

Vývoj nových léků v oblasti RS – změnila se prognóza pacienta?

prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika a Centrum neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

Pro léčbu remitentní roztroušené sklerózy (RS) jsou v ČR k dispozici léky první volby (interferon beta, glatiramer acetát) 15 let. Jen kolem 30 % pacientů odpovídá na tuto léčbu dostatečným snížením aktivity nemoci. U ostatních je efekt nedostatečný nebo parciální. Donedávna byl pro eskalaci léčby k dispozici pouze mitoxantron (s efektem přechodným a řadou vedlejších účinků). Od r. 2008 lze užít první monoklonální protilátku v neurologii, natalizumab, s dvojnásobným účinkem než původní léky první volby. Natalizumab přinesl do léčby RS poprvé koncept dlouhodobé remise. Nové léky, které jsou v registračním řízení (fingolimod) nebo mají ukončené či končící klinické studie (cladribin, teriflunomid, laquinimod, fumarát), budou nabízet větší účinnost či pohodlí pro pacienta, na lékaře však budou klást větší nároky co do znalosti mechanismu účinku, rizik léčby, jejich prevence, rozpoznání a managementu. Totéž platí i pro nové monoklonální protilátky (alemtuzumab, anti-CD20, daclizumab). Je nutno počítat s větší informovaností pacienta, jeho informovaným souhlasem a hodnocením compliance. Soustředění léčby na začátek nemoci hodnocený podle nových diagnostických kritérií je základním předpokladem změny prognózy pacientů s RS do budoucna.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, natalizumab, diagnostická kritéria, fingolimod, laquinimod, cladribin, teriflunomid, fumarát, alemtuzumab, anti-CD 20, daclizumab.

Does the development of new drugs for multiple sclerosis change the prognosis of the patient?

We have disease modifying drugs (DMDs – interferon beta, glatiramer acetate) for the treatment of multiple sclerosis (MS) for 15 years in Czech Republic. Only 30 % of patients are full responders to this treatment, in the rest the effect is insufficient or partial. The only possibility for treatment escalation until 2008 was mitoxantrone (with only transient effect and serious adverse events). Since 2008 we can use the first monoclonal antibody in neurology, natalizumab, with doubled clinical efficacy in comparison with classical DMDs. Natalizumab has brought the concept of „freedom of disease activity“. New drugs which are currently in registration process (fingolimod) or finished their phase III program (cladribine, teriflunomide, laquinimod, fumarate) will offer higher efficacy or convenience for patients but will demand more knowledge about their mechanism of action and risks, their prevention, diagnosis and management. The same is true for new monoclonal antibodies (alemtuzumab, anti-CD 20, daclizumab). Informed consent and evaluation of compliance will be part of the treatment of well-educated patients. The main concern being the early diagnosis using the new criteria and early treatment. will be the most important factors changing the prognosis of MS patients.

Key words: multiple sclerosis, natalizumab, diagnostic criteria, fingolimod, laquinimod, cladribine, teriflunomide, fumarate, alemtuzumab, anti-CD 20, daclizumab.

Neurol. praxi 2011; 12(3): 170–174

Seznam zkratk

ANN – American Academy of Neurology
CHMP – Committee for Medicinal Products for Human use
DMD – disease modifying drugs
EMA – European Medicine Agency
FDA – Food and Drug Administration
JC vir – DNA polioma virus
MNO – neuromyelitis optica
MRI – magnetic resonance imaging
PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie
RS – roztroušená skleróza

Jaké možnosti máme dnes?

V roce 1993 byla publikována první klinická studie s interferonem beta (The IFNB MS Study Group, 1993), což vedlo k jeho zavedení do klinické praxe, jako prvního léku se schopností ovlivnit přirozený průběh choroby. Tato doba

je považována za přelomovou, protože do té doby byla k dispozici pouze léčba akutní ataky kortikoidy. Ještě několik let trvalo, než se objevily důkazy pro to, že i použití kortikoidů má vliv na ochranu tkáně a že tedy při včasné léčbě akutní ataky nejde pouze o rychlejší zlepšení symptomů (Richert et al., 2001). Mezitím začal být interferon beta široce používán v léčbě remitentní RS a mnohde i sekundární progresse s relapsy.

Dalším lékem, který ukázal téměř shodnou účinnost (snížení počtu relapsů o 30 % oproti placebo), je glatiramer acetát (Johnson et al., 1995). Ačkoli mechanismy účinku těchto dvou látek se zásadně liší, interferon beta je nespecifickým imunomodulátorem s pleiotropním a také antiproliferativním účinkem, zatímco glatiramer acetát je považován za jedinou fungující antigen-specifickou léčbu RS, u obou typů léků se ukázalo, že jejich schopnost ovlivnit onemoc-

nění se týká pouze počátečních stadií choroby. V době přechodu do sekundární progresse tyto léky ztrácejí svou účinnost. Dnes tomuto fenoménu lépe rozumíme. Oba léky ovlivňující přirozený průběh choroby (disease modifying drugs, DMD) mají prvořadě protizánětlivý účinek. Eventuální neuroprotektce je dána omezením poškození tkáně, které je způsobeno zánětem. Zánět je zprvu lokalizovaný v jednotlivých lézích a je alespoň zčásti ovlivnitelný. V pozdějších stadiích se zánět uzavírá (Kutzelnigg et Lassmann, 2005) za hematoencefalickou bariérou (HEB), jeho mechanismy jsou méně jasné, naše schopnost ho detekovat a sledovat jeho vývoj je omezená a terapeuticky je nedosažitelný. Zvyšuje se v něm úloha lokálně produkovaných protilátek v ektopických germinálních centrech v meningách (Serafini et al., 2004) i úloha aktivované mikroglie. Za těchto podmínek lze jen těžko očekávat efektivitu protizánětlivých léků, naopak

lze snáze chápat pozvolné horšení klinického stavu u pacientů se sekundární progresí, protože k destrukci axonů i k degeneraci těch, které byly parciálně poškozeny demyelinizací v prvních letech nemoci, dochází i nadále.

Dalším velkým problémem klasických DMD je relativně nízké procento respondentů. V devadesátých letech, kdy jsme žádné jiné léky v rukou neměli, byla odpověď na DMD ve srovnání s předchozími lety terapeutického nihilizmu úžasným úspěchem. Těm, kteří byli částečnými respondenty, nebylo mnoho co nabídnout. Nonrespondentům, kterých bylo 30–40 %, byl od r. 1999 nabízen mitoxantron, u něhož dnes víme nejen o vlivu na ejekční frakci levé komory, ale i na výskyt s léčbou spojené akutní myeloidní leukemie (1 : 333 léčených pacientů) (Ellis a Boggild, 2009). Nevýhodou mitoxantronu je krom jeho závažných vedlejších účinků (kromě výše jmenovaných leukopenie, infekce, amenorea, alopecie) i nepřekročitelná kumulativní dávka (140 mg/m²) a krátké přetrvání jeho efektu (stabilizace na 1–2 roky). Tzv. „non lege artis“ režimy zahrnovaly pulzy cyklofosfamidů či přidání azathioprinu (Smith et al., 2005; Havrdová et al., 2009b).

Jaký posun v léčbě představuje natalizumab?

V r. 2006 byl registrován natalizumab, první monoklonální protilátka v neurologii (Polman et al., 2006). Přinesl možnost dvojnásobného efektu oproti původním DMD, zpomalení progresie onemocnění a v neurologii tak vznikl koncept známý do té doby např. v revmatologii – „disease-free“ koncept (Havrdová et al., 2009a). Nepřítomnost měřitelné aktivity choroby je definována jako nepřítomnost relapsů, progresie invalidity či aktivity na MRI. S natalizumabem přišel i opatrný koncept měřitelného zlepšení klinického stavu, jev u RS zcela neočekávaný. S vysokou účinností je však spojeno i větší riziko. Po více než roce podávání je u jednoho z tisíce pacientů možno očekávat výskyt progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML, vznikající reaktivací a mutací endogenně přítomného polioma DNA viru. Výskyt PML je po dvou letech léčby čtyřnásobně vysoký u pacientů, kteří byli předlčení imunosupresí. Přítomnost protilátek proti JC viru v séru pacientů představuje další zdvojnásobení rizika. V souvislosti s touto oportunní infekcí vznikl tzv. „risk management plan“, soubor opatření z oblasti farmakovigilance, který má vést k eventuální časně detekci PML. V případě podezření je potřeba zastavit podávání natalizumabu, provést MRI mozku

(a porovnat s MRI těsně před zahájením léčby) a vyšetření likvoru na přítomnost DNA JC viru. V případě potvrzení diagnózy je nutno zbavit plazmu zbytků natalizumabu sérií plazmaferéz a klinické zhoršení spojené s rekonstitucí imunitního systému (většinou po 4 týdnech po plazmaferézách) léčit dostatečnou dávkou kortikosteroidů. V takovém případě vede PML ke smrti pouze ve 20 % případů. Pozdní diagnóza má za následek vždy horší prognózu PML.

Úloha nových diagnostických kritérií

Dalším posunem v prognóze RS je vytvoření 3. verze diagnostických kritérií (Polman et al., 2011). Kritéria byla zjednodušena s cílem co nejrychlejší a nejspolehlivější diagnostiky, aby mohla být včas zahájena léčba DMD, protože její oddálení má za následek nevratné škody na nervovém systému pacientů, kteří vyvinou klinicky izolovaný syndrom (Kappos et al., 2009). Diagnostická kritéria pokrývají i problematiku dětské RS. Ani tam není žádný důvod s léčbou otálet. Vymezují také jasně diagnostiku pro klasickou RS v oblastech, kde se zvýšeně vyskytuje neuromyelitis optica (NMO), protože pacienti se „západním typem“ RS profitují z léčby DMD (na rozdíl od pacientů s NMO).

První registrovaný orální lék

V září roku 2010 schválila FDA (Food and Drug Administration, USA) fingolimod jako první orální lék pro léčbu remitentní RS v USA. Schválila ho v indikaci léku první volby. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) v EU doporučila lék ke schválení EMA v indikaci zcela stejné jako natalizumab, tedy pro použití v druhé linii a pro použití v první linii jen u pacientů s rychle progredujícím onemocněním. Schválení EMA proběhlo v dubnu. Mezitím byl lék schválen v první linii v Austrálii, Rusku a Švýcarsku. Mechanismus účinku je unikátní, jde o vazbu na sfingosin-1 fosfátový (S1P) receptor a schopnost léku zadržet tímto mechanismem autoagresivní lymfocyty v uzlinách. Předpokládá se i vliv na S1P receptory na buňkách nervové tkáně, a tím i neuroprotektivní efekt. Proto se nyní fingolimod dostal do klinického zkoušení i v indikaci primárně progresivní RS. Na výsledky si ale budeme muset počkat. Studií s fingolimodem bylo provedeno několik a sledování jsou dlouhodobě i pacienti z fáze II klinického zkoušení, což přináší neocenitelná dlouhodobá data především bezpečnostní, ale i data o trvajícím efektu léčby. Pokles relapsů ve studii s placebem (FREEDOMS) dosáhl během dvou let 55 % oproti placebo,

počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí byl redukován o 75 %, počet gadolinium enhancujících lézí o 82 % (Kappos et al., 2010). V roční studii TRANSFORMS porovnávající efektivitu fingolimodu s interferonem beta 1a aplikovaným jednou týdně do svalu došlo ke snížení počtu relapsů o 52 % a ke snížení nových a zvětšujících se T2 lézí o 29 %, gadolinium enhancujících lézí o 55 % (Cohen et al., 2009). Lék je velmi dobře tolerován, registrovaná dávka je 0,5 mg (byla snížena z původní dávky 1,25 mg v listopadu 2009 ve všech studiích, vyšší dávka nepřinášela větší efekt, jen vyšší rizika).

Vzhledem k tomu, že S1P receptory se vyskytují hojně i na buňkách myokardu, vyvolává podání první dávky bradykardii, u některých pacientů může dojít k rozvoji AV bloku, nepatrně se zvyšuje krevní tlak. Ve studii porovnávající interferon beta a fingolimod se vyskytla dvě úmrtí na herpetickou encefalitidu a na generalizovanou varicellu, k jejich rozvoji došlo během podávání kortikosteroidů z důvodu ataky. Mírně vzrostl i počet infekcí dolních cest dýchacích. Výskyt malignit je samozřejmě velmi ostře sledován, nejčastějšími případy byly bazaliomy a několik melanomů (ze Španělska, kde je výskyt melanomů v Evropě vyšší, než v ostatních zemích). Posouzení rizika je u nových léků s imunomodulačním účinkem možné až po použití u desítek tisíc pacientů v běžné praxi, povinné však bude zřejmě pro všechny léky z této skupiny vytváření patientských registrů a vytváření preventivních opatření k omezení rizika podle údajů nasbíraných v těchto registrech.

Další orální léky s předpokládanou registrací v blízké době

Studie byly ukončeny nebo se blíží svému ukončení u několika dalších slibných kandidátů. Bohužel již dvakrát byla zamítnuta registrace cladribinu (Giovannoni et al., 2010), orálního purinového analoga, který vede k dlouhodobé lymfopenii cytotoxickým mechanismem na lymfocyty. Výsledky jsou velmi podobné fingolimodu – omezení počtu relapsů o 57 %, snížení aktivity na MRI o 86 %. Studie (CLARITY) však byla provedena pouze s placebem, chybí srovnání s klasickými DMD a není jasné, jak dlouho mohou být pacienti léčeni. Další údaje budou k dispozici z dvouleté extenze základní studie. Léčba je velmi příjemná pro pacienta, jde o jeden léčebný cyklus ročně. Tolerabilita je vysoká. Lymfopenie je přetrvávající a není tolik vedlejším účinkem jako spíše základním mechanismem účinku. Její problém je pouze v tom, že nelze mobilizovat tak snadno lymfocyty

při boji s infekcí, která jejich účast potřebuje. U léčených pacientů se vyskytla herpesvirová infekce asi ve 2 %. Jedním z oficiálních důvodů odmítnutí registrace v EU (lék je registrován v Rusku a Austrálii od loňského roku) je větší počet malignit v léčené skupině oproti placebu. Jdou však napříč orgánovým spektrem a podle našich informací se neliší od prevalence ve věkově odpovídající skupině. Sledování pacientů v extenzi základní studie bude nyní rozhodující. Studie u pacientů po klinicky izolovaném syndromu bude zřejmě předčasně ukončena.

Laquinimod je lékem odvozeným od molekuly linomidu, který byl zkoušen před 10 lety a jehož zkoušení bylo pro výskyt kardiálních komplikací ukončeno hned po začátku studie. Má imunomodulační efekt, velmi dobrou tolerabilitu i profil vedlejších účinků (Comi et al., 2008). III. fáze studie u remitentní RS byla dokončena, splnila cíl snížení počtu relapsů a měla velmi dobrý vliv na oddálení progresu, definitivní výsledky byly oficiálně zveřejněny během kongresu AAN (American Academy of Neurology v dubnu 2011).

Fumarát (BG-12) je ester kyseliny fumarové. Směs těchto esterů je užívána v Německu pro léčbu psoriázy 10 let. Byla ukončena fáze III klinického zkoušení v porovnání s placebem, klinická studie porovnávající dvě dávky fumarátu s glatiramer acetátem a placebem ještě probíhá, z obou studií vstupují pacienti do pokračovací fáze bez placeba. Z fáze II byl patrný efekt podobný laquinimodu. Mechanismus účinku obsahuje jak imunomodulační, tak neuroprotektivní efekt přes aktivaci Nrf2 (nukleární faktor 2) cesty, která je obranou proti oxidačnímu stresu při zánětlivém poškození tkáně. To lze přeložit v MRI obraze jako redukci počtu tzv. „černých děr“, vznikajících po akutní zánětlivé lézi (Macmanus et al., 2010).

Teriflunomid je lékem odvozeným od anti-revmatika leflunomidu. Jde o inhibitor *de novo* syntézy pyrimidinu. Mechanismem účinku je inhibice dihydroorotát dehydrogenázy. Blokuje rychle se dělící buňky včetně aktivovaných T lymfocytů. Klinicky je lék ve studiích dobře tolerován, má vliv jak na počet relapsů, tak na MRI aktivitu a jeví se jako ideální pro kombinaci s DMD. Fáze III studií nejsou doud dokončeny.

Nové monoklonální protilátky

Horkým kandidátem je alemtuzumab, protilátka proti znaku CD52, který je exprimován na T, B lymfocytech, monocytech i NK buňkách. Fyziologický význam molekuly CD52 není znám. Alemtuzumab je registrován pro léčbu

chronické B lymfocytární leukémie od r. 2001. Skupina neurologů kolem Alastaira Compstona v Cambridge experimentuje s touto látkou již řadu let. Zpočátku bylo jasné, že ačkoli je přítomen vliv na MRI parametry, sekundární progresi lék nezvrátí. Další snahy se soustředily na populaci pacientů v časnějších stadiích RS. Jako komparátor byl vybrán interferon beta-1a v nejvyšší registrované dávce, 44 ug s.c. 3x týdně. Studie CAMMS223 prokázala schopnost dvou cyklů léčby alemtuzumabem v průběhu dvou let snížit riziko progresu invalidity o 70 % oproti interferonu beta (Coles et al., 2008). V současné době probíhá studie fáze III jednak u pacientů dosud neléčených, jednak u pacientů, kteří neměli dostatečný efekt při léčbě DMD.

Mechanismem účinku alemtuzumabu je lýza buněk, na nichž se vyskytuje znak CD52, proto je aplikace provázena výraznou reakcí (teplota, zimnice, kožní projevy), kterou lze však tlumit podáváním kortikoidů a antihistaminik. V klinické studii fáze II se vyskytla sekundární autoimunita (převážně štítné žlázy) u 23 % pacientů. Vyskytl se i Goodpastureův syndrom. Ve fázi II došlo také k úmrtí na idiopatickou trombocytopennickou purpuru. Tato komplikace je ve všech dalších studiích ošetřena častějšími kontrolami krevního obrazu.

Rituximab, protilátka proti CD20, znaku, který charakterizuje B lymfocyty, byla zkoušena ve studii fáze II s velmi dobrým efektem na MRI parametry (Hauser et al., 2008). Na loňskémECTRIMS byla referována data z další studie fáze II, kde humánní forma protilátky proti CD20, ofatumumab, prokázala na MRI stejně vynikající efekt. Dalším nadějným zástupcem skupiny protilátek proti CD20 je humanizovaný ocrelizumab. Výzkum na tomto poli je odrazem rozpoznání, že B lymfocyty a protilátky hrají v patogenezi RS větší roli, než se dosud myslelo. Nejde jen o redukci absolutního počtu B lymfocytů, v mechanismu účinku se uplatňuje i omezení produkce aberantního spektra cytokinů B buňkami, a tím nadměrné stimulace T lymfocytů (Bar-Or et al., 2010). Zdržení ve výzkumu vzniká snahou nabídnout pacientům humanizované nebo plně humánní produkty, aby se omezily vedlejší účinky. I rituximab může vést k PML, počet PML na počet léčených pacientů je však ze zkušeností onkologů výrazně nižší, než je tomu u natalizumabu.

Daclizumab je protilátka proti znaku CD25, která je alfa podjednotkou receptoru pro interleukin-2 a v transdukcii signálu hraje nejdůležitější roli. Vyřazení této podjednotky omezuje aktivaci autoagresivních lymfocytů, aniž by docházelo

k podstatnému omezení bojeschopnosti imunitního systému s běžnými infekčními agens. Dalším, původně nečekaným efektem protilátky proti CD25 je aktivace NK buněk (CD56 bright) (Martin et al., 2010), u nichž se předpokládá regulační vliv na zánět v CNS. Daclizumab byl nejprve zkoušen u pacientů léčených interferonem beta, kteří na IFNB neměli ideální odpověď, v současné době probíhá III. fáze klinického zkoušení v monoterapii komparující daclizumab s tímto IFNB. II. fáze monoterapie verus placebo pokračuje rozsáhlou extenzí. Bezpečnostní profil je zatím uspokojivý.

Ne všechny protilátky, které jsou testovány, postoupí do klinické praxe. Neúspěšně skončilo např. testování protilátky proti interleukinu-12 a 23 (ustekinumabu), úspěšné u psoriázy.

Nové nároky na neurologa

Použití spektra vyjmenovaných látek v léčbě pacienta s RS bude vyžadovat od neurologa několik nových dovedností:

- znalost mechanismu účinku jednotlivých léků, protože od nich se odvíjí i spektrum jejich vedlejších účinků,
- znalost možností jejich sekvenčního použití v terapii – to dnes ještě není pro všechny léky jasné, víme však už například, že předchozí použití imunosuprese zvyšuje riziko výskytu PML při podávání natalizumabu čtyřikrát,
- pečlivé pravidelné sledování pacientů a ověřování jejich adherence k léčbě, protože bez toho nelze činit jakákoli opatření k prevenci vedlejších účinků ani včas při jejich výskytu zasáhnout, s tím souvisí i rozsáhlé, nejen slovní ale i písemné poučení pacienta a získání jeho informovaného souhlasu s léčbou.

Nové léčebné algoritmy

Podle formulace registrace se budou tyto algoritmy lišit v jednotlivých zemích. Tentýž lék bude indikován jako lék první či druhé volby, i následnost léčby se pak bude lišit. Poněkud to zpochybňuje princip evidence based medicine, a bude tak nejspíše možno pozorovat pro některé léky jiné spektrum vedlejších účinků podle pořadí, ve kterém budou v průběhu choroby použity. Můžeme jen doufat, že u všech nových léků budou používány pro sledování pacientů registry, z nichž bude možno v čase a v reálném životě odvodit jak bezpečnost, tak účinnost pro jednotlivé skupiny pacientů a jednotlivá stadia RS.

Bude nutno změnit i náš doposud konzervativní přístup ke sledování pacienta. U původních léků první volby jsme byli spokojeni s poklesem

počtu relapsů o 1/3. S novými léky víme, že taková účinnost je nedostatečná, aktivita choroby není pod kontrolou a není důvod v takové léčbě pokračovat, pokud byly vyloučeny jiné příčiny vysokého počtu atak (chronická infekce, komorbidita, neléčená deprese). Stejně tak aktivita na MRI a progresí atrofie budou i pro běžnou klinickou praxi použitelnými markery nestability choroby a nutnosti léčbu změnit či eskalovat. S použitím těchto pravidel se nepochybně bude měnit i prognóza nově diagnostikovaných pacientů s RS.

Podpořeno VZ MŠM 0021620849.

Literatura

1. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, 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. Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, Calabresi PA, Waubant E, Hauser SL, Zhang J, Smith CH. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010; 67(4): 452–461.
2. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 23; 359(17): 1786–801.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
4. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M; LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008 21; 371(9630): 2085–2092.
5. Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler*. 2009; 15(4): 505–508.
6. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 4; 362(5): 416–426. Epub 2010 Jan 20.
7. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 14; 358(7): 676–688.
8. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 254–260.
9. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer M, Novakova I, Dolezal O, Ticha V, Dusek L, Houzickova E, Cox J, Bergsland N, Hussein S, Svobodnik A, Seidl Z, Vaneckova M, Horakova D. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15(8): 965–976.
10. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, doubleblind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(11): 987–997.
12. Kappos L, Radue E-M, 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.
13. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci* 2005; 233(1–2): 55–59.
14. Macmanus DG, Miller DH, Kappos L, Gold R, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Eraksoy M, Meluzinova E, Dufek M, Yang M, O'Neill GN, Dawson K. Gold R, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Eraksoy M, Meluzinova E, Dufek M, Yang M, O'Neill GN, Dawson K. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print].
15. Martin JF, Perry JS, Jakhete NR, Wang X, Bielekova B. An IL-2 paradox: blocking CD25 on T cells induces IL-2-driven activation of CD56 (bright) NK cells. *J Immunol*. 2010; 185(2): 1311–1320.
16. Polman CH, O'Connor P, 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.
17. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
18. Richert ND, Ostuni JL, Bash CN, Leist TP, McFarland HF, Frank JA. Interferon beta-1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7(1): 49–58.
19. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic Bcell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14(2): 164–174.
20. Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Gutmann C, Bakshi R, Olek M, Stone L, Greenberg S, Stuart D, Orav J, Stuart W, Weiner H. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler*. 2005; 11(5): 573–582.
21. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4): 655–661.

Článek doručen redakci: 30. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2011

prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika
a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha
eva.havrdova@lf1.cuni.cz

