

Individualita pacienta při výběru vhodné léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení, KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.

Léčba zvolená podle aktuální medicínské i osobní preference nemocného je zásadní i u roztroušené sklerózy. Správná volba preparátu je důležitá pro dostatečnou adherenci, a tím i efektivitu terapie. Tento postup označujeme jako personalizovanou medicínu. Obecná terapeutická doporučení zhodnocují statistická data velkých klinických studií a pravděpodobnou efektivitu léku. K dosažení maximálního účinku léků první i druhé volby je nezbytná individuálně dobře zvolená terapie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, personalizovaná medicína, efektivita léčby RS, adherence, nežádoucí efekty v léčbě roztroušené sklerózy.

The individual preferences in choice of suitable MS treatment therapy

The decision of the type of treatment according actual health condition and personal issue of the patient is crucial for multiple sclerosis therapy. Right choice is important for adherence and effectiveness of that. We talk about personalized medicine. The basic therapeutic recommendations are based on the dates from classical clinical studies and statistically defined effectivity of the therapy. The individual strategy is necessity for maximum of the effectiveness.

Key words: multiple sclerosis, personalized medicine, effectiveness of the therapy, adherence, adverse events in multiple sclerosis therapy.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 319–323

Úvod

K dlouhodobé léčbě roztroušené sklerózy (RS), pro prevenci dalších relapsů nemoci a oddálení invalidity, je určena tzv. imunomodulační (biologická) léčba. V České republice jsou k dispozici všechny v současnosti dostupné léky první volby a dva léky eskalační. Léky bývají také označovány jako léky modifikující průběh nemoci, tzv. disease modifying drugs (DMD). V nejbližší době budou na trhu další nové preparáty. Stále těžší otázkou tedy bude výběr co nejlépejšího léku pro daného pacienta. V tuto chvíli neexistuje možnost stanovení nejvhodnější léčby pro jednotlivé nemocné na základě sofistikované metody. Ve většině studií s novými léky se sice provádí tzv. farmakogenetické vyšetření, které hledá pacienty s ideální odpovědí na léčbu. Výsledky však zatím nejsou aplikovatelné do klinické praxe. V budoucnu bude snad možné zvolit nejvhodnější preparát pro jednotlivé nemocné na základě genetického vyšetření. Nyní jsme však odkázáni na vlastní úvahu, při které je nutné zohlednit kromě medicínských aspektů i individuální požadavky nemocného. Článek shrnuje možné klinické a jiné aspekty, které připadají do úvahy při volbě preparátu. Vychází ze základních vlastností jednotlivých léků a jejich vzájemných odlišností.

Současné možnosti léčby léky DMD v České republice

Vzhledem k jasně prokázané nejvyšší účinnosti léčby RS při jejím zahájení co nejdříve na začátku nemoci, je léčba léky první volby nyní nasazována hned po její první atace, tzv. clinically isolated syn-

drome (CIS). V naší republice je tato léčba hrazena ze zdravotního pojištění (ZP) pouze v případě, když byla tato první ataka natolik závažná, že bylo nutné podat nitrožilně kortikoidy a paraklinická vyšetření MRI a rozbor mozkomíšního moku svědčí pro tuto diagnózu. Zároveň byla vyloučena jakákoliv jiná etiologie potíží. Samozřejmostí je úprava neurologického nálezu po této první příhodě minimálně na EDSS 4,5. Tj. nemocný musí být schopen ujít bez opory minimálně 300 metrů. Jsou-li splněna všechna tato kritéria, můžeme se rozhodnout pro kterýkoliv z preparátů léků první volby. Je tedy možné indikovat buď léčbu některým z interferonů beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif 44®) nebo glatirameracetátem (Copaxone®). Stále je také samozřejmě možné indikovat tuto tzv. biologickou léčbu u nemocných s jistou relaps-remitentní (RR) formou RS. Zde musí být pro úhradu ze zdravotního pojištění naplněno kritérium dvou kortikoidy léčených atak za poslední rok, nebo 3 ataky za poslední dva roky.

V případě rychle se vyvíjející těžké RR RS, u nemocných, kteří prodělali nejméně dva těžké relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium kontrastních lézí na MRI mozku nebo významné zvýšení počtu T2 lézí ve srovnání s předchozím MRI vyšetřením, které bylo provedeno před 3–6 měsíci, je možné indikovat i léky používané pro eskalační léčbu: fingolimod (Gilenya®) tablety nebo infuze monoklonální protilátky natalizumab (Tysabri®). Tyto preparáty jsou dále hrazeny ze ZP nemocným, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem

beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně anebo 3 ataky za 2 roky. Fingolimod tablety lze podávat též pacientům s intolerancí injekční léčby léky první volby. Tento však jen u pacientů s EDSS do 5,0 včetně (nutné ujit samostatně minimálně 200 m) (www.sukl.cz).

Efektivita léčby

Jednotlivé interferony beta i glatiramer acetát vykazují v základních studiích, které byly u RR formy prováděny v první polovině 90. let přibližně stejnou účinnost. Dochází k poklesu počtu relapsů o 27–34% proti placebo (IFNB MS Study group, 1995; Jacobs et al., 1995; PRISMS, 1998; Johnson et al., 1995). Srovnatelná efektivita jednotlivých preparátů byla prokázána i ve studiích po CIS, které byly provedeny na počátku tisíciletí. Všechny preparáty prokázaly schopnost oddálit další ataku nemoci proti placebo a oddálit tak rozvoj jisté RS (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2001; Kappos et al., 2009; Comi et al., 2009). Vzhledem k různé populaci zařazených nemocných nelze data z různých studií mezi sebou porovnávat. Nicméně provedené srovnávací studie mezi interferonem beta a glatiramer acetátem neprokázaly statisticky signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma typy léčby. (Mikol et al., 2008; Cadavet et al., 2009). Ve stadiu CIS i klasické RR formě, kromě případů těžké rychle progredující RR formy, rozhodují o volbě typu léku jeho vedlejší účinky, cesta a frekvence podání a tolerance injekční léčby ze strany nemocného.

Efektivita preparátů druhé volby je procentuálně vyšší. Natalizumab, první monoklonální pro-

Tabulka 1. Porovnání jednotlivých interferonů (SmPC Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif)

Typ interferonu	Cesta podání	Dávka	Frekvence podání	Flu like	Nabs
Avonex® (Interferon beta1a)	intramuskulární	30 µg	1 × týdně	61 %	5–8 %
Betaferon® Extavia® (Interferon beta1b)	subkutánní	250 µg	každý druhý den	52 %	23–41 %
Rebif® (Interferon beta1a)	subkutánní	22 nebo 44 µg	3 × týdně	až 70 %	22–24 %

tlátka využívaná v léčbě RS, vykazuje efektivitu snížení počtu relapsů 68 % proti placebo (AFFIRM studie, Polman et al., 2006). Na základě výsledku studií s tímto lékem byl dokonce vytvořen koncept dlouhodobé remise (disease-free concept). Pacient nemá měřitelné známky nemoci, kromě relapsů neprogreduje disabilita vyjádřená EDSS a ani MRI nevykazuje aktivitu onemocnění. Těchto nemocných bylo při léčbě natalizumabem 37 %, zatímco na placebo pouze 7 % (Havrdová et al., 2009). Fingolimod tablety vykazují efektivitu snížení počtu relapsů o 54 % proti placebo (FREEDOMS studie, Kappos et al., 2010). Tento lék byl také testován proti interferonu beta 1a intramuskulárně. Zde prokazuje fingolimod efekt snížení počtu relapsů o 52 % (TRANSFORMS studie, Cohen et al., 2010). Jako jediný z léků má dokumentovaný i efekt na zpomalení atrofie mozku, o 35 % během 2 let proti placebo. I ve druhé linii je volba preparátu závislá na komorbiditách a aktuálním stavu nemocného. Rozhodují rozdílná rizika nežádoucích účinků léků u různých pacientů.

Jednotlivé preparáty, jejich vlastnosti a nežádoucí účinky

Cílem této podkapitoly není vyjmenovat veškeré možné nežádoucí efekty léků užívaných u RS, toto je možné nalézt v SmPC těchto výrobků. Vybrám pouze základní faktory, které zohledňujeme při výběru preparátů u jednotlivých nemocných.

Z interferonů beta jsou na našem trhu dostupné celkem 4 preparáty (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®). Poslední jmenovaný je k dispozici ve dvou silách. Jejich základní srovnání zachycuje tabulka 1. Za dobu jejich užívání od roku 1993 prokázaly velmi dobrý bezpečnostní profil. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě interferony jsou tzv. flu-like symptomy (chřipkovité příznaky). Intenzita těchto potíží je u jednotlivých nemocných různá. Nejčastěji je v prvních třech měsících léčby, pak intenzita klesá, až zcela mizí. Nicméně u 23 % nemocných přetrvává dlouhodobě. Jde o zimnici, třesavku, sub- až febrilie, myalgie, artralgie, cefaleu a únavu. Jeho příčina není zcela jasná, lze jej dobře ovlivnit nesteroidními antiflogistiky, titrací dávky při zahájení léčby, aplikací v klidu a na noc. Preventivně podáváme např. 400–800 mg

ibuprofenu, 500–1 000 mg paracetamolu, nimesulidu 100 mg, diclofenac 75 mg, naproxen 275 mg před nebo po aplikaci. Při trvání příznaků opakovaně do max dávky ibuprofenu 2,4 g/d (6 × 400 mg) nebo paracetamolu 4 g/d (4 × 1 g). Při trvání silných flu-like může pomoci nízká dávka kortikoidu (10–30 mg/d prednisonu či 8–24 mg/d metylprednisonu) přibližně po dobu 2 týdnů, pak jen v den aplikace. Přibližně 10 % z pacientů, kteří ukončili léčbu, udává tyto chřipkové příznaky jako hlavní důvod přerušení léčby. U 11 % nemocných může dojít k paradoxnímu zhoršení příznaků RS po aplikaci v prvních 4 měsících léčby. Nástup efektu léčby není okamžitý, předpokládá se plná efektivita po 3–4 měsících od zahájení léčby. V některých případech může dojít k úbytku základních krevních elementů – leuko či lymfopenii, erytopenii vzácně k trombocytopenii. Může se objevit elevace jaterních testů (JT), tyreopatie a deprese. Specifickým problémem je tvorba neutralizačních protilátek, které blokují účinek interferonu. V poslední době bylo publikováno oznámení o možném vzniku trombotické mikroangiopatie (TMA), včetně fatálních případů. Většina případů TMA se projevovala jako trombotická trombocytopenická purpura nebo jako hemolyticko-uremický syndrom. Rovněž byly hlášeny případy nefrotického syndromu. Tyto nežádoucí účinky jsou ale mimořádně vzácné. U podkožně podávaných interferonů jsou problémem lokální reakce v místě vpichu: zarudnutí, bolestivé zatvrdliny až suché nekrózy. Jejich výskyt lze snížit technikou vpichu a užíváním autoinjektorů.

Glatiramer acétát je podáván podkožně, denně v dávce 20 mg. Má minimum nežádoucích efektů. Plná efektivita léku se předpokládá po 3–6 měsících od zahájení léčby. Někdy se může objevit po aplikaci histaminová reakce s pocitem tísně na hrudi, zrudnutím, tachykardií a dyspnoí, většinou spontánně odeznívá do 30 minut. Největším problémem při léčbě tímto preparátem jsou lokální kožní reakce. Jde o zarudnutí, zduření v místě vpichu, které je bolestivé nebo svědí. Při dlouhodobé aplikaci pak dochází k lipotrofii podkoží, a to až u 1/3 léčených. Vzácně se může vyskytnout až alergická reakce (Havrdová et al., 2013).

Závažnější vedlejší účinky mají léky druhé volby, proto by měly být užívány v jasně indiko-

vaných případech vysoce agresivní RR RS. U intravenózně podávaného natalizumabu se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, přibližně ve 4 %. Dále se mohou objevit neutralizační protilátky blokující efekt léku a zároveň zvyšující riziko infuzních reakcí. Minimálně dochází ke zvýšení jaterních testů, může dojít k aktivaci herpetických infekcí. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem při léčbě natalizumabem je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Je fatální ve 23 % případů. Toto infekční onemocnění způsobené JC virem ohrožuje nemocné, kteří jej mají přítomný v organizmu (více než 50 % populace). Jeho přítomnost lze prokázat výskytem protilátek proti tomuto viru. Negativita bohužel není trvalá, roční serokonverze se pohybuje mezi 3–5 %. Riziko PML se zvyšuje s délkou podávání natalizumabu a předchází léčbou imunosupresiv. Toto je také jeden z důvodů, proč byla kombinovaná imunosuprese látkami, jako je azatioprin, cyklofosamid a mitoxantron, odsunuta až do období sekundární progresy RS. Riziko u nemocných po více než 2 letech léčby, kteří mají všechny rizikové faktory, je 11,1 případů PML na 1 000 léčených. U těchto nemocných, pokud léčba natalizumabem pokračuje, je nutné provádět pravidelné MRI mozku každé 3 měsíce.

Fingolimod, první perorální preparát mezi DMD léky, má spektrum nežádoucích účinků zcela odlišné. Nejvíce obav budí efekt na převodní systém srdeční a riziko rozvoje atrio-ventrikulární blokády (A-V blok) při prvním podání léku. Proto je předepsána 6hodinová monitorace EKG při prvním podání tablety. Lék nesmí být kombinován s medikací, která zpomaluje srdeční akci. Je kontraindikován u nemocných se závažnými poruchami srdečního rytmu, symptomatické bradykardií a jiným závažným kardiologickým onemocněním. Při dlouhodobém užívání dochází k mírnému zvýšení krevního tlaku. U 8 % nemocných byla pozorována elevace jaterních testů nad 3násobek normy. Tento lék zvyšuje riziko infekcí dolních cest dýchacích a riziko herpetických generalizovaných infekcí. Před zahájením léčby musí být prokázána dostatečná protilátková výbava proti viru varicella zoster, neboť ve studiích s fingolimodem bylo reportováno úmrtí na primoinfekci tímto virem. Dalším problémem je riziko vzniku makulárního edému během prvních 3 měsíců léčby. Tento po vysazení léku většinou odeznívá. Vyšší riziko jeho vzniku mají nemocní po prodělané uveitidě a diabetici. Lék je vzhledem k výsledkům studií na zvířatech považován za potencionální teratogen.

Individuální výběr preparátu

Všechny léky první volby v současnosti dostupné v České republice (ČR) jsou pouze

v injekční formě. Překonání problému autoaplikace a invazivního vstupu, narušení integrity vlastního těla může být první překážkou při zahájení terapie. Proto mnoho pacientů preferuje preparát s nejnižší frekvencí aplikace. Po zavedení pera pro intramuskulární aplikaci odpadá strach z manipulace s dlouhou jehlou pro hlubší vpich. Někteří nemocní však problém řeší pravidelnou aplikací tohoto léku cestou praktického lékaře nebo blízké zdravotnické erudované osoby. Vzhledem k tomu, že v ČR nevysazujeme léčbu DMD I. linie před plánovanou graviditou, je i kontrola gravitestu před každou aplikací u týdenního intervalu dobře schůdnou záležitostí.

Interferony určené k subkutánní aplikaci jsou limitovány lokální reakcí v místě vpichu. V tomto směru výrazně pomohlo zavedení autoinjektorů. Velké oblibě se těší elektronický aplikátor, který umožňuje nastavení různých parametrů aplikace (rychlost a hloubka vpichu, rychlost aplikace injekce a celkovou délku injekce). Není viditelná jehla a dokáže s ním pracovat i člověk, který má strach z injekcí. Pro lékaře je takový aplikátor výhodný z hlediska kontroly adherence léčby, neboť všechny aplikace jsou zaznamenány v paměti přístroje. Léčebný režim tak lze dobře monitorovat. Všechny předpřipravené injekční preparáty je nutné uchovávat v lednici při teplotě 2–8°C. Toto je někdy z pohledu nemocného frustrující. Proto část nemocných volí při pokojové teplotě skladovaný interferon beta 1b. Tento je třeba před aplikací naředit a celou injekci připravit. Z vedlejších účinků léčby interferony vyplývá, že nejsou vhodné pro nemocné s depresivní poruchou, tyreopatií či hematologickým onemocněním. V rámci sdružených autoimunit častěji vídáme například idiopatickou trombocytopenii.

Pro tyto nemocné je jednoznačně lékem volby glatiramer acetát. Často jej volí nemocní s obavou z flu-like syndromu. Stejně tak je indikován v případě rozvoje neutralizačních protilátek proti interferonu. Je také vhodný pro ženy plánující graviditu, neboť je z tohoto pohledu zcela bezpečný. Jeho limitací je denní aplikace a z této frekvence také vycházející lokální reakce v místě vpichu. Zejména lipoatrofie deformující konturu těla je pro mladé dívky často důvodem k přerušení léčby. V brzké době by měl být registrován glatiramer acetát 40 mg určený k aplikaci 3 × týdně.

Další otázkou je volba správného preparátu pro agresivní typ RS. Vzhledem k riziku PML je v současné době základním rozhodovacím kritériem přítomnost protilátek k JC viru. U JCV negativních žen plánujících i přes vysokou aktivitu nemoci v budoucnu graviditu je lékem volby natalizumab. Otázka předchozí léčby imunosupresivou bude

v nejbližších letech irelevantní vzhledem k jejich odsunu do pozdějších fází nemoci. Problémem je nutnost provádění pravidelných MRI. Nemocné s klaustrofobií a přítomností kardiostimulátoru nebo jiných faktorů bránících pravidelnému sledování MRI je nutné primárně indikovat k terapii fingolimodem. Tento bychom měli volit i v případě JCV positivity a předchozí imunosupresivní léčby. Na druhou stranu je nutné vyloučit riziko bradyrytmie a kardiálního onemocnění před zahájením léčby tímto lékem. Fingolimod nelze kombinovat s některými hypotenzivou zpomalujícími akci srdeční. Před jeho podáním je nutné v případě negativní protilátek k viru varicella zoster provést očkování. Není vhodný pro nemocné s anamnézou uveitidy či dekompenzované diabetiky. Problémem může být indikace u žen, které plánují graviditu. Doporučované vysazení 2 měsíce před plánovaným počtím vzhledem k riziku teratogenity, může vést k exacerbaci nemoci v tomto období.

Nové léky

Celou situaci ještě zpestří nové léky, které jsou již registrovány v zahraničí a budou i na našem trhu. Mezi léky první volby se zařadí **teriflunomid 14 mg 1x d**, blokátor de novo syntézy pyrimidinu. Z vedlejších efektů se vyskytuje lymfopenie, nelze jej použít u nemocných s těžkou poruchou jaterních funkcí a obavy budí i zvýšené padání vlasů. Vzhledem k tomu, že jde v podstatě o imunosupresivum, je otázkou následné bezpečné použití monoklonálních protilátek po předchozí léčbě tímto preparátem. Lék je také potencionální teratogen. Dalším tabletovým preparátem na pomezí první a druhé linie léčby je **dimetylfumarát 240 mg 2x d**, který bude třeba první týden titrovat dávkou 120 mg 2 × d. Nepříjemností je zčervenání po aplikaci, spojené s pocitem horka, které mizí do 30 minut, dále gastrointestinální potíže – nevolnost po aplikaci, eventuálně průjem. Při léčbě se může objevit lymfopenie, elevace jaterních testů. Lék má krátký biologický poločas a nemá teratogenní účinky. K lékům druhé volby přibude nová monoklonální protilátka **alemtuzumab, intravenózní infuze** s podáním 5 × 12 mg, 5 dnů po sobě a zopakování 3 × 12 mg 3 dny po sobě po roce od prvního cyklu. Při podání se může vyskytnout infuzní reakce, je mírně zvýšené riziko herpetických infekcí, proto se profylakticky podává acyclovir 200 mg 2 × d. Komfort léčby a její vysoká efektivita jsou vykoupeny rizikem rozvoje idiopatické trombocytopenie, tyreopatie a Goodpastureova syndromu. Proto je nutné minimálně 4 roky od poslední dávky pravidelně sledování krevního obrazu, renálních parametrů

a hormonů štítnice. Pacient neschopný dodržet tato bezpečnostní opatření není vhodný k této léčbě. Otěhotnění je možné 4 měsíce po poslední dávce léku (Havrdová et al., 2013).

Závěr

Přestože můžeme v případě nežádoucích efektů nebo netolerance léčbu měnit, je volba správného preparátu na začátku choroby velmi důležitá. Pokud pacient získá hned na počátku negativní zkušenost, je další pokračování léčby a adherence k ní sníželná. Rozhodnutí o nasazení léčby a jejím typu je vždy výsledkem dohody s nemocným. Jeho přání a preference je třeba vždy zohlednit a jeho volbu je nutné respektovat v rámci optimálního výběru preparátu s přihlédnutím na aktivitu nemoci, indikační kritéria a celkový zdravotní stav.

Literatura

1. Cadavitt D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD. Efficacy of treatment of MS with IFN beta1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECAME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976–1983.
2. Cohen JA, Barhof 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(5): 402–415.
3. Comi G, Filippi M, Barhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seelnders P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
4. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara 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.
5. Havrdová E, Galeta S, Hutchinson M, Stefanski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Philips T, Lublin F, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: retrospective analysis of the Natalizumab safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; (3): 254–260.
6. Havrdová, a kol. Roztroušená Skleróza. Mladá Fronta, Praha 2013.
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidele CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Multiple scler.* 1995 Jun 1 (2): 118–135.
8. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidele CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event. In multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

9. Johson KP, Brooks BR, Cohen JA, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Dolinsky JS. Copolymer 1 reduces relaps rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The copolymer 1 Multiple sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
10. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C. BENEFIT Study Group. Benefit Study Group. Long-term effect of early treatment with the interferon beta 1-b after first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-years active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
11. 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(5): 387–401.
12. Mikol DD, Barhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B. REGARD study group. REGARD Study group. Comparison of subcutaneous interferon beta 1-a with glatiramer acetate in patient with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS disease (REGARD) study): multicentre, randomised, parallel, open label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903–914.
13. 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. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
14. Study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS Prevention of Relapses and Disability by Interferonbeta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–504.
15. The IFNB Multiple sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995 Jul; 45(7): 1275–1285.
16. Tremlett HL, Oger J. *Neurology* 2003; 61: 551–554.
17. SmPC Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif Copaxone, Gile-nya, Tysabri. Dostupné www.sukl.cz/databáze_léků.

Článek doručen redakci: 7. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2014

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení, KZ a.s.-

Nemocnice Teplice o.z.

Duchcovská 53, 415 01 Teplice

martava@email.cz
