

Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistiky tří patientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem

MUDr. Jana Pavlíčková, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické a nevyléčitelné autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Cílem choroby modifikující léčby (DMT – disease modifying therapy) je zpomalit progresi onemocnění, zabránit relapsům a zvýšit celkovou kvalitu života pacienta. Adherence označuje míru spolupráce pacienta při léčbě a je nezbytná pro účinnou léčbu. Non-adherence je spojena s rizikem progresse disability a se zvýšenými náklady na zdravotní péči. Cílem tohoto článku je představení tří kazuistik pacientů s vysoce účinnou terapií (HET – high efficacy therapy). První pacientka je léčena HET od počátku choroby a má výbornou adherenci. Druhá kazuistika referuje o pacientce s non-adherencí na interferonu beta s následnou těžkou atakou po vysazení léčby. Pacientka je nyní stabilizovaná na ocrelizumabu. Třetí pacientka měla nežádoucí účinky na perorální léčbě dimethyl fumarátem a byla také převedena na ocrelizumab.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, adherence, vysoce účinná terapie.

Adherence to treatment in multiple sclerosis: case reports of three female patients on high-efficacy therapy with ocrelizumab

Multiple sclerosis (MS) is a chronic and incurable autoimmune disease of the central nervous system (CNS). The goals of disease-modifying therapy (DMT) are to slow down disease progression, prevent relapses, and increase the overall quality of life of the patient. Adherence refers to the degree to which a patient complies with prescribed treatment and as such is required for the treatment to be effective. Non-adherence is associated with a risk of disability progression and increased healthcare costs. The aim of the article is to present three case reports of female patients on high-efficacy therapy (HET). Patient 1 has been treated with HET since disease onset and has excellent adherence. The second case report presents a patient with non-adherence to interferon beta with a subsequent severe attack following treatment discontinuation. The patient is now stabilized with ocrelizumab. Patient 3 had experienced adverse effects while on oral treatment with dimethyl fumarate and was also switched to ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, adherence, high-efficacy therapy.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, nemocí trpí na celém světě přibližně 2,8 milionu lidí (Walton, 2020). Postihuje většinou mladé lidi v produktiv-

ním věku. RS je charakterizována demyelinizací, zánětem a neurodegenerací mozku a míchy, což může vést k významnému kognitivnímu a neurologickému poškození. Nejčastější formou onemocnění je relaps-remitentní RS, která představuje asi 85 %

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):240-245

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.019>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2024

MUDr. Jana Pavlíčková, Ph.D.

jana.pavlickova@vfn.cz

případů, pro tuto formu jsou typické relapsy – ataky onemocnění (Mc Gingley, 2021). Po 10–15 letech RRMS se onemocnění vyvíjí do sekundárně progresivní formy RS. Léčbu můžeme rozdělit na akutní léčbu ataky kortikosteroidy a chronickou léčbu imunomodulační, do této skupiny patří tzv. DMT (disease modifying therapy) ovlivňující přirozený průběh nemoci. DMT byla vyvinuta na základě pokroku v porozumění patogenetickým a imunologickým procesům, které se u RS uplatňují. Cílem imunomodulační léčby je snížení počtu a tíže relapsů, zpomalení progresu neurologického postižení, dalším cílem léčby je absence nových lézí a atrofie na magnetické rezonanci (MR), mluvíme o tzv. konceptu NEDA 4 (no evidence of disease activity). Naším cílem jsou tedy při DMT pacienti bez klinické a radiologické aktivity nemoci (Giovannoni, 2015). Vzhledem k tomu, že ireverzibilní neurodegenerace se bohužel objevuje již v časně fázi nemoci, je důležité léčbu zahájit co nejdříve (Tintore, 2008). Ze studií, které sledovaly přirozený průběh nemoci, víme, že pokud je nemoc neléčená, dochází u pacientů do 10–20 let k rozvoji trvalé invalidity. V posledních letech došlo k obrovskému pokroku v léčbě tohoto onemocnění (Tintore, 2019), v současné době můžeme pacientovi nabídnout více než 15 preparátů s různou formou aplikace: injekční forma – subkutánní nebo intramuskulární podání, perorální léky, infuze – intravenózní podání. V ČR můžeme pacienta léčit těmito léky: teriflunomid (Aubagio), interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer acetát (Copaxone), fingolimod (Gilenya, Fingolimod), ponesimod (Ponvory), siponimod (Mayzent), ozanimod (Zeposia), dimethyl fumarát (Tecfidera), kladribin (Mavenclad), alemtuzumab (Lemtrada), natalizumab (Tysabri), ocrelizumab (Ocrevus) a ofatumumab (Kesimpta). DMT se liší účinností, způsobem podání, mechanismem účinku, dávkovacím schématem, snášenlivostí a bezpečnostním profilem (Torkildsen, 2017). Účinnost těchto léků přímo závisí na pacientově adhezenci k léčbě (Wingerchuk, 2016). RS je nevyléčitelné onemocnění, proto je imunomodulační léčba chronická a celoživotní (poznámka: až na výjimky imunorekonstituční terapie) a důležitou roli v procesu léčby hraje adherence pacienta k terapii (Burks, 2017).

Adherence pacienta k léčbě

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) je adherence definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv a dodržování režimových opatření) shoduje s doporučením poskytovatele zdravotní péče nebo s léčebnými standardy (Sabate, 2003). Zahrnuje pacientovo přijetí léčby, vytrvání a ochotu v léčbě pokračovat. Adherence je chápána buď jako synonymum compliance, nebo jako nadřazený pojem pro compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu), compliance má pasivnější význam (Vytřísalová, 2009). Adherence pacienta k léčbě ovlivňuje účinnost medicíny, špatná nebo žádná adherence může mít za následek selhání léčby a progresi nemoci. Léky, které pacient neužívá, nemohou fungovat. Léčba chronických onemocnění jako RS je pro lékaře výzva, v roce 2009 WHO zjistila, že pouze 50 % pacientů s chronickým onemocněním dodržuje léčbu. Adherence k DMT u RS se pohybuje v širokém rozmezí od 41 % do 93 % (Di Battista, 2013; Burks, 2017). Pacienti, kteří byli pravidelně léčeni, měli významně nižší míru závažných relapsů a nižší celkové náklady na léčbu v průběhu dvou let (Ivanova, 2012). Adherence k léčbě u pacientů s RS je komplexní problém a závisí na mnoha faktorech – individuálních faktorech každého pacienta, typu léku, způsobu aplikace, komorbiditách, osobních preferen-

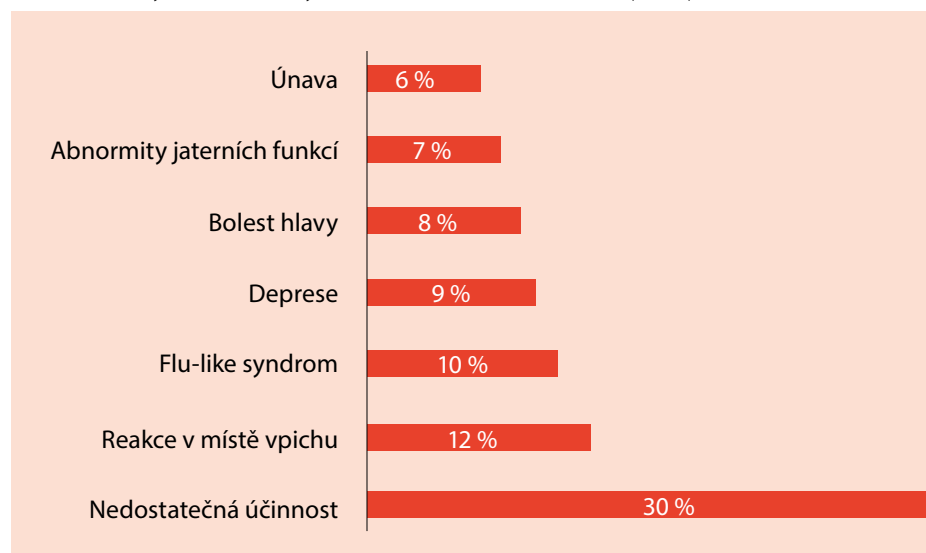
cích a životním stylu. Nejčastější příčinou špatné adherence u RS je zapomnětlivost. U injekčních forem léčby je horší adherence než u perorálních forem léků (Duquette, 2019). K přerušení terapie pro nežádoucí účinky dochází většinou do šesti měsíců od zahájení léčby, při selhání terapie z důvodů neúčinnosti je tomu většinou později, nejčastější důvody k ukončení léčby interferonem beta jsou uvedeny v grafu 1 (převzato z Hradílek, 2012). Další studie (Pardo, 2022, viz Graf 2) sledovala 1 710 pacientů po dobu 2 let, v porovnání s pacienty na perorálních preparátech – fingolimod, teriflunomid, dimethyl fumarát (55 %), injekčních preparátech (35 %) a intravenózním natalizumabu (55 %) měli pacienti na ocrelizumabu vysokou adhezenci k léčbě (80 %). V porovnání s ostatními léky (54 % perorální léčba, 33 % injekční, 55 % natalizumab) byla u ocrelizumabu také zaznamenána nejvyšší perzistence (75 %) (Graf 2).

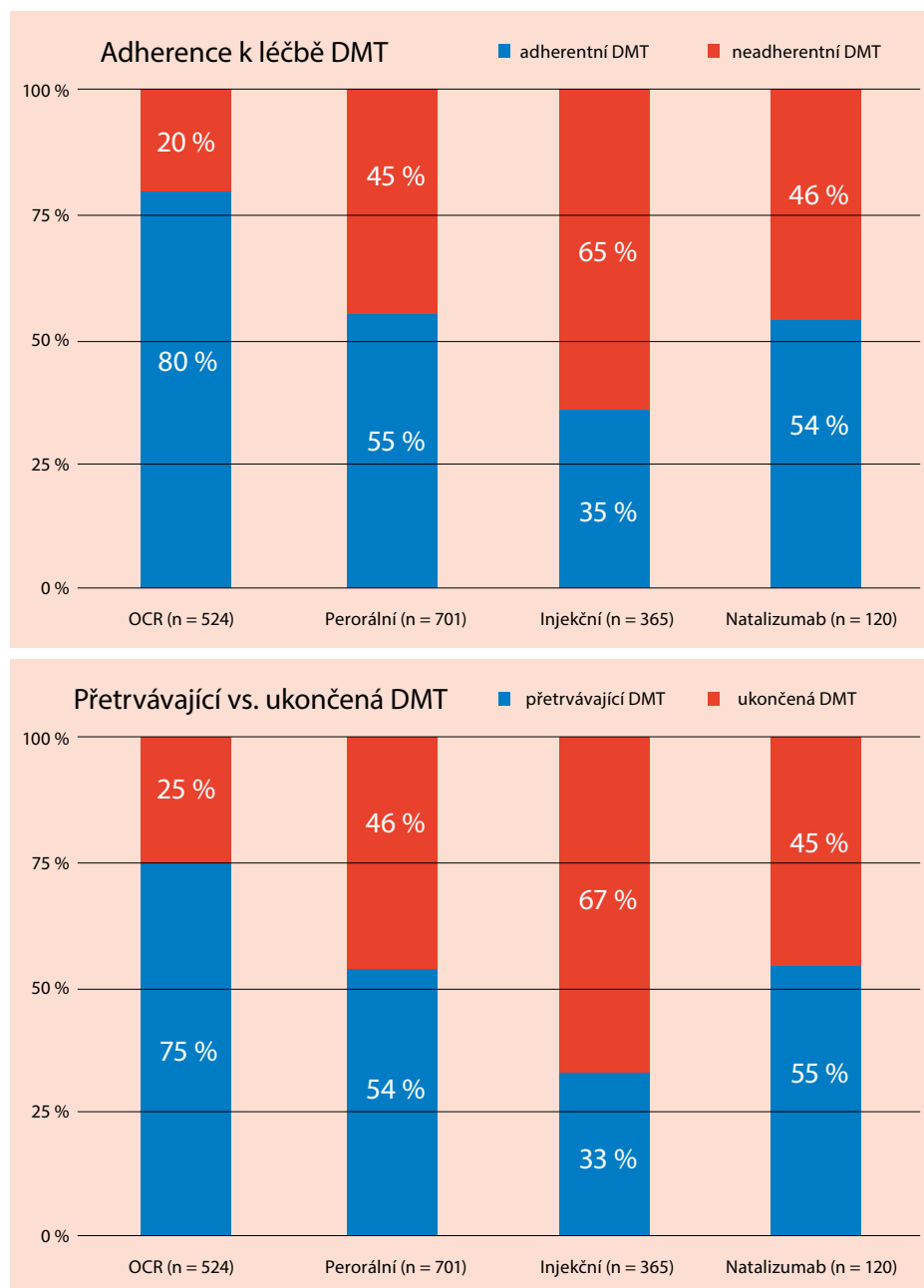
Faktory non-adherence lze rozdělit do tří skupin

(Koltuniuk, 2022; Hradílek, 2012, Graf 1):

1. Faktory týkající se léků:
 - nežádoucí účinky: flu-like syndrom, reakce v místě vpichu u interferonu beta, zrudnutí a gastrointestinální obtíže u dimethyl fumarátu, alopecie u teriflunomidu,
 - infekční komplikace: výskyt infekcí u DMT se pohybuje v rozmezí od 0,2 do 2,6 % (Winkelmann, 2016). Jedná se například o infekce horních či dol-

Graf 1. Důvody k ukončení léčby interferonem beta v běžné klinické praxi (převzato z Hradílek, 2012)



Graf 2. Adherence a perzistence k léčbě DMT

OCR: ocrelizumab; perorální preparáty: teriflunomid, dimethyl fumarát, fingolimod, Injekční preparáty: (i. m., s. c.) interferon beta 1a/b, glatiramer acetát, intravenózní natalizumab.

Zdroj: Pardo G, Pineda ED, Ng CD, et al. Adherence to and Persistence with Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis Over 24 Months: A Retrospective Claims Analysis. *Neurology and Therapy*. 2022;11(1):337-351. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00319-3>.

ních dýchacích cest, infekce močových cest, virové infekce způsobené virem varicella zoster (VZV) nebo herpes simplex (HSV), chřipku, covid-19. Podle závažnosti dělíme infekční komplikace na lehké, středně těžké a závažné. Mezi závažné komplikace patří progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), je způsobena John-Cunningham virem (JCV). Vyskytuje se hlavně u pacientů léčených natalizumabem. Velmi důležitá

je farmakovigilance, pravidelné kontroly u lékaře s monitorací krevního obrazu a zánětlivých parametrů. Nové léky jsou sice efektivnější, ale mohou přinášet riziko závažnějších infekcí,

- nedostatečný efekt, selhání léčby,
- složitost aplikace, složitost léčebného schématu, frekvence podání (zapomínání při častější aplikaci), polypragmatie, cena léků, skladování léků.

2. Faktory týkající se osoby pacienta: přístup pacienta k sobě a nemoci, strach z jehel (needle phobia), kognitivní postižení, porucha motoriky horních končetin, psychické komorbidity – hlavně deprese až u 60 % pacientů s RS (Pucak, 2007), stres a schopnost ho zvládat, kulturní a náboženské faktory.
3. Zevní faktory: vztah mezi pacientem a poskytovatelem zdravotní péče – důvěra v léčbu, lékaře, porozumění léčbě, logistika péče (např. vzdálenost nebo doprava do centra), zaměstnání, podpora rodiny.

Možnosti ovlivnění adherence u pacientů s RS

Existuje řada způsobů, jak adherenci ovlivnit. Hlavní roli hraje v tomto směru lékař a další zdravotníci. Pacient by měl být o nemoci i léčbě pečlivě informován, je nutné dostatečně odůvodnit příslušné léčebné postupy, seznámit pacienta s nežádoucími účinky včetně možnosti jejich ovlivnění. Výběr vhodného léku bychom pacientovi měli „ušít na míru“ na základně prognostických markerů, reprodukčních plánů, komorbidit, osobnosti, preferencí a životního stylu.

Cílem tohoto článku je představení tří kazuistik pacientů s různou adherencí k DMT léčbě, které spojila v závěru vysoce účinná terapie ocrelizumabem.

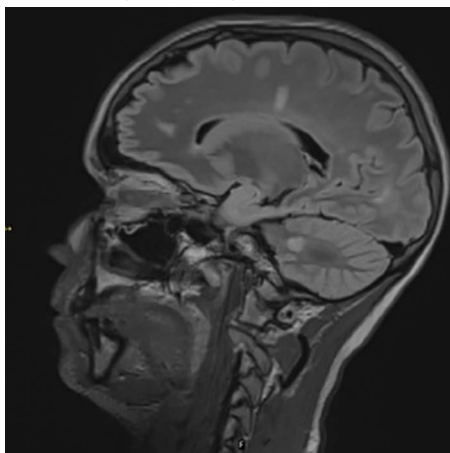
Kazuistika č. 1: 30letá pacientka s HET od počátku onemocnění

Třicetiletá pacientka s anamnézou migrény od dětství byla v r. 2023 odeslána ze spádového neurologického oddělení pro zhoršení hybnosti pravé horní končetiny, v objektivním neurologickém nálezu byla lehká akrální paréza pravé ruky (Expanded disability status scale – EDSS 2,0). Na magnetické rezonanci (MR) (Obr. 1, 2) byla popsána ložiska bílé hmoty frontálně vlevo, dále v oblasti corpus callosum a prstenčité se sytící demyelinizace v pravém mozečkovém pedunkulu (Obr. 2), na krční míše bylo patrné ložisko v úrovni obratle C2/C3. V likvoru bylo nalezeno 20 oligoklonálních pásů bez korelátu v séru, tím byla diagnóza první ataky demyelinizačního onemocnění typu RS potvrzena. Za hospitalizace byla pa-

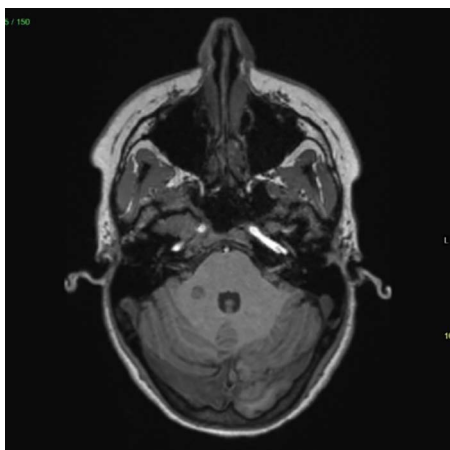
cientka přeléčena celkem 3 g Solumedrolu s následným taperem Medrolu. Vzhledem k významnému nálezu na MR (gadolinium enhancující a zároveň infratentoriální ložisko – viz Obr. 1, 2 a míšní léze) pacientka splňovala úhradová kritéria k zahájení vysoce účinné terapie ocrelizumabem. Po rehabilitaci a léčbě došlo k další úpravě jemné motoriky pravé ruky, pacientka je jeden rok od diagnózy klinicky i radiologicky stabilní, na kontrolní MR šest měsíců od zahájení léčby nejsou nová ložiska. Pacientka léčbu velmi dobře toleruje, měla 1x infekci dolních močových cest s nutností antibiotické léčby, žádné jiné infekční komplikace nereferovala. Na léčbě jí nejvíce vyhovuje frekvence podání jednou za 6 měsíců a možnost plánování těhotenství.

Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti CD20 povrchovému antigenu B-lymfocytů (proto tzv. anti-CD20 terapie). Ocrelizumab byl jako

Obr. 1. Kazuistika 1, MR mozku, FLAIR sekvence, sagitální řez, ložiska supratentoriálně + infratentoriálně (pravý mozečkový pedunkulus)



Obr. 2. Kazuistika 1, MR mozku, MP-RAGE, T1 vážená sekvence, transversální řez, ložisko v pravém mozečkovém pedunkulu (8 × 8 mm)



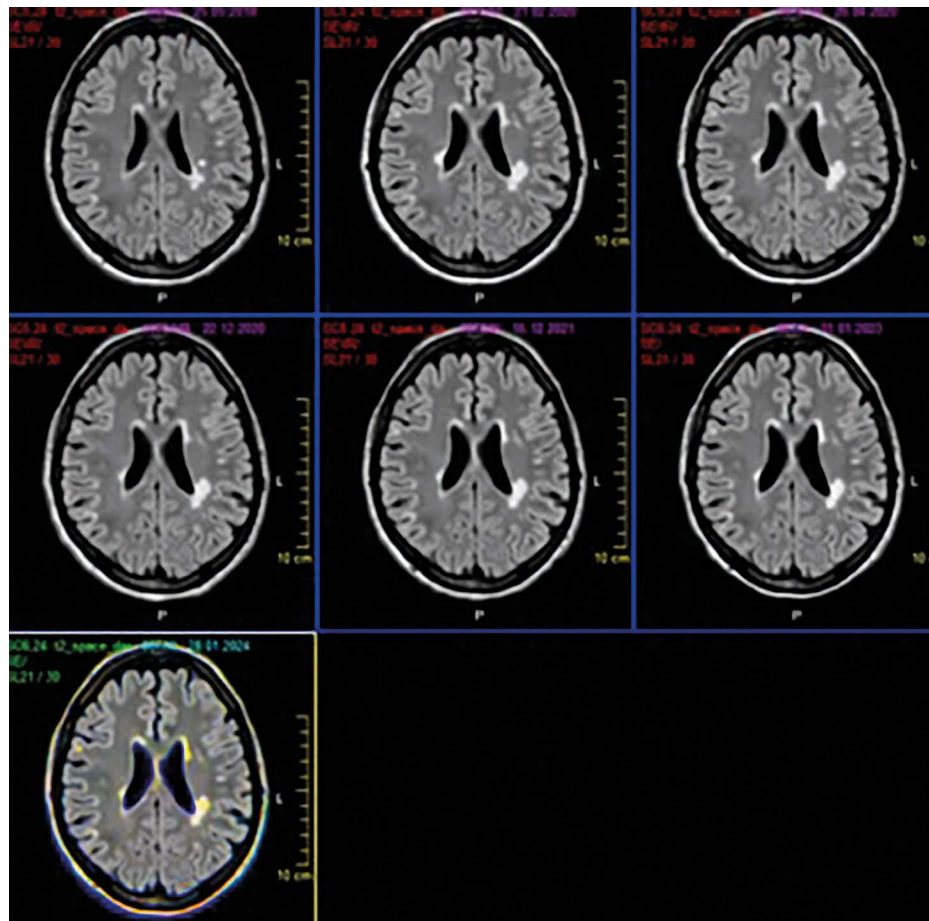
první lék v léčbě RS schválen v ČR po první atace od 1. ledna 2022 u pacientů s významným nálezem na MR (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Změna úhradových kritérií a vstup ocrelizumabu do první linie léčby byl zcela průlomový fakt pro nově diagnostikované pacienty, zahájení HET od počátku choroby mění prognózu pacientů (He, 2020). Lék má příznivý bezpečnostní profil, ale je třeba myslet na výskyt závažnějších infekcí a nepodceňovat možné symptomy, pacientka je při každé kontrole poučena. Velkou výhodou ocrelizumabu je vysoká adherence až 80 % (Pardo, 2022), a to zejména díky intravenóznímu podání dvakrát ročně (Graf 2), což potvrzuje i naše kazuistika.

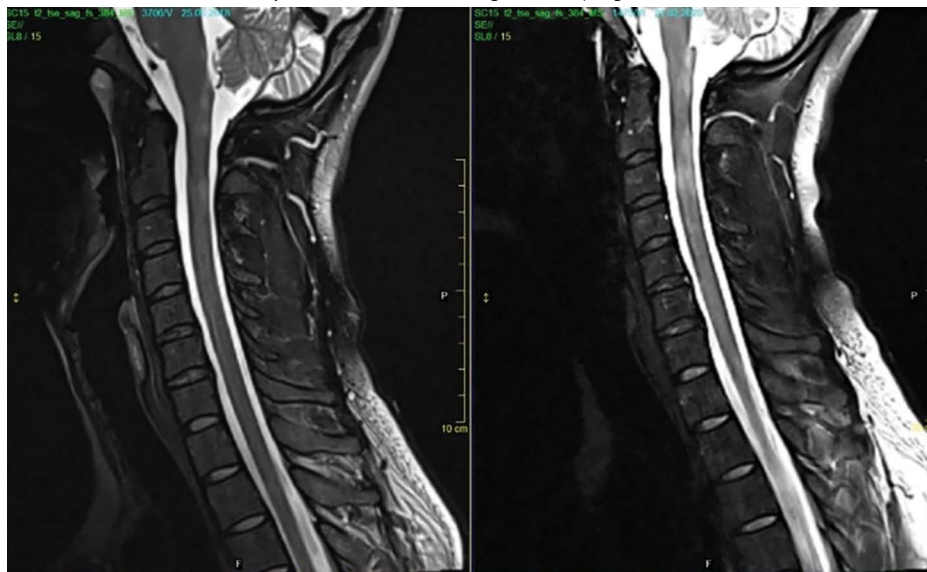
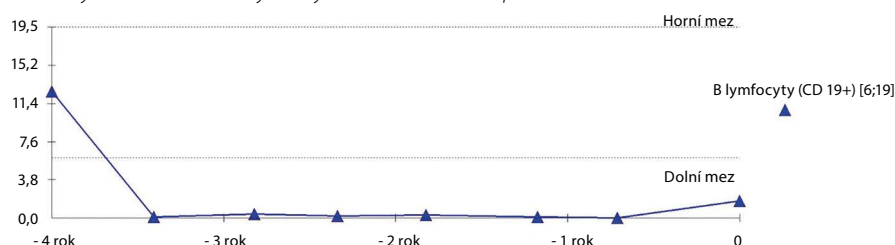
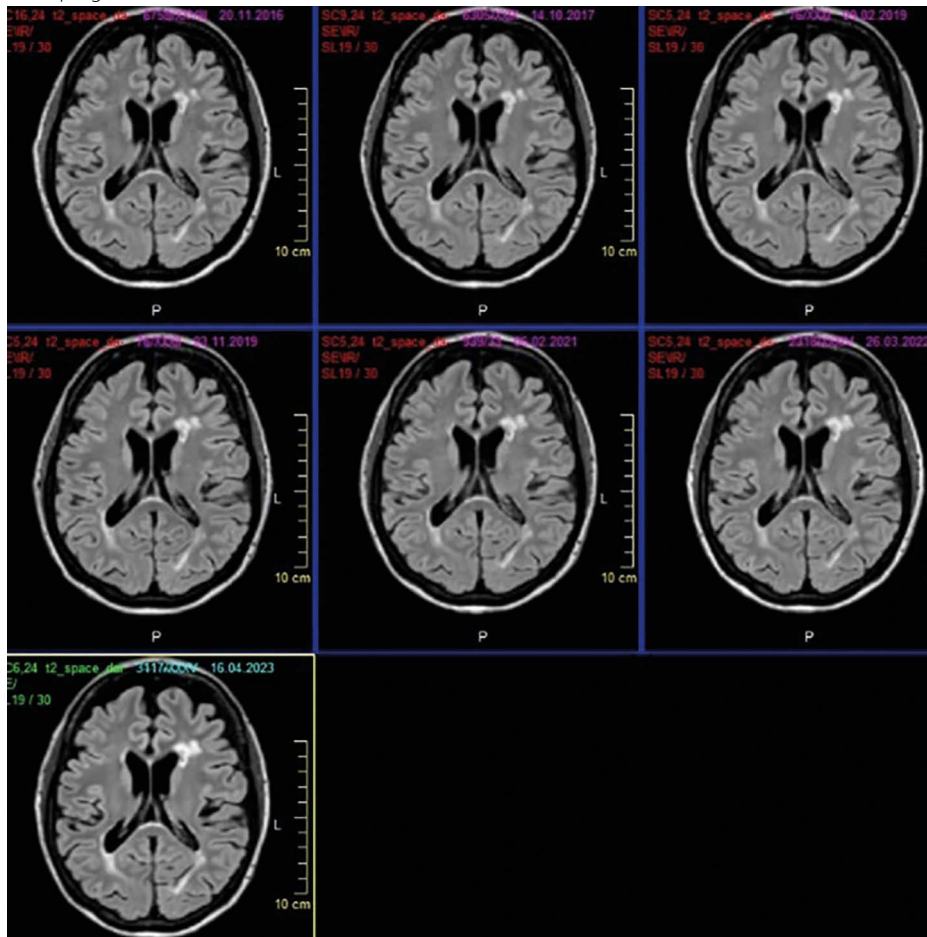
Kazuistika č. 2: 20letá pacientka se špatnou adherencí na terapii interferonem beta s následným vysazením a těžkou atakou, nyní čtyři roky stabilizovaná na terapii ocrelizumabem

Dvacetiletá pacientka byla diagnostikována v r. 2011, kdy měla oboustranný zánět

očního nervu a následně míšní ataku, na MR mozku (Obr. 3) a v likvoru byl typický nález pro RS, protilátky proti AQP-4 (aquaporin 4) a MOG (myelinový oligodendrocytární glykoprotein) byly negativní. Po залечení 3 g Solumedrolu se vizus na obou očích a parastezie rukou kompletně upravily, pacientka měla minimální neurologický deficit EDSS 1,5. V r. 2011 u pacientky byla zahájena léčba interferonem beta (Rebif 44). Pacientka léčbu velmi špatně tolerovala, udávala těžký flu-like syndrom po aplikaci (zvýšená teplota, bolesti hlavy, svalů, únava) a erytém v místě vpichu. Pacientka měla typický výskyt nežádoucích účinků léčby interferonem beta (Graf 1). U pacientky došlo ke zhoršení depresivních obtíží během léčby, v laboratoři byl normální nález jaterních testů. Byla opakovaně poučena, jak může chřipkové symptomy zmírnit a jak ošetřovat reakce v místě vpichu, dávka interferonu byla změněna na Rebif 22. Pacientka ale přesto v r. 2012 na vlastní žádost léčbu ukončila. Do RS centra docházela nepravidelně, léčbu stále odmítala, měla horší compliance i ostatních faktorů, za celou dobu nepřestala kouřit, na

Obr. 3. Kazuistika 2, MR mozku, FLAIR sekvence, transversální řezy, vývoj magnetické rezonance od r. 2018 do r. 2024 – progresí ložisek u pacientky po přerušení léčby



Obr. 4. Kazuistika 2, MR míchy, T2 vážená sekvence, sagitální řez, progresse míšních ložisek během dvou let**Obr. 5.** Dynamika CD 19+ B lymfocytů v krvi během terapie**Obr. 6.** Kazuistika 3, MR mozku, FLAIR sekvence, transversální řezy, vývoj na léčbě od r. 2016 do r. 2023, lehká progresse v r. 2019

MR mozku docházela nepravidelně. V srpnu 2019 rozvinula středně těžkou míšní ataku, na MR byly známky radiologické aktivity, ale pacientka léčbu stále odmítala. V lednu 2020 byla hospitalizována pro těžkou kmenovou ataku s opsklonem, dysartrií, levostranným neocerebellárním a paleocerebellárním syndromem (EDSS 3,5). Kontrolní MR mozku a míchy ukázalo výraznou progresi nálezů – 25 nových ložisek supra- a infratentoriálně, i míšní nález byl u pacientky závažný (Obr. 3 a 4). Možnosti akutní terapie byly vyčerpány, pacientka dostala celkem 6 g Solumedrolu, absolvovala 7 plazma-faréz a v únoru 2020 kúru 20 g intravenózních imunoglobulinů (IVIg). Na léčbě došlo k mírnému zlepšení obtíží (EDSS 3,0), u pacientky byla zvažována léčba natalizumabem, ale měla vysoký titr JCV 2,7. Vzhledem k agresivnímu průběhu ataky a JCV pozitivitě jsme se proto rozhodli k zahájení terapie ocrelizumabem. Pacientka je nyní čtyři roky na antiCD20 terapii klinicky stabilizovaná, MR mozku a míchy je bez nových ložisek, na obrázku 5 je graficky zobrazena dynamika CD 19+ B lymfocytů v krvi během léčby. Léčba jí vyhovuje, do centra dochází pravidelně, i přes úvodní non-compliance na interferonu beta máme nyní při infuzní terapii jistotu compliance pacienta, od ledna 2021 přestala kouřit. Na léčbě měla běžné infekty horních dýchacích cest (bronchitidy) a v letech 2021, 2022 a 2023 prodělala covid-19 bez větších komplikací.

Kazuistika č. 3: špatné adherence k dimethyl fumarátu pro setrvalý flush

Ve třetí kazuistice bych ráda představila v minulosti klasický eskalační model léčby roztroušené sklerózy u pacientky, u které selhala terapie interferonem beta. Zároveň měla špatnou adherenci k léčbě dimethyl fumarátem a na-konec je velmi dobře kompenzována na vysoce účinné terapii ocrelizumabem. Pětašedesátiletá pacientka začala léčbu v r. 1997 na interferonu beta. V r. 2009 byla pro 2 středně těžké ataky (paraparéza dolních končetin, syndrom zadních míšních provazců, EDSS 4,0) eskalována na terapii natalizumabem a pro vzestupný titr JCV byla pacientka převedena v r. 2015 na léčbu dimethyl fumarátem (Tecfiderou). Zahájení léčby dobře tolerovala, gastrointestinální obtíže byly na počátku minimální. V průběhu terapie ale pacientku limitoval setrvalý flush (zrudnutí po

podání dávky), který trval více než 60 minut, zrudla v obličeji, měla nával horka a intenzivní svědění celého těla. Adherenci jsme se u pacientky snažili zlepšit sníženou dávkou léku, užitím při jídle a symptomatickou medikací (Acylpyrin, Ibuprofen), ale zrudnutí bylo pro pacientku stále velmi nepříjemné. Pacientka proto občas léky neužívala, neměla tedy 100% adherenci k léku, což mohlo vést k mírné progresi na magnetické rezonanci r. 2019 (Obr. 6), klinicky byla pacientka bez ataky. Proto jsme se s pacientkou dohodli na změně léčby na ocrelizumab. Pacientka je

na léčbě od r. 2019 stabilní, neurologický náález se nezměnil (EDSS 4,0), s léčbou je spokojená, terapii nedoprovází závažné nežádoucí účinky. Zrudnutí po podání dávky je při léčbě dimethyl fumarátem velmi častým jevem (37 % pacientů), důvodem k ukončení léčby je u 4 % pacientů (Phillips, 2015; Biogen Australia Pty Ltd. Tecfidera Australian product information, 2017).

Závěr

U léčby chronických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, je adherence nezbytnou

podmínkou úspěšné léčby. Monitorování adherence k léčbě by mělo být součástí běžné klinické praxe, protože non-adherence může vést k progresi disability a zhoršení prognózy nemoci. Na třech kazuistikách jsme demonstrovali vysokou adherenci a perzistenci na terapii vysoce účinným lékem ocrelizumabem.

Snímky magnetické rezonance použity se souhlasem prof. Vaněčkové z archivu Radiologické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

LITERATURA

1. Biogen Australia Pty Ltd. Tecfidera Australian product information. <http://www.guildlink.com.au/gc/ws/bd/rss.cfm?product=bdptecf10917>. Accessed Feb 6 2017.
2. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:251-260. doi: 10.2147/CEOR.S130334. PMID: 28496344; PMCID: PMC5417677.
3. Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, et al. Multiple Sclerosis State of the Art (SMART): A Qualitative and Quantitative Analysis of Therapy's Adherence, Hospital Reliability's Perception, and Services Provided Quality. *Mult Scler Int.* 2014;2014:752318. doi: 10.1155/2014/752318. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25215236; PMCID: PMC4158464.
4. Duquette P, Yeung M, Mouallif S, et al. A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210417. doi: 10.1371/journal.pone.0210417. PMID: 30640935; PMCID: PMC6331106.
5. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006. Epub 2015 May 8. PMID: 26195051.
6. He A, Merkel B, Brown JWL, et al; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199096.
7. Hradílek P. Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2012;13(3):155-158.
8. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ.* 2012;15(3):601-9. doi: 10.3111/13696998.2012.667027. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22376190.
9. Koltuniuk A, Chojdak-Lukasiewicz J. Adherence to Therapy in Patients with Multiple Sclerosis-Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2203. doi: 10.3390/ijerph19042203. PMID: 35206387; PMCID: PMC8872308.
10. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA.* 2021;325(21):2211. PMID: 33620411.
11. Pardo G, Pineda ED, Ng CD, et al. The Association Between Persistence and Adherence to Disease-Modifying Therapies and Healthcare Resource Utilization and Costs in Patients With Multiple Sclerosis. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022;9(1):111-116. doi: 10.36469/jheor.2022.33288. PMID: 35586512; PMCID: PMC9043544.
12. Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care.* 2015;17(5):236-43. doi: 10.7224/1537-2073.2014-069. PMID: 26472945; PMCID: PMC4599361.
13. Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, et al. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(2):125-39. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.2/mpucak. PMID: 17726912; PMCID: PMC3181849.
14. Sabatè E, et al. Adherence to Long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: Health organization, 2003.
15. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-58. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z. PMID: 30315270.
16. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol.* 2008;255(Suppl. 1):37-43. doi: 10.1007/s00415-008-1006-4. PMID: 18317675.
17. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol.* 2016;23(Suppl 1):18-27. doi: 10.1111/ene.12883. PMID: 26563094; PMCID: PMC4670697.
18. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009;20.
19. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
20. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ.* 2016;354:i3518. doi: 10.1136/bmj.i3518. PMID: 27549763.
21. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):217-33. doi: 10.1038/nrneurol.2016.21. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26943779.