Glatiramer acetát u klinicky izolovaného syndromu a jeho časný nástup účinku

MUDr. Jiří Piťha
MS centrum při Neurologickém odděleni KZ, a.s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

Článek popisuje praktické zkušenosti v léčbě klinicky izolovaného syndromu, dokumentovaný kazuistikou mladé ženy. Před změnou léčby na glatiramer acetát a jejím otěhotněním přetrvávaly neovlivnitelné nežádoucí účinky interferonu beta-1b. Došlo k manifestaci hypotyreózy a progresi nálezu na magnetické rezonanci mozku bez klinického zhoršení. Jsou diskutována rizika léčby v závislosti na graviditě, komorbiditách, přechodu z jiné terapie, perzistenci k léčbě a rychlosti nástupu účinku. Glatiramer acetát je v současné době lék s nejpříznivějším poměrem rizika léčby a jejího benefitu. Recentní klinické studie prokazují jeho dlouhodobou účinnost s relativně rychlým nástupem účinku.

Klíčová slova: glatiramer acetát, klinicky izolovaný syndrom, roztroušená skleróza, nástup účinku, těhotenství.

Glatiramer acetate in clinically isolated syndrome and its early onset of effect

The article describes the practical experience in the treatment of clinically isolated syndrome, documented by a case report of a young woman. Prior to switching to glatiramer acetate and its pregnancy, the non-effectable side effects of interferon beta-1b persisted. Hypothyroidism has been demonstrated and progression of magnetic resonance imaging of the brain without clinical progression. Risks of treatment are discussed, depending on pregnancy, co-morbidity, transition from other therapy, persistence to treatment, and onset of action. Glatiramer acetate is currently the drug with the most favorable risk of treatment and its benefit. Recent clinical trals demonstrate its long-term efficacy with relatively rapid onset of action.

Key words: glatiramer acetate, clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, onset of effect, pregnancy.

Úvod

V posledních několika letech došlo u relabující remitující roztroušené sklerózy (RR RS) k zavedení řady nových léků. Je dlouhodobá snaha o urychlení diagnostického procesu tak, aby léčba mohla být zahájena co nejdříve. Zvyšuje se možnost individualizované terapie na základě kontinuální monitorace a snaze najít nové prognostické markery choroby. Tak např. nálezy lehkých řetězců neurofilament a oligoklonálních pásů (OCB) v likvoru a průkaz spinálních lézí na magnetické rezonanci (MR) u subjektů s radiologicky izolovaným syndromem (RIS) úzce korelují s konverzí do klinicky izolovaného syndromu (CIS) nebo RS (Matute-Blanch et al., 2018). Opouští se koncept „liniové terapie" a zavádí se stratifikace léčby pro pacienty s nízkým a vysokým stupněm aktivity onemocnění. V roce 2017 došlo k poslední revizi McDonaldových diagnostických kritérií, které mají urychlit diagnostický proces směřující ke stanovení klinicky definitivní RS. Průkaz OCB v likvoru bez korelátu v séru může nahradit diseminaci v čase (DIT) u pacientů s CIS, kteří splňují klinická nebo MR kritéria pro diseminaci v prostoru. Nově též mohou být zohledněny na MR asymptomatické léze a léze kortikální (Montalban et al., 2018). Letos byly publikovány doporučené postupy pro farmakologickou léčbu RS panely odborníků ECRTIMS (The European Commiittee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis) a EAN (European Academy of Neurology) (Thompson et al., 2018).

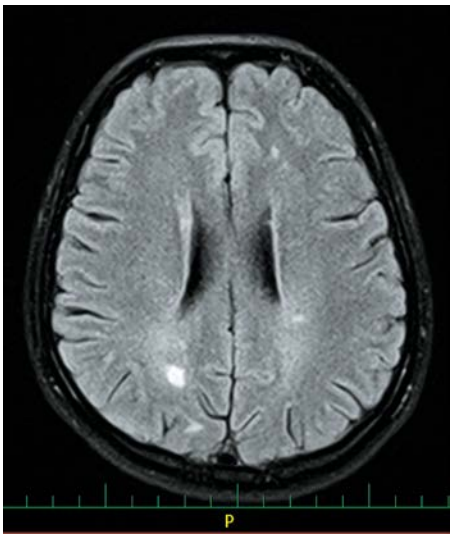
Glatiramer acetát (GA) je imunomodulační lék indikovaný u pacientů s CIS nebo u nově diagnostikovaných pacientů, kteří nemají vysokou aktivitu RR RS. Od r. 2001 byl k dispozici v dávkování 20 mg denně s. c. (GA20), od r. 2015 i v dávce 40 mg 3 × týdně s. c. (GA40). Řada klinických studií prokázala redukci průměrného počtu relapsů za rok (ARR – annualised relapse rate), snížení aktivity na MR spolu se snížením počtu a velikosti MR lézí, zpomalení mozkové atrofie a oddálení progrese disability. GA má v porovnání s ostatními léky, používanými v léčbě RR RS velmi dobrý bezpečnostní profil.

Do první větší dvojitě slepé, placebem kontrolované studie bylo zařazeno 251 subjektů ve věku 18–45 let s RR RS. Mezi vstupní kritéria

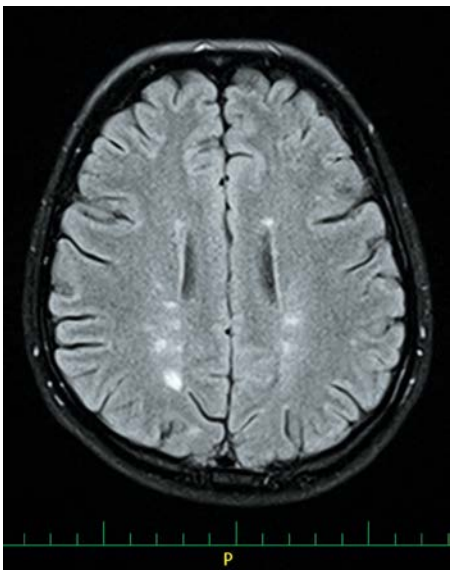
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piťha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém odděleni KZ, a.s. – Nemocnice Teplice, o. z.
Duchcovská 53, 415 28 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 262–266
Článek přijat redakcí: 18. 3. 2018
Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2018

Obr. 1. *MR při začátku léčby, sekvence FLAIR (prim. MUDr. P. Pavelčík, radiodiagnostické oddělení Nemocnice Teplice)*



Obr. 2. *MR po 11 měsících léčby interferonem beta-1b, sekvence FLAIR (prim. MUDr. P. Pavelčík, radiodiagnostické oddělení Nemocnice Teplice)*



patřilo Expanded Disability Status Scale (EDSS) v rozmezí 0–5,0, alespoň dva relapsy během dvou let a trvání nemoci minimálně jeden rok. Primárním cílem byl ARR, který poklesl u léčených GA na 20 mg s. c. denně (125 pacientů) proti placebu o 29 % (Johnson et al., 1995).

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii PreCISe bylo zjištěno, že GA20 zpomaluje nástup klinicky definitivní RS (CD RS). Pacienti s CIS, s jednou nebo více T2 lézemi na MR mozku, větších než 6 mm, byli randomizováni tak, že dostávali buď GA20 (časná léčba, n = 198) nebo placebo (opožděná léčba, n = 211) po dobu 36 měsíců nebo konverze do CD RS, po které následovala otevřená léčba GA po dobu dvou let. Včasná léčba GA snížila riziko konverze do CD RS o 41 % (HR 0,59, 95 % CI 0,44–0,80, p = 0,0005) oproti léčbě opožděné (185 % subjektů při konverzi na CD RS). U časné léčby byla patrná menší atrofie mozku (-28 %, p = 0,0209), objevilo se i méně T2 nových lézí na MR během roku (-42 %, < 0,0001) a byl i menší objem T2 lézí (-22 %, p = 0,0005) versus opožděná léčba. Nežádoucí účinky byly v souladu s běžným bezpečnostním profilem (Comi et al., 2009). Studie GALA byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie, která prokázala efektivitu léčby GA40 u pacientů s RR RS, ve srovnání s placebem. U pacientů, léčených GA40 bylo patrné signifikantně snížení ARR (34,4 %), 44,8 % snížení celkového počtu zvýrazněných T1 lézí po aplikaci kontrastu a 34,7 % snížení počtu nových či zvětšených T2 lézí. Léčba byla spojena s nižší frekvencí reakcí v místě vpichu a nežádoucích účinků ve spojitosti s léčbou (Khan et al., 2013). Praktické zkušenosti s léčbou GA jsou patrné z následující kazuistiky.

Kazuistika

Mladá žena, narozena v r. 1990, profesí zdravotní sestra v jednosměnném provozu s negativní rodinnou i osobní anamnézou byla akutně v březnu 2012 vyšetřena u očního lékaře pro mlhavé vidění na pravém oku s retrobulbární bolestí, zejména při změně pohledu. Současně si stěžovala na parestezie na pravostranných končetinách více na pravé ruce. Oční nález byl normální, bez poruchy perimetru či změn na očním pozadí. Byla odeslána k hospitalizaci na neurologické oddělení. V mozkomíšním moku bylo nalezeno 11 oligoklonálních pásů ve třídě IgG, bez korelátu v séru. Byl shledán patologický nález při vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEP) s prodloužením latence vlny P100 se zachovanou amplitudou a tvarem komplexu N-P-N s větším postižením vpravo. Na MR bylo patrné, že se jedná o víceložiskový proces s hypersignálními ložisky T2 váženém obraze a v modu FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) periventrikulárně a juxtakortikálně v počtu cca 10, bez postkontrastního sycení (obrázek 1). MR mozku krční míchy žádnou další lézi neprokázalo. V objektivním nálezu byly lehké poruchy taktilní citlivosti na pravostranných končetinách, naznačeny pyramidové jevy iritační na obou dolních končetinách a lehký depresivní syndrom. Byla stanovena diagnóza CIS s pravděpodobným vývojem klinicky definitivní RS. EDSS bylo hodnoceno 1,5 stupněm. Byly podány 3 g metylprednisolonu intravenózně, následným „taperingem" Medrolu a jeho následným vysazením, indikována antidepresiva ze skupiny SSRI. Porucha vizu se během sedmi týdnů zcela upravila.

V červnu 2012 byla nasazena léčba interferonem beta-1b (IFN beta-1b) obden subkutánně. Od počátku měla pacientka problém s tolerancí léčby. Kromě lokálních erytémů se vyskytovaly pseudochřipkové příznaky s bolestmi hlavy, kloubů a svalů se subfebriliemi, nereagujícími na nesteroidní antirevmatika i na paracetamol. Lokální příznaky se nedaly ovlivnit ani změnou hloubky vpichu ani lokální protizánětlivou léčbou.

Po devíti měsících léčby se manifestovala hypotyreóza, na endokrinologii byl nasazen levotyroxin. Kontrolní MR mozku v květnu 2013 však prokázala progresi v počtu T2 a FLAIR lézí, bez klinického zhoršení (obrázek 1). Neutralizační protilátky proti IFN beta-1b nebyly v séru přítomné. Po dohodě s pacientkou došlo ke změně léčby, místo IFN-beta 1b si pacientka od srpna 2013 začala aplikovat GA20 jednou denně s. c. I při denní aplikaci nebyly již žádné lokální ani celkové příznaky, nemocná byla spokojená a po dalších sedmi měsících mohla být vysazena antidepresiva. Další kontrolní MR, provedené v červnu 2014 neprokazovalo progresi počtu či objemu lézí ani známky aktivity.

V lednu 2015 však došlo k neplánovanému otěhotnění, které bylo zjištěno osm týdnů po početí. GA byl vysazen. V září 2015 pacientka spontánně porodila zcela zdravé dítě (Apgar skóre 9 bodů – normální nález). Kojení bylo ukončeno po 13 týdnech, takže léčba byla obnovena v prosinci 2015 již GA40. I na této léčbě se nemanifestovaly žádné nežádoucí účinky. Další klinické i MR kontroly (poslední v únoru 2018) neprokazují známky aktivity onemocnění, EDSS je stále na 1,5 stupni, na MR je nález stacionární, u dítěte nejsou pozorovány jakékoli abnormity.

Diskuze

Ačkoliv v rámci managementu při léčbě IFN beta existují možnosti, jak snížit výskyt nežádoucích účinků, např. postupná titrace dávky, ranní aplikace, úprava hloubky vpichu apod., existují pacienti, u kterých snížená tolerance k aplikaci přetrvává (Matson et al., 2011; Nadjar et al., 2011). Tato skutečnost je jednou z hlavních příčin snížení adherence k léčbě. Dlouhodobý bezpečnostní profil GA je známý z analýz klinických

studií. Celková expozice GA ve 12 analyzovaných studiích byla 10 017 pacientoroků a doba léčby byla v rozmezí od 0 do 23,1 let (medián 1,8 roku). Nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí účinky. Nejběžnějšími lokálními projevy byly ISR (injection site related), které postihují 49 % pacientů, kteří dostávali GA v klinických studiích. Nejčastějším ISR byl u 29,2 % studovaných pacientů výskyt erytému v místě vpichu. GLACIER, otevřená „head to head" studie fáze IIIb, se zabývala srovnáním nežádoucích účinků při podávání GA20 a GA40. Frekvence a závažnost lokálních reakcí byl při podání dávky 40 mg nižší během roku o 50 % (35,3 versus 70,4, RR = 0,50, CI 0,34, 0,74), p = 0,006. 60% pokles průměru ročních celkových nežádoucích reakcí byl zřejmý u GA 40 mg proti GA 20 mg (0,88 versus 2,2, RR 0,40, CI 0,323. 0,73), p = 0,0021. Aplikace byla u dávky 40 mg pro pacienty trvale snadnější a příjemnější (Wolinsky et al., 2015).

Informace o manifestaci depresivní poruchy při léčbě IFN beta se liší. Zejména případové studie prokazující těžké deprese až se suicidiálními tendencemi (Fragoso et al., 2010). Klinická studie BEYOND, analyzující výskyt deprese u subjektů léčených IFN beta 1b nebo GA však neprokázala statický rozdíl mezi oběma skupinami (Schippling et al., 2016). U námi pozorovaného případu došlo ke zlepšení deprese, s největší pravděpodobností vlivem antidepresivní léčby, která byla po přechodu na GA ale poměrně rychle vysazena. U RS je patrný vyšší výskyt komorbidit ve srovnání s běžnou populací. Kromě psychiatrických poruch, interních onemocnění, malignit a dalších chorob se vyskytuje ve zvýšené míře i asociace s autoimunitními nemocemi, které mohou zhoršovat prognózu RS (Sahraian et al., 2016). Pro dysfunkci štítné žlázy u pacientů s RS, léčených GA nebo IFN beta je k dispozici pouze několik dlouhodobých sledovacích údajů. V kohortě 787 pacientů s RR MS, kteří byli sledováni po dobu osmi let, byla pozorována zvýšená prevalence autoimunitní thyreoiditidy během prvního roku léčby IFN beta bez ohledu na dávku nebo frekvenci podávání, zatímco při léčbě GA nebyla pozorována žádná změna (Frisullo et al., 2014). U doprovodných autoimunit a malignit je v terapii preferován GA.

Samostatnou kapitolou je problematika těhotenství. Současné údaje o použití přípravku GA20 u těhotných žen nenaznačují malformační nebo feto/neonatální toxicitu. Údaje o použití GA40 jsou v souladu s těmito zjištěními. V současné době nejsou dostupné žádné relevantní epidemiologické údaje. Jako preventivní opatření je preferováno vyvarovat se použití GA během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod. Analýza databáze farmakovigilance firmy Teva neprokázala zvýšené riziko kongenitálních abnormalit, než je pozorováno v běžné populaci (Sandberg-Wollheim et al., 2018). GA je tak jediným lékem v kategorii B stran možnosti otěhotnění během léčby (minimální riziko poškození plodu dle FDA – Food and Drug Administration). Dle nových evropských guidelines žádný lék, s výjimkou GA není doporučen pro léčbu RS těhotných žen (Thompson et al., 2018). V případě plánované gravidity je léčba GA buď „naivních" pacientů nebo přecházejících z jiných preparátů „první volby" ideálním řešením (Miller, 2016).

Extenze klinických studií i observační studie svědčí o dlouhodobé účinnosti GA u CIS i RR RS. Čím je léčba zahájena dříve, tím je větší efektivita s oddálením ireverzibilní disability (Signori et al, 2016). Prezentovaná pacientka je i po více než čtyřech letech stabilizovaná na původním EDSS. Na léčbu GA přešla z IFN beta-1b pro výskyt nežádoucích účinků, progresi na MR a manifestaci autoimunitní thyreoiditidy a deprese. Progrese na MR je považována za nepříznivý prognostický faktor. Dosud nebyla k dispozici data o době potřebné k nástupu plného léčebného účinku GA. Post hoc analýza studie GALA analyzovala časový průběh účinnosti GA40. Ve srovnání s pacienty léčenými placebem nemocní užívající GA40 vykazovali během dvou měsíců od zahájení léčby > 30 % snížení ARR. Navíc léčba GA40 byla spojena se signifikantním snížením počtu T1 lézí zvýrazněných po aplikaci gadolinia a nových nebo zvětšujících se lézí T2 v šestém měsíci léčby, s úplným léčebným účinkem pozorovaným po jedno roce (Davis et al., 2017). Cílem studie COPTIMIZE bylo prokázat, že pro pacienty se RR RS, u kterých selhává účinek léků modifikujících onemocnění, může být přínosné převedení na léčbu GA. Šlo o dva roky trvající multicentrickou prospektivní, neintervenční, longitudinální observační studii, sledující změny v průběhu onemocnění u pacientů, kteří přešli na podávání GA20 z jiných preparátů (v 95,5 % z IFN-beta). Do studie bylo zařazeno 672 nemocných. Primárním parametrem vedoucím ke změně léčby byl nedostatečný léčebný účinek (53,6 %) nebo neovlivnitelné nežádoucí účinky (44,8 %). Během dvouletého období nebyl zaznamenán u 72,7 % pacientů, kteří přešli na podávání GA, žádný relaps onemocnění. Průměrný roční počet relapsů klesl z hodnoty 0,86 (95 % CI: 0,81–0,92) před změnou léčby na 0,32 (95 % CI: 0,26–0,40, p < 0,0001) na konci sledování. Stupeň EDSS zůstal po dobu sledování stabilní. U pacientů došlo k signifikantnímu zmírnění únavy a deprese, ke zlepšení kvality života a kognitivních funkcí (p < 0,05). Změna léčby u pacientů s RR RS vedla jednoznačně ke zmírnění aktivity choroby ve většině sledovaných parametrů (Ziemssen et al., 2014). Podobné výsledky přinesla též retrospektivní studie, analyzující 155 subjektů s RR RS léčených GA, která sledovala délku léčby (vysazení pro nežádoucí účinky nebo ztrátu účinnosti). 100 pacientů bylo léčebně „naivních", 55 přešlo na GA z IFN-beta. Nemocní, kteří byli předtím léčeni interferony, vykazovali nižší pravděpodobnost ukončení léčby glatiramer acetátem než pacienti, kteří dosud léčeni nebyli (Fernández-Fournier et al., 2015).

Závěr

GA je účinným a dlouhodobě bezpečným lékem pro pacienty s CIS nebo nově diagnostikované pacienty s RR RS a nízkou aktivitou choroby, u kterých oddaluje progresi onemocnění. Je preferován u žen, plánujících těhotenství, u polymorbidních pacientů a nemocných s depresí, hepatopatiemi či autoimunitními komorbiditami, např. autoimunitní thyreoiditidou. Je vhodný u pacientů s přítomností neutralizačních protilátek vůči IFN beta. ISR, zejména lipoatrofie jsou méně časté u mužů. Vyšší spokojenost s léčbou byla zjištěna u nemocných, aplikujících GA40.

LITERATURA

1. 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: 1503–1511.

2. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017; 8;4(2): e327.

3. Fernández-Fournier M, Tallón-Barranco A, Chamorro B, Martínez-Sánchez P, Puertas I. Differential glatiramer acetate treatment persistence in treatment-naive patients com-

pared to patients previously treated with interferon. BMC Neurol. 2015; 15: 141.

4. Fragoso YD, Frota ER, Lopes JS, Noal JS, Giacomo MC, Gomes S, Gonçalves MV, da Gama PD, Finkelsztejn A. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2010; 33(6): 312–316.

5. Frisullo G, Calabrese M, Tortorella C, Paolicelli D, Ragonese P, Annovazzi P, Radaelli M, Malucchi S, Gallo A, Tomassini V, Nociti V, D'Onghia M, Lo Re V, Rodegher M, Solaro C, Gasperini C. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study. Mult Scler. 2014; 20(9): 1265–1268.

6. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing–remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1995; 45(7): 1268–1276.

7. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013; 73(6): 705–713.

8. Matson MA, Zimmerman TR Jr, Tuccillo D, Tang Y, Deykin A. Dose titration of intramuscular interferon beta-1a reduces the severity and incidence of flu-like symptoms during treatment initiation. Curr Med Res Opin. 2011; 27(12): 2271.

9. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, Nazarov V, Lapin S, Midaglia L, Vidal-Jordana A, Drulovic J, García-Merino A, Sánchez-López AJ, Havrdova E, Saiz A, Llufriu S, Alvarez-Lafuente R, Schroeder I, Zettl UK, Galimberti D, Ramió-Torrentà L, Robles R, Quintana E, Hegen H, Deisenhammer F, Río J, Tintoré M, Sánchez A, Montalban X, Comabella M. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. Brain. 2018 Feb 14.

10. Miller AE. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and pregnancy. Multiple Sclerosis Journal. 2016; 22(6): 715–716.

11. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25(2): 215–237.

12. Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, Panzer F, Paquet D, Saint--Val C, Créange A. Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis.Clin Neurol Neurosurg. 2011; 113(4): 316–322.

13. Sahraian MA, Owji M, Naser Moghadasi A. Concomitant multiple sclerosis and another autoimmune disease: Does the clinical course change? Clin Neurol Neurosurg. 2016; 150: 92–95.

14. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, Riley C, Ross AP, Baruch P, Drillman T, Coyle PK. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. Int J MS Care. 2018; 20(1): 9–14.

15. Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Comi G, Jeffery DR, Kappos L, Goodin DS, Arnason B. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. J Neurol. 2016; 263(7): 1418–1426.

16. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2016; 6: 57–63.

17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2): 162–173.

18. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz V, Kolodny S; GLACIER Study Group. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2015; 4(4): 370–376.

19. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carrá A, de Klippel N, de Sá JC, Edland A, Frederiksen JL, Heinzlef O, Karageorgiou KE, Lander Delgado RH, Landtblom AM, Macías Islas MA, Tubridy N, Gilgun-Sherki Y. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. J Neurol. 2014; 261(11): 2101–11.

20. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, Knappertz V, Comi G.Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Expert Opin Drug Saf. 2017; 16(2): 247–255.