

Fingolimod v klinické praxi – kazuistiky

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹Neurologie – RS centrum s.r.o., Hradec Králové

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Možností eskalace léčby u roztroušené sklerózy (RS) je fingolimod, který je nejenom svým mechanismem účinku, ale i lékovou formou – tableta – pokrokem v léčbě RS. Fingolimod byl první perorální lék pro léčbu relaps-remitentní RS (R/R RS). Jde o první modulátor sfingosin-1-fosfátového (S1P) receptoru. Fingolimod se váže na S1P receptor na lymfocytech a cestou snížení jeho exprese brání lymfocytům opustit lymfatickou tkáň. Tímto mechanismem je blokován průnik autoreaktivních lymfocytů do CNS a vývoj zánětlivých změn. Fingolimod proniká přes hematoencefalickou bariéru (HEB) a má neuroprotektivní účinek.

Klíčová slova: INF-beta-1b, INF-beta-1a, glatiramer acetát, eskalace léčby, fingolimod.

Fingolimod in clinical practice: case reports

Treatment escalation in multiple sclerosis (MS) can be achieved by the use of fingolimod that represents an advancement in treating MS not only due to its mechanism of action, but also because of its dosage form (tablets). Fingolimod was the first oral medication for the treatment of relapsing-remitting MS (RRMS). It is the first sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator. Fingolimod binds to the S1P receptor on lymphocytes and, by reducing its expression, prevents lymphocytes from exiting lymphatic tissue. This mechanism inhibits the migration of autoreactive lymphocytes into the CNS and the development of inflammatory changes. Fingolimod crosses the blood-brain barrier (BBB) and has a neuroprotective effect.

Key words: INF-beta-1b, INF-beta-1a, glatiramer acetate, treatment escalation, fingolimod.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 333–337

Úvod

Fingolimod, modulátor sfingosin-1-fosfátových (S1P) receptorů, byl prvním perorálním léčivem schváleným pro léčbu relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy (R/R RS). Jeho schválení vyplynulo z výsledků placebo-kontrolované studie FREEDOMS I s fingolimodem 0,5 mg nebo 1,25 mg denně (Kappos et al., 2010) a komparativní studie TRANSFORMS (Cohen et al., 2010), porovnávající účinnost fingolimodu s INF-beta-1a (30 ug 1 × týdně IM). Obě studie prokázaly prioritu fingolimodu. Klinická studie FREEDOMS II (Calabresi et al., 2014) byla zahájena jen krátce po FREEDOMS I. Výsledky ukázaly ve studii FREEDOMS I (fingolimod 0,5 mg) redukci ročního relaps-rate (ARR) na 0,18 a FREEDOMS II na 0,21 (fingolimod 0,5 mg) ve srovnání se skupinou placebo (v obou studiích 0,40). Hodnoty ARR reprezentující relativní 54% redukci relapsů ve studii FREEDOMS I a 48% relativní redukci ve studii FREEDOMS II, v obou případech $p < 0,0001$. Také výsledky hodnocení magnetické rezonance (MR) měřením objemu T1 lézí po 24 měsících v porovnání se vstupní MR ukázaly signifikantně lepší účinnost fingolimodu. Sekundární end-point klinických studií bylo hodnocení progresivity disability, kdy ve studii FREEDOMS I se ukázala po 3 měsících signifikantní redukce progresivity disability hodnocené EDSS 0,70 ($p < 0,001$) oproti FREEDOMS II, kde nebyla statistická významnost vlivu na progresi disability EDSS 0,83 ($p < 0,227$). Jedním z možných vysvětlení tohoto rozdílu by-

la rozdílná populace v obou studiích, kdy studie FREEDOMS II probíhala pouze v USA. V této studii se jednalo v průměru o 4 roky starší věk subjektů s o 2–4 roky delším trváním RS, vyšším stupněm EDSS 0–4,0 a vyšším procentem subjektů (75 % proti 41 %), kteří byli nejprve léčeni DMD (disease modifying drugs).

Komparativní studie TRANSFORM (Barkhof et al., 2014) prokázala 52% redukci relapsů ve srovnání se standardní léčbou 1. linie RS, rovněž tak snížení 3 a 6měsíční progresivity disability o 30%. Redukce stupně mozkové atrofie dle MR zobrazení o 31 % po 1 roce a 35 % po 2 letech proti INF-beta-1a (30 ug 1 × týdně IM) podporuje neuroprotektivní vlastnosti fingolimodu.

Fingolimod prochází přes hematoencefalickou bariéru (HEB) a moduluje receptory exprimované nervovými buňkami CNS (neurony, astrocyty, oligodendrocyty a mikroglie). Váže se na sfingosin-1-fosfátový receptor, který je posláze v buňce internalizován a degradován. Naivní a centrální paměťové T lymfocyty (nikoli efektorové) jsou zadrženy v uzlinách a jejich počet v cirkulaci klesá při zachování jejich funkčních vlastností. Klesá počet cirkulujících T lymfocytů, čímž se snižuje i pravděpodobnost jejich vstupu do CNS a vznik zánětlivých ložisek. Tento proces je reverzibilní (Havrdová, 2010).

Nežádoucí účinky fingolimodu v obou studiích byly více u léčených subjektů, než ve skupině s placebem a zahrnovaly: lymfopenii, hypertenzi,

zvýšení hodnot transamináz, makulární edém, bazocelulární karcinom, herpes zoster, infekci horních dýchacích cest a bradykardii po první dávce fingolimodu (Kappos et al., 2014).

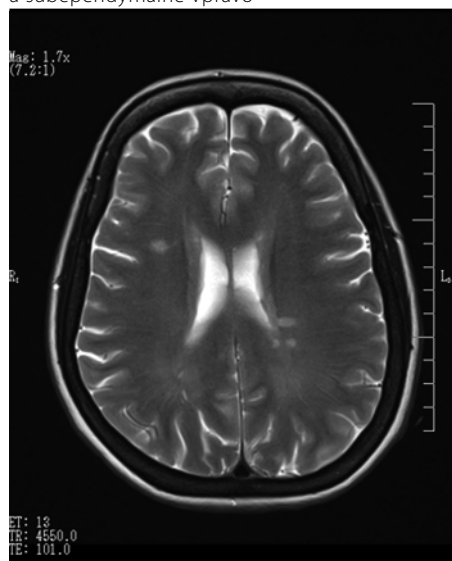
Kardiální symptomy po první dávce fingolimodu a 2 fatální případy herpetické infekce pacientů léčených 1,25 mg fingolimodu byly důvodem schválení pouze dávky 0,5 mg v 1 tobolce 1x denně perorálně v Evropské unii pro druhou linii léčby RS. V USA a dalších zemích (Kanadě, Švýcarsku, Austrálii a Rusku) byl schválen jako lék 1. volby u relapsující-remitentní RS s určenými FDA (Food and Drug Administration) speciálními doporučeními monitorování pacientů a kontraindikací jeho užívání. V Evropské unii EMA (European Medicines Agency) preferuje fingolimod před natalizumabem u pacientů s pozitivitou protilátek proti JC (John Cunningham) viru v séru, neboť infekce tímto virem může být příčinou progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacientů léčených natalizumabem s rizikem fatálních následků (Sorensen et al., 2012).

Prezentované kazuistiky upozorňují na úskali eskalace léčby RS, na postavení a význam fingolimodu ve II. linii léčby RS a zohlednění kritérií Úhradové vyhlášky MZ ČR.

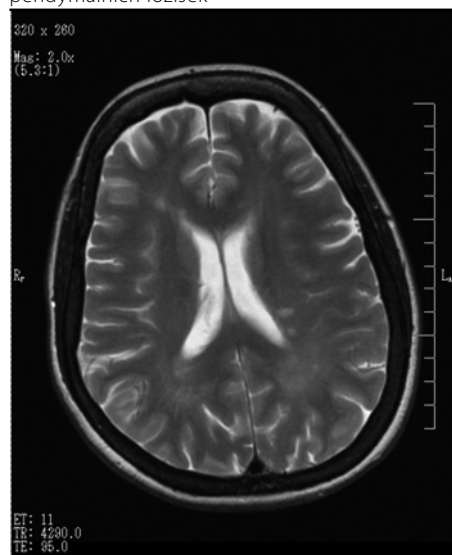
Kazuistika 1

Žena, 32 let, absolventka VŠ s bezvýznamným předchorobím, prodělala první ataku RS manifestní senzitivně motorickou symptomati-

Obrázek 1a. Supratentoriálně progresi počtu T2 hypertenzních ložisek – nové ložisko F vpravo a subependymálně vpravo



Obrázek 1b. Supratentoriálně regrese počtu T2 hypertenzních ložisek F vpravo a regrese subependymálních ložisek



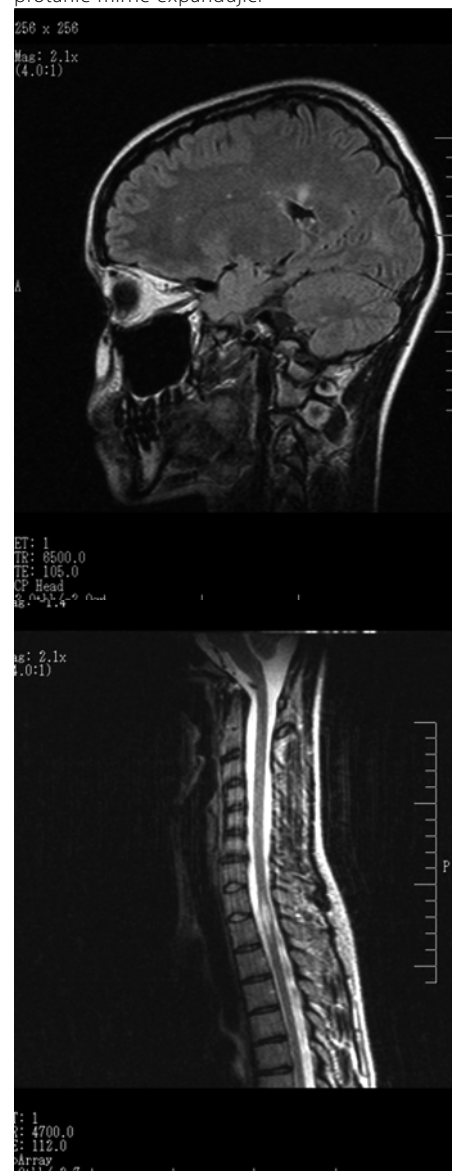
kou na levé dolní končetině (LDK) ve 20 letech. Na magnetické rezonanci (MR) mozku a také míchy v úrovni segmentu Th10–11 byla zobrazena T2 hyperintenzní ložiska, v likvoru (CSF) byl nález oligoklonálních IgG pásů (OCB). Pacientka byla léčena $3 \times 1\,000$ mg metylprednisolonu intravenózně (IVMP) a následně zahájena léčba interferonem-beta-1b (INF-beta) ob den subkutánně (SC) s diagnózou klinicky izolovaný syndrom (CIS). Po 4 letech léčby interferonem-beta-1b došlo k rozvoji těžkého depresivního syndromu s nutností antidepresivní medikace a následně lékového switchu na glatiramer acetát. Ve 29 letech došlo u pacientky k rozvoji epilepsie se záchvaty charakteru generalizovaných tonicko-klonických křečí a byla zajištěna antiepileptickou terapií lamotriginem (200 mg/den) v kombinaci s levetiracetamem (2 000 mg/

den). V průběhu 9 let prodělala pacientka dalších 5 relapsů onemocnění, vždy s nutností přeléčení $3 \times 1\,000$ mg IVMP. Dva relapsy se vyskytly v posledním roce léčby glatiramer acetátem, rovněž kontrolní MR mozku (obrázek 1a) zobrazila progresi ložiskového poškození bílé hmoty mozku (celkem 5 nových ložisek). Byla indikována eskalace léčby RS. Eskalace léčby RS byla podpořena zobrazením dalších dvou nových ložisek na MR mozku. Pro pozitivitu protilátek proti JC viru byl volbou eskalace fingolimod 0,5 mg (Gilenya, 1 tobolka $1 \times$ denně p. o.). V této době měla pacientka EDSS 3,0. Kontrolní MR mozku po jednom roce léčby fingolimodem (obrázek 1b) bez progresi počtu ložisek a bez zobrazení aktivity na MR, EDSS rovněž bez progresi (3,0). Aktuálně je neurologický deficit stacionární, také depresivní syndrom je kompenzován (venlafaxin 150 mg/den), sporadicky se objevují epileptické záchvaty pro nedostatečnou compliance antiepileptického režimu a léčby. Léčba fingolimodem pokračuje a je dobře tolerována bez nežádoucích reakcí.

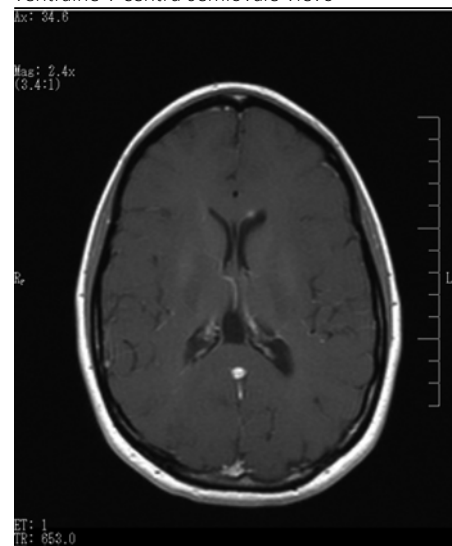
Kazuistika 2

Žena, 30 let, prodělala v 16 letech infekční mononukleózu, měla první ataku senzitivně-motorické míšní symptomatiky s hranicí poruchy senzitivity v úrovni segmentu Th12 ve 24 letech. MR zobrazila aktivní demyelinizační ložiska jak v míše, tak v mozku (obrázek 2a). V CSF byly přítomny OCB, zrakové evokované potenciály (VEP) – s prodlouženou latencí vlny P100 oboustranně. Pacientka byla přeléčena $3 \times 1\,000$ mg IVMP. Následně byla zahájena léčba klinicky izolovaného syndromu (CIS) INF-beta-1b ob den SC. V průběhu následujících 2 let prodělala pacientka celkem 4 další ataky onemocnění, s manifestní spastickou paraparézou DK, cerebellární a senzitivní symptomatikou na levostranných končetinách, vždy s nutností přeléčení $3 \times 1\,000$ mg IVMP. Provedená MR mozku zobrazila 3 nová aktivní demyelinizační ložiska. Od zahájení léčby INF-beta-1b byl přítomen lehký flu-like syndrom a po druhé atace zůstal reziduální neurologický deficit, EDSS 2,5. Byla indikována eskalace léčby pro non-responder INF-beta-1b. V té době eskalace léčby byla možná pouze natalizumabem 300 mg i. v. každé 4 týdny. V průběhu druhé aplikace natalizumabu proběhla těžká alergická reakce, pro kterou byla léčba ukončena. Za další měsíc prodělala zánět zrakového nervu vpravo, MR mozku zobrazila další 2 nová aktivní ložiska. Vzhledem v té době k nedostupné jiné eskalační terapii byla zajištěna léčbou I. linie, glatiramer acetátem. Akcentován byl reziduální neurolo-

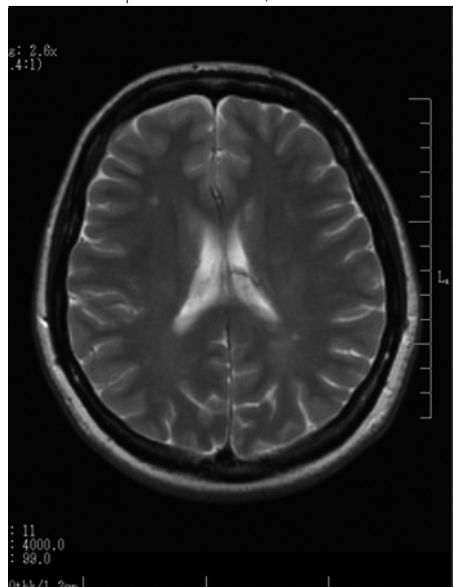
Obrázek 2a. Supratentoriálně vícečetná T2 hyperintenzní ložiska, infratentoriálně ložisko v mozečkové hemisféře; intramedulární ložisko v úrovni Th1-2 protáhlé mírně expandující



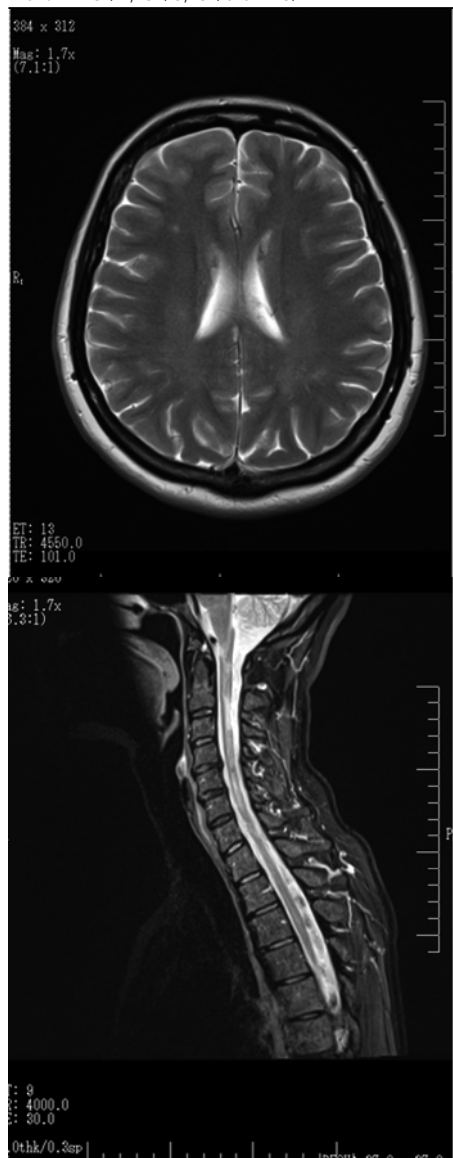
Obrázek 2b. Supratentoriálně regrese počtu T2 hypertenzních ložisek, avšak po podání kontrastní látky opacifikace ložiska při F rohu vlevo a ložiska ventrálně v centru semiovale vlevo



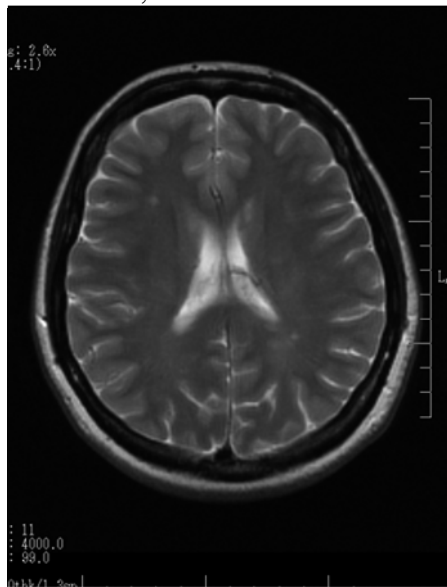
Obrázek 3a. Supratentoriální vícečetná T2 hyperintenzní ložiska periventrikulární; stacionární zobrazení



Obrázek 3b. Supratentoriálně T2 hypertenzní ložiska a periventrikulární subependymální, stacionární řez; progresie intramedulárních ložisek v úrovni C1/2, C2/3, C4/5 a Th3/4



Obrázek 3c. Stacionární zobrazení T2 hyperintenzních ložisek, neprokázána nová ložiska, bez známek aktivity



gický deficit (EDSS 3,5). Po 3 měsících léčby GA vznik významných lokálních reakcí v místech injekční aplikace – zarudnutí, subfebrilie, zvýšený počet eozinofilů. Kontrolní MR mozku zobrazila progresi počtu ložisek bez aktivity. Celkově po 4 měsících byla léčba GA ukončena pro lokální intoleranci. Pacientka byla zajištěna kvartální aplikací $3 \times 1\,000$ mg IVMP (každé 3 měsíce, celkem $2 \times$). I na této terapii prodělala však další celkem 7. relaps neurologické symptomatiky, EDSS bylo trvale 3,5. Další kontrolní MR mozku s průkazem progresie počtu ložisek s aktivitou a nutností přeléčení $3 \times 1\,000$ mg IVMP. Ve 28 letech, tj. po 4 letech trvání RS, byla zahájena tehdy nově dostupná léčba II. linie léčby RS, fingolimod 0,5 mg (Gilenya, $1 \times$ denně 1 tobolka p.o.). EDSS v době eskalace na fingolimod bylo 4,5. Po 9 měsících na přání pacientky pro plánovanou graviditu léčba fingolimodem přerušena. Za jeden měsíc po porodu císařským řezem prodělala další ataku (8) s progresí reziduálního neurologického deficitu, EDSS 5,5 (obrázek 2b). Návrat k přerušené léčbě fingolimodem se realizoval za 1 měsíc po porodu a po skončení laktace. Léčba II. linie pokračuje již 7 měsíců a je dobře tolerována bez nežádoucích reakcí.

Kazuistika 3

Žena, 51, let, absolventka VŠ, která vyjma rodinného výskytu RS u bratra, měla zcela bezvýznamné předchorobí. V 39 letech prodělala první ataku charakterizovanou senzitivní symptomatikou LHK, MR mozku zobrazila multifokální postižení bílé hmoty kompatibilní s RS, v CSF byly přítomny OCB, zrakové evokované potenciály (VEP) byly negativní, přeléčena $3 \times 1\,000$ mg

IVMP a EDSS po přeléčení bylo 1,0. Na kontrolní MR mozku po 5 měsících jedno nové ložisko bez aktivity a po 10 měsících prodělala druhou ataku, zánět zrakového nervu vpravo a senzitivní symptomatiku PDK. Byla přeléčena $3 \times 1\,000$ mg IVMP a ponechána dávka 4 mg metylprednisolonu a 25 mg cyclofosfamid (intolerance azathioprinu) p. o. Došlo k akcentaci reziduální neurologické symptomatiky, EDSS 2,0. Po 6 měsících pacientka akceptovala indikovanou léčbu I. linie GA, která trvala 3 roky. V této době prodělala celkem 2 ataky s přeléčením IVMP, EDSS bylo stabilní 2,0. Kontrolní MR mozku byla bez progresie a bez aktivity (obrázek 3a). Pro narůstající lokální reakce – zatvrdliny kůže a podkoží při léčbě glatiramer acetátem byl proveden switch na INF-beta-1a 30 ug $1 \times$ týdně intramuskulárně s lehkým flu-like syndromem po každé aplikaci. Kontrolní MR mozku po dalších 2 letech opět bez progresie a aktivity, stacionární EDSS 2,0. Vzhledem ke stabilizaci stavu byl Medrol a později CPA vysazen. Pátou ataku senzitivní symptomatiky HK se zobrazením zvětšení ložiska v krční míše na MR prodělala ve 49 letech (obrázek 3b) při současně probíhajícím vleklém herpetickém infektu dlouhodobě léčeném aciclovirem p.o. Došlo ke zhoršení neurologického deficitu, EDSS 2,5, a proto byla indikována eskalace do II. linie léčby DMD. Vzhledem ke zjištěné pozitivitě protilátek proti JC viru byl lékem volby eskalace fingolimod pro nedostatečnou účinnost léčby I. linie podpořenou progresí aktivity RS zobrazené na MR. Léčbu tolerovala dobře, kontrolní MR mozku opakovaně vždy po 6 měsících bez progresie a bez aktivity RS (obrázek 3c), klinický obraz byl stacionární, EDSS 1,5 až 2,0. V 51 letech diagnostikován karcinom prsu (níže diferencovaný invazivní duktální karcinom s metastázou v játrech). Léčba fingolimodem byla ukončena a zahájena léčba intravenózními imunoglobuliny (IVIG, 15 g) každé 4 týdny, kterou toleruje, EDSS je stabilní 2,0, karcinom prsu po léčbě dle standardního protokolu je v remisi.

Diskuze

Včasná a správně indikovaná léčba RS je možná pouze v případech včasné rychlé iniciační diagnostiky, kterou zdůraznila další revize McDonaldových kritérií v roce 2010 (Polman et al., 2010). Tato diagnostická kritéria 2010 definovala rozhodující diagnostickou specifitu MR parametrů pro RS predikující také průběh onemocnění již v časném stadiu. Časná léčba RS se nevztahuje pouze k zahájení léčby první linie, ale je zásadní také v situaci, kdy se již po prvních 9–12 měsících ukazuje, zda bude léčba

I. linie dostatečně účinná či nikoliv. Kromě nové ataky a progresu neurologické symptomatiky je dalším důležitým markerem nedostatečné účinnosti léčby progres počtu ložisek, jejich objem a aktivita na MR. Toto by měl být okamžik ke zvažování eskalace léčby RS. Současná indikační úhradová kritéria však striktně akceptují nejméně dva relapsy v jednom roce a současně jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s dříve provedenou MR. MR progresu nálezu nebo zobrazená aktivita jsou však pouze doplňujícím markerem (Taláb, 2013).

EMA registrovala v březnu 2011 fingolimod, jako první perorální lék u RS, v podobné indikaci jako natalizumab, tedy jako eskalační léčbu v monoterapii u vysoce aktivní R/R RS u dospělých pacientů s nedostatečnou účinností léčby I. linie anebo naivních pacientů s agresivní formou RS (MSTCG, Wiendl et al., 2008). V České republice v době registrace a stanovení úhrady fingolimodu byla indikační kritéria eskalace léčby do II. linie léčby RS určena pro natalizumab. Novým kritériem vzhledem k tabletové formě fingolimodu se stala objektivizovaná intolerance injekční léčby léky I. linie, např. lokální kožní reakce, psychická intolerance (Taláb et al., 2014).

Eskalace léčby na fingolimod v prezentovaných kazuistikách byla ovlivněna tím, že fingolimod nebyl dosud dostupný a jednalo se o první pacientky, které mohly být eskalovány na komerční fingolimod (Gileya 0,5 mg tob.). Eskalace byla také determinována úhradovými kritérii MZ ČR. U všech prezentovaných kazuistik byly vyčerpány léčebné možnosti I. linie léčby RS. Dalšími důvody, vedle výrazné aktivity a progresu RS, byly rovněž intolerance nebo nežádoucí účinky léků I. linie.

V případě první kazuistiky byla naplněna kritéria úhradové vyhlášky, léčba I. linie byla zahájena jako včasná ve stadiu CIS, switch z INF-beta na GA byl indikován z důvodu deprese. Nedostatečná účinnost GA se klinicky manifestovala 2 atakami v průběhu 6 měsíců a byla podpořena zobrazením dalších dvou nových ložisek na MR mozku. Pozitivita JCV protilátek a nedostupnost fingolimodu byla důvodem pozdního zahájení eskalace léčby. Kontrolní MR mozku po 1 roce léčby fingolimodem byla bez progresu počtu ložisek a bez aktivity, rovněž trvá klinická stabilizace, EDSS 3,0. Sporadické epileptické záchvaty byly vysvětlovány nedostatečnou compliance pacientky, přesto byla léčba upravena na kombinaci lamotriginu 200 mg/den a levetiracetam 2 000 mg/den.

Druhá kazuistika je příkladem agresivní formy RS, která i přesto, že byla indikována k léčbě I. linie léčby RS již po 1. atace (CIS) INF-beta-1b včas, vyvinula v průběhu 15 měsíců celkem další 4 ataky a splnila kritéria eskalace léčby do II. linie (v té době pouze natalizumab). Pro popisovanou reakci přecitlivělosti v průběhu 2. infuze natalizumabu musela být léčba ukončena. V tomto období nedostupnosti jiné eskalační léčby GA neřešil dostatečně klinický stav pacientky, kromě toho pro lokální intoleranci byla léčba ukončena. Pacientka byla opakovaně léčena 3 × 1 000 mg IVMP, přesto prodělala další ataku. V té době již byla možná eskalace na fingolimod. Eskalace byla podpořena 2 novými aktivními ložisky na MR mozku, EDSS po 4 letech trvání RS je 4,5. Léčba byla přerušena po 9 měsících na přání pacientky pro plánování gravidity. Doporučen 2měsíční wash-out interval, který byl hraničně dodržen. Gravidita byla ukončena císařským řezem. Za měsíc po porodu prodělala další ataku (8.) s progresí neurologického deficitu, ukončena laktací a 1 měsíc po porodu znovu zahájena přerušená léčba fingolimodem s klinickou stabilizací i na MR mozku po 7 měsících léčby.

Třetí kazuistika je příkladem pacientky, která nepřistupovala k léčbě RS léky ovlivňující onemocnění (disease modifying drugs – DMD) zpočátku s důvěrou. Pochybovala o své diagnóze i přesto, že v průběhu 10 měsíců prodělala za sebou první a druhou ataku RS. Nejprve akceptovala pouze standardní léčbu včetně kontinuální imunosuprese. Až po dalších 6 měsících od 2. ataky akceptovala léčbu DMD, a to výhradně GA. V průběhu 3 let léčby prodělala celkem 2 ataky a pro lokální reakce byl proveden switch na INF-beta-1a. V průběhu dalších 3 let léčby DMD prodělala celkem pátou ataku senzitivní symptomatiky HK se zvětšením ložiska v krční míše na MR s akcentací reziduálního neurologického deficitu. V této fázi byla indikována eskalace na fingolimod pro vyčerpání účinnosti I. linie léčby po jedné atace s průkazem aktivity na MR a progresí v neurostatu. Léčba fingolimodem byla tolerována, došlo ke klinické stabilizaci, avšak předčasně byla ukončena pro nově diagnostikované maligní onemocnění.

Závěr

Prezentovanými kazuistikami autoři chtěli zdůraznit význam časně eskalace léčby a pozici fingolimodu ve II. linii léčby RS. Účinnost, bezpečnost a dobrou toleranci fingolimodu u agresivních forem RS, u pacientů, kteří netolerují natalizumab nebo mají pozitivitu JCV protilátek. Eskalaci léčby RS je nutno zvažovat

při každé atace u pacientů léčených léky I. linie, pokud je současně zobrazená aktivita a progres na MR.

Literatura

1. Barkhof F, De Jong R, Sfikas N, de Vera A, Gordon F, Cohen J and on behalf of the TRANSFORM study group. The influence of patient demographics disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. MSJ 2014. <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>.
2. Calabresi PA, Radue EW, Jeffery D, Rammohan K, Reder AT, Vollmer T, Kappos L, Agius M a S, Tracy L, Bingbing C, Linda von Rosenstiel, Lublin P, Fred D. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurology 2014; published online March 28: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3).
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402–415.
4. Havrdová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. Remedia 2010; 20: 278–282.
5. Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, von Rosenstiel P, Francis G. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014.
6. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. Group FREEDOMS Study. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 387–401.
7. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol. 2008; 255(10): 1449–1463.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Moliterni X, O'Connor P, Sandberg-Wolheim M, Thompson AJ, Waubant A, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. ANN Neurol 2011; 69: 292–302.
9. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdová E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. Mult Scl 2012; 18: 143–152.
10. Taláb R. Dlouhodobá léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní a lékový switch. ACTA MEDICINAE; 1/2013: 40–44.
11. Taláb R, Talábová M. Biologická léčba roztroušené sklerózy. ACTA MEDICINAE; 1/2014: 55–60.

Článek doručen redakci: 17. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 11. 2014

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Družstevní 1673/11A, 500 02 Hradec Králové
radomir.talab@gmail.com

