt bežných infekcií sa nelíšil v oboch sku-

pinách. O niečo vyšší bol výskyt lokalizovaných herpetických infekcií, všetky boli hodnotené ako mierne alebo stredne ťažké, oportúnne infekcie reportované neboli.

Najvýznamnejší nežiaducim účinkom bol zvýšený počet malignít u pacientov liečených okrelizumabom. Najčastejšie sa jednalo o karcinóm prsníka, predovšetkým u pacientiek s primárnou progresiou. Zo štúdie Nielsena et al. vyplýva, že incidencia malignít u pacientov liečených okrelizumabom je porovnateľná s očakávaným výskytom v populácii pacientov s RS, incidencia karcinómu prsníka však ľahko zvýšená je (Nielsen et al., 2006).

Údaj o použití prípravku v tehotenstve sú obmedzené. Štúdie na zvieracích modeloch nepreukázali teratogenitu, bola však pozorovaná reprodukčná toxicita. Podávanie v tehotenstve a počas kojenia je kontraindikované, plodné ženy by mali v priebehu liečby a 12 mesiacov po poslednej infúzii používať antikoncepciu.

Pred zahájením liečby je potrebné vylúčiť aktívne infekcie, HBV, graviditu. Z dôvodu časového výskytu infúzných reakcií je potrebná pred každou infúziou premedikácia metylprednisolonom iv., antihistaminikami a antipyretikami. Štandardom je rutinný laboratórny monitoring a pravidelné kontroly MRI (www.sukl.cz).

Záver

S príchodom nových DMD sa nám rozširujú liečebné možnosti pre pacientov s RS. Na jednej strane máme zavedené liečivá s dobrým bezpečnostným profilom, na strane druhej nám pribúdajú účinnejšie lieky s vyšším potenciálnym rizikom nežiaducich účinkov. DMF a fingolimod sú u nás už etablované lieky s vysokou účinnosťou a dobrou znášanlivosťou. U kladribinu a okrelizumabu bude nutné ďalšie sledovanie dlhodobých bezpečnostných dát, ktoré nám prinesie až klinická prax. Všetky štyri prípravky spĺňajú moderné predpoklady liečby podľa konceptu NEDA, nespornou výhodou je ich pohodlný spôsob aplikácie.

LITERATÚRA

- Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: 59–63
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Lublin FD. Safety and Efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOM II): double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Neurology* 2014; 13(6): 545–556.

- 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, Aradhe S, Kappos L. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intra-muscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
- 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:

- 31stECTRIMS Annual Congress; October 7–10, 2015; Barcelona, Spain. Poster Session 1; P627.
- Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Wang H, Butzkueven H, Tilson H, MacDonald TM, Hellwig K. Cumulative data on pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in comparison with the general population. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS, London, UK). 2016: 14–17.

6. Giovannoni G. Masters of neurology: Ocrelizumab and No Evidence of Disease Activity. *MedPage Today*; February 17, 2017.
7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg S, for the CLARITY study group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010; 362: 416–426.
8. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
9. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K. DEFINE Study Group. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(12): 1098–1107.
10. Hauser SL. Charcot Lecture – beating MS: a story of B cells, with twists and turns. *Mult. Scler* 2015; 21: 8–21.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinski JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Mاستerman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I a OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta 1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3):221–234.
12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman Ch, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, for the FREEDOMS study group. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
13. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M. Oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 257–267.
14. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharm* 2011; 34: 28–35.
15. Mayer L, Fink MK, Sammarco C, Laing L. Management strategies to facilitate optimal outcomes for patients treated with delayed – release dimethyl fumarate. *Drug Saf*. 2018; 41: 347–356.
16. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Mاستerman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 209–220.
17. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbø M, Hjalgrim H. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population based register study. *Int J Cancer* 2006; 118: 979–984.
18. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(6): e158.
19. Phillips JT, Selmaj K, Gold R, Fox JR, Havrdova E, Giovannoni G, Meltzer I. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed – release dimethyl fumarate. *International journal of MS care* 2015; 17(5): 236–243.
20. SmPC Tecfidera, Gilenya, Mavenclad, Ocrevus. Dostupné na www.sukl.cz/databázeleků.