

### Obsah

Biologická léčba v neurologii..... 1

## BIOLOGICKÁ LÉČBA V NEUROLOGII

### Úvod

Pokrok v pochopení patogenetických mechanismů nemocí umožňuje zavádění nových léků. V posledních dvou desetiletích zaznamenala významný rozvoj léčba autoimunitních onemocnění, v oboru neurologie zejména roztroušené sklerózy (RS).

Další skupinou onemocnění, kde je recentně biologická léčba uvedena do klinické praxe je migréna. Používá se také zejména v léčbě neuromyelitis optica, autoimunitních encefalitid, primárních angiitid centrálního nervového systému (CNS) a v intenzivním výzkumu je také Alzheimerova choroba.

RS je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy, které je svými klinickými projevy značně heterogenní. V patogenezi se předpokládá vliv genetických i environmentálních faktorů<sup>1/</sup>. Mezi environmentální vlivy řadíme nedostatek vitamínu D, nedostatečná expozice slunečnímu záření, virové infekce, stres a rovněž kouření a střevní mikrobiota<sup>2-4/</sup>. Primární roli v patogenezi RS má pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď. „Genome-wide association study“ jednoznačně potvrdily geneticky determinovanou dysfunkci T a B buněk<sup>5,6/</sup>. Na rozvoj RS prokazatelně působí HLA systém (Human Leucocyte Antigen). Zvýšené riziko mají nosiči alely HLA-DRB5\*0101, HLA-DRB1\*1501, HLA-DQA1\*0102 a HLA-DQB1\*0602<sup>7/</sup>.

Za vznik a rozvoj autoimunitní imunopatologické reakce u nemocných s RS je zodpovědné narušení principu tolerance vlastního imunitního systému. Podle této koncepce sehrávají ústřední úlohu v udržení tolerance T lymfocyty. Lymfocyty jsou buňky, které hrají důležitou roli v obraně organismu. Při RS přestupují T lymfocyty do mozku přes hematoencefalitickou bariéru a vedou k rozvoji poškozující zánětlivé reakce. Cílem takto imunitně zprostředkovaného zánětu je myelin, obal nervových vláken.

V zánětlivé reakci dominuje působení Th1 T lymfocytů, Th17 T lymfocytů a aktivovaných makrofágů. Populace Th1 T lymfocytů je odpovědná za rozvoj cytotoxické reakce. Th1 T lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor  $\beta$  (TNF $\beta$ ) a interleukin 2 (IL-2). Th17 T lymfocyty mají pravděpodobně rozhodující roli v imunopatogenezi RS. Tento subset produkuje interleukiny IL-17, IL-21, IL-22 a IL-26. Th2 T-lymfocyty působí v antagonistickém vztahu k Th1 T lymfocytům. Produkují protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-13, rovněž regulují diferenciaci B lymfocytů, izotypové přepnutí syntézy imunoglobulinů. Přestože byly T-lymfocyty donedávna považovány za zcela klíčovou součást patogeneze RS, nelze opomíjet ani podíl humorálních složek imunity na poškozující zánětlivé reakci. B-lymfocyty jsou zodpovědné především za specifickou, protilátkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Vznikají v kostní dřeni,

jejich další zrání probíhá po setkání s antigenem v sekundárních lymfatických orgánech. Diferencují v plazmatické buňky, které produkují imunoglobuliny a paměťové buňky. Autoreaktivní B-lymfocyty mají významnou roli ve zprostředkování poškození tkáně u nemocných s RS. Prostupují hematoencefalickou bariérou, procházejí po stimulaci autoantigenem procesem zrání a klonální expanze v CNS. Role B-lymfocytů v patogenezi RS je velmi různorodá a stávají se terapeuticky velmi atraktivní při vývoji nových molekul. Produkují protilátky, jsou vysoce efektivní antigen-prezentující buňky (APC), tvoří cytokiny (protizánětlivé IL-10 a prozánětlivé TNF $\alpha$  a IL-6). V neposlední řadě tvoří ektopické lymfoidní folikuly, které byly nalezeny na meningách nemocných se sekundárně progresivní RS.

### Biologická léčba

Biologickou léčbou rozumíme specifickou léčbu cílenou na molekulární a buněčné úrovni ovlivňující patogenezi nemoci. Biologickou léčbu dělíme do několika skupin:

- nativní biologické přípravky
- monoklonální protilátky
- rekombinantní proteiny
- syntetické oligonukleotidy
- genová terapie

Monoklonální protilátky mají specifickou terminologii. Většina monoklonálních protilátek byla prvotně připravovaná na myších (koncovka -omab). Jejich použití je provázeno imunitní reakcí s tvorbou protilátek proti cizorodé bílkovině. Proto byly vytvořeny protilátky nové. Nejprve se jednalo o protilátky chimérické (koncovka -ximab), u nichž je konstantní část lehkého a těžkého řetězce lidská, zatímco variabilní oblast odpovědná za vazbu cílové molekuly je myší (30 - 40 % myší). Protože i tento typ může vést ke vzniku imunogenity a nedostatečné účinnosti léku, byly vyvinuty humanizované (5 - 10 % myší, koncovka -zumab) a plně humánní protilátky (koncovka -umab). Jejich riziko imunogenity je významně nižší.

#### Princip biologické léčby

Princip biologické léčby je založen na vysoce specifickém a molekulárně přesně definovaném mechanismu působení. Základní principy jsou<sup>8/</sup>:

- neutralizace cílové molekuly
- zablokování receptoru
- eliminace cílové buňky
- cílená aplikace léku

## Léčba RS

V současné době lze u pacientů s relabující-remitující formou (RR RS) použít interferon  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g v intramuskulární injekci týdně), glatiramer acetát (20 mg v podkožní injekci denně nebo 40 mg 3x týdně), interferon  $\beta$ -1b (0,25 mg - 1 ml subkutánně obden), interferon  $\beta$ -1a (22  $\mu$ g nebo 44  $\mu$ g subkutánně 3x týdně), peginterferon  $\beta$ -1a (125  $\mu$ g v podkožní injekci 1 x za 14 dní), dimethyl fumarát (120 mg 2x denně perorálně po dobu jednoho týdne a následně 240 mg 2x denně), teriflunomid (14 mg perorálně denně), fingolimod (0,5 mg perorálně denně), natalizumab (300 mg intravenózně v intervalu á 4 týdny) a alemtuzumab (úvodní léčebný cyklus je 12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů a druhý 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů podaných 12 měsíců po úvodním léčebném cyklu).

Zcela zásadním krokem k dosažení dlouhodobé remise je po stanovení diagnózy RS výběr adekvátního léčebného přípravku. Terapie RS je zahájena obvykle imunomodulačním lékem první volby. Při jeho nedostatečném efektu nebo nesnášenlivosti je doporučena změna léku v rámci 1. linie nebo eskalace léčby do linie druhé. Mezi léky 1. linie řadíme interferony beta, glatiramer acetát a teriflunomid. Jsou hrazeny pro léčbu pacientů s jedinou demyelinizační příhodou a aktivním procesem, která byla natolik závažná, že vedla k léčbě kortikosteroidy nebo pro pacienty s jistou diagnózou relaps-remitentní RS v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (2 dokumentované a léčené relapsy za 1 rok nebo 3 relapsy za 2 roky) a invalidita nepřesahuje stupeň 4,5 EDSS. Léčba je ukončena při neefektivitě (2 těžké relapsy, zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců, ztráta schopnosti chůze, tzn. EDSS více než 6,5). Dimethyl fumarát (DMF), fingolimod, natalizumab a alemtuzumab jsou řazeny do linie druhé, ale při vysoké aktivitě nemoci (2 těžké relapsy / 1 rok a zároveň 1 a více gadolinium enhancujících lézí na MR či významné zvýšení T2 lézí na kontrolní MR ne starší než 3 - 6 měsíců) je žádoucí jejich použití v první linii. DMF a fingolimod lze v ČR použít v rámci 1½ linie, tzn. u nemocných se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu<sup>9/</sup>.

## Mechanismus účinku léků modifikujících průběh RS

### Interferon $\beta$

Jedná se o lék s protizánětlivým a imunomodulačním efektem. Tlumí aktivitu subsetu Th1 T-lymfocytů pomocí indukce tvorby IL-10. Snižuje produkce prozánětlivého cytokinu IL-17. Vede k omezení prezentace antigenu a proliferace T-lymfocytů. Snižuje propustnost hematoencefalické bariéry zablokováním adhezních interakcí, tlumením účinku matrixových metaloproteáz a migrace leukocytů<sup>10-13/</sup>.

### Glatiramer acetát (GA)

Působení GA je imunomodulační. GA tlumí zánět a současně má i vlastnosti neuroprotektivní. GA způsobuje přesmyk od aktivity subsetu Th1 T-lymfocytů k aktivitě subsetu Th2 T-lymfocytů<sup>14/</sup>. Subset Th1 T-lymfocytů je odpovědný za rozvoj cytotoxické reakce. Th1 T-lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny INF $\gamma$ , TNF $\beta$  a IL-2. Naproti tomu Th2 subset T-lymfocytů působí v antagonistickém vztahu k Th1 subsetu T-lymfocytů a produkuje protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-13. Pomocí antigen prezentujících buněk jako jsou monocyty a dendritické buňky mění funkci CD4+ a CD8+ T-lymfocytů. Váže se s vysokou afinitou na molekuly MHC (hlavní histokompatibilní komplex) II. třídy na buňkách prezentujících MBP (bazický protein myelinu) a takto znemožňuje předkládání antigenních fragmentů odvozených od MBP. Jinými

slovy, kompetuje s imunogenními fragmenty MBP o receptory na autoreaktivních T lymfocytech, ty pravděpodobně anergizuje nebo způsobuje jejich apoptózu<sup>15/</sup>.

### Teriflunomid

Teriflunomid selektivně a reverzibilně inhibuje enzym dihydroorotát dehydrogenázu, tj. klíčový mitochondriální enzym de novo syntézy pyrimidinu potřebný pro rychle se dělící B a T buňky. Prostřednictvím tohoto efektu má potenciál omezit nadměrnou aktivaci imunitní odpovědi, která se může podílet na aktivitě RS<sup>16/</sup>.

### Dimethylfumarát (DMF)

Účinek je převážně zprostředkovan aktivací transkripční cesty nukleárního faktoru Nrf2 (označován rovněž NFE2L2, čili Nuclear Factor / Erythroid-derived 2/-like 2)<sup>17-19/</sup>. DMF „up-reguluje“ expresi různých antioxidantů (jako NADP(H) chinon oxidoreduktázy) a společně se svým metabolitem monomethylfumarátem (MMF) zvyšuje syntézu zametače volných kyslíkových radikálů glutathionu v některých buňkách, jako jsou astrocyty, oligodendrocyty a hippokampální buňky. Jiný mechanismus účinku, nezávislý na Nrf2, zahrnuje aktivaci HCAR2 (Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2), což dává signál k inhibici translokace nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B) a vede k útlumu specifické imunitní odpovědi<sup>20/</sup>. DMF podporuje zejména protizánětlivou subpopulaci lymfocytů Th2 oproti prozánětlivé subpopulaci Th1/Th17. Inhibuje syntézu prozánětlivých mediátorů, jako jsou IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 a TNF- $\alpha$  v aktivované mikroglii a astrocytech<sup>21,22/</sup>.

### Fingolimod

Fingolimod navozuje reverzibilní retenci cirkulujících lymfocytů v lymfatických uzlinách, snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS. Mechanismem účinku je zablokování receptoru pro sfingosin fosfát. Dochází k reverzibilnímu zadržení autoreaktivních T lymfocytů (CCR7+) v lymfatických uzlinách (naivních a TCM, včetně Th17). Efektorové paměťové T lymfocyty, které jsou důležité pro imunitní dohled a zajištění imunitní ochrany (postrádají receptor CCR7), jsou z velké části působení fingolimodu ušetřeny<sup>23,24/</sup>.

### Natalizumab

Natalizumab zamezuje pronikání autoreaktivních T-lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru. Pro přestup autoreaktivních lymfocytů je důležitá interakce integrinových molekul VLA-4 (Very Late Antigen) na povrchu lymfocytů a VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) na endotelových buňkách. Natalizumab se specificky váže na  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin, čímž zablokuje interakci s VCAM-1<sup>25/</sup>.

### Alemtuzumab

Alemtuzumab působí jednak prostřednictvím komplementem zprostředkované buněčné lýzy a jednak mechanismem ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity). Váže se na strukturu CD52, která se nachází na povrchu T i B lymfocytů. Klinický efekt u nemocných s RS je dán přenastavením imunitního systému, kdy po podání alemtuzumabu dochází k rychlému snížení počtu T a B lymfocytů v krvi. Tato deplece a následná repopulace jsou považovány za hlavní mechanismy účinku alemtuzumabu. Nově vzniklé populace jsou z imunitního hlediska výhodnější, dochází k významnému potlačení mechanismů autoimunity v CNS. Objevuje se pokles prozánětlivých cytokinů,

jakými jsou IFN- $\gamma$  a IL-17 a zároveň stoupají protizánělivé cytokiny IL-4 a IL-10. Pokles počtu T lymfocytů je provázen relativním nárůstem zastoupení paměťových a regulačních T lymfocytů na úkor progenitorů T lymfocytů, a to jak u pomocných, tak u cytotoxických T lymfocytů. Regulační T lymfocyty jsou považovány za jeden z faktorů přispívajících k dlouhodobé účinnosti<sup>26,27</sup>.

**Klinické studie**

Účinnost všech léků je podpořena výsledky klinických studií. Ve studii REFLEX (REbif FLEXible dosing in early MS) byla u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) léčených interferonem  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g 3 x týdně ve formě podkožní injekce doba do prvního relapsu prodloužena o 213 dní oproti placebo. Interferon  $\beta$ -1a snížil riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS) o 56 %. Podíl pacientů s relapsem a konverzí do CDMS během dvou let léčby byl pouze 21 % pacientů léčených interferonem  $\beta$ -1a ve srovnání se 38 % pacientů na placebo<sup>28</sup>. Benefit časné léčby pacientů s CIS dokumentuje také klinická studie CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex MS Prevention Study). Konverze do CDMS byla u 20 % léčených nemocných oproti 35 % nemocným na placebo<sup>29</sup>. Ve studii BENEFIT (Betaseron in Newly Emerging MS for Initial Treatment) s interferonem  $\beta$ -1b subkutánně 250  $\mu$ g obden byla pravděpodobnost vývoje CDMS do 2 let léčbou redukována ze 45 % na 28 %<sup>30</sup>. Léčba CIS glatiramer acetátem oddaluje druhou ataku o 45 % a zpomaluje progresi disability<sup>31</sup>. Teriflunomid snižuje riziko druhého relapsu o 35 % u pacientů s CIS<sup>32</sup>.

Účinnost DMF byla potvrzena ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III – DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) a CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS)<sup>33,34</sup>. Ve studii DEFINE byl počet relapsů signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině (27 % s DMF 2x denně vs. 46 % placebo,  $P < 0.001$ )<sup>33</sup>. Ve studii CONFIRM ( $n = 1430$ ) byl roční počet relapsů po dvou letech signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných oproti placebo skupině - DMF 2x denně (0,22), placebo (0,40)<sup>34</sup>.

Účinnost fingolimodu byla ověřena dvěma studiemi fáze III, studií TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) a FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis)<sup>35,36</sup>. Ve studii TRANSFORMS byl účinek fingolimodu porovnáván s interferonem  $\beta$ -1a v dávce 30 mg i.m. 1x týdně. Roční počet relapsů byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem: 0,16 ve skupině léčené 0,5 mg oproti 0,33 ve skupině léčené interferonem  $\beta$ -1a<sup>35</sup>. Ve studii FREEDOMS byl roční počet relapsů 0,18 při léčbě 0,5 mg fingolimodu a 0,40 při léčbě placebem ( $p < 0,001$ ). Fingolimod v obou dávkách signifikantně redukoval riziko progresse disability během 24 měsíců<sup>36</sup>.

Účinnost natalizumabu byla potvrzena v monoterapii u pacientů s RR RS ve studii fáze III, AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis). Ve skupině léčených natalizumabem došlo po dvou letech k signifikantnímu snížení výskytu relapsů o 68 % ( $p < 0,001$ ) a ke snížení rizika trvalé progresse invalidity o 42 % ( $p < 0,001$ ). Po roce sledování bylo bez progresse ve skupině léčených natalizumabem 77 % pacientů oproti 56 % v placebové skupině, po dvou letech 67 % resp. 41 % pacientů<sup>37</sup>.

V klinických studiích fáze III (alemtuzumab) probíhaly dvě studie CARE-MS I a CARE-MS II (The Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, CARE-MS)<sup>38,39</sup>. Ve studii CARE-MS I byl alemtuzumab podáván dosud naivním pacientům, studie CARE-MS II byla provedena u již dříve léčených nemocných. Ve studii CARE-MS I došlo k 55% redukcii relapsů

ve srovnání s interferonem  $\beta$ -1a<sup>38</sup>. Ve studii CARE-MS II byla redukce relapsů 49 % ve srovnání s interferonem  $\beta$ -1a. Snížení rizika disability bylo o 42 % ve skupině léčených alemtuzumabem ve srovnání se skupinou pacientů léčených interferonem  $\beta$ -1a<sup>39</sup>.

**Nežádoucí účinky léčby**

Nežádoucí účinky výše uvedených léčiv jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky léčby**

Léčivo	Nežádoucí účinky
<b>Interferon <math>\beta</math></b>	Flu-like syndrom, reakce v místě vpichu, zvýšení hodnot jaterních testů, neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, deprese
<b>Glatiramer acetát</b>	Bezprostřední postinjekční reakce (návaly, dušnost, bolest na hrudi, palpítace, tachykardie), infekce, úzkost, deprese, bolest hlavy, nevolnost, kožní vyrážka, bolest kloubů nebo zad, pocit slabosti, reakce pokožky v místě vpichu (zarudnutí kůže, bolest, vznik podlitin, svědění, otok tkáně)
<b>Teriflunomid</b>	Infekce, bolest hlavy, alopecie, nevolnost, průjem, zvýšení hodnot jaterních testů
<b>DMF</b>	Zrudnutí (návaly horka), průjem, nauzea, bolest břicha, zvracení ketony naměřené v moči, přítomnost albuminu v moči, lymfopenie, leukopenie, progresivní multifokální encefalopatie (PML)
<b>Fingolimod</b>	Chřipka, sinusitida, lymfopenie, leukopenie, bolest hlavy, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, průjem, zvýšení jaterních testů, makulární edém, bazaliom, PML
<b>Natalizumab</b>	Infuzní reakce (závratě, nauzea, kopřivka a ztuhlost), infekce, PML
<b>Alemtuzumab</b>	Reakce spojené s infuzí (bolest hlavy, kopřivka, svědění, nespavost, zimnice, zarudnutí v obličeji a na krku, únava, dušnost, horečka, nevolnost), infekce, sekundární autoimunitní poruchy (onemocnění štítné žlázy, nefropatie, imunitní trombocytopenická purpura)

**Literatura**

- Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunol.*, 2001; 2(9):762–764.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Nov 20;79(21):2140-5.
- Pohl D, Krone K, Rostasy K et al. High Seroprevalence of Epstein-Barr Virus in Children with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2006;67:2063-2065.
- Holick FM. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S–1688S.

5. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 9;106(23):9362-7.
6. Matesanz F, González-Pérez A, Lucas M et al. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. *PLoS One*. 2012;7(5):e36140.
7. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2005 Sep; 77(3): 454-467.
8. Pavelka K a kol. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Grada 2014:17-21. ISBN: 978-80-247-5048-4.
9. Vališ M, Pavelek Z. Roztroušená skleróza – eskalace léčby a medicína založená na důkazech. *Neurol. praxi* 2017; 18(6): suppl F.
10. Anderton, SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2008;21:248-54.
11. Chabot S, Williams G, Yong VW. Microglial production of TNF-alpha is induced by activated T lymphocytes. Involvement of VLA-4 and inhibition by interferon-beta-1b. *J Clin Invest*. 1997 Aug 1;100(3):604-12.
12. Chen M, Chen G, Nie H et al. Regulatory effects of IFN-beta on production of osteopontin and IL-17 by CD4+ T Cells in MS. *Eur J Immunol*. 2009 Sep;39(9):2525-36. doi: 10.1002/eji.200838879.
13. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology*. 2007 Jun 12;68(24 Suppl 4):S8-11.
14. Aharoni R, Schlegel PG, Teitelbaum D et al. Studies on the mechanism and specificity of the effect of the synthetic random copolymer GLAT on graft-versus-host disease. *Immunol Lett*. 1997 Jul;58(2):79-87.
15. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:537-70.
16. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2011 Aug;124(2):75-84.
17. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 274-284.
18. Linker RA, Lee DH, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134: 678-692.
19. Wang Q, Chuikov S, Taitano S, et al. Dimethyl Fumarate Protects Neural Stem/Progenitor Cells and Neurons from Oxidative Damage through Nrf2-ERK1/2 MAPK Pathway. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 17;16(6):13885-907.
20. Schulze-Topphoff U, Varrin Doyer M, Pekarek R, et al. Dimethyl fumarate utilizes Nrf2-independent and Nrf2 dependent pathways for immunomodulation [abstract No S53.002]. *Neurology*. 2014;82(10 Suppl).
21. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflamm*. 2012;9:163.
22. Parodi B, Rossi S, Morando S, et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;130(2):279-95.
23. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar-Apr;33(2):91-101.
24. Brinkmann T. et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. 2010 Nov;9(11):883-97. doi: 10.1038/nrd3248.
25. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2004;4:571-80.
26. Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol*. 2013;4:1-9.
27. Havari E, Turner MJ, Campos-Ribera J et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cells in vitro. *Immunology*. 2014; 141(1): 123-31.
28. Comi G, De Stefano N, Freedman MS. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41
29. Jacobs L, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):898-904.
30. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3 - year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):389-97.
31. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. 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 Oct 31;374(9700):1503-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9. Epub 2009 Oct 6.
32. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):977-86. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7. Epub 2014 Sep 2.
33. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-1107.
34. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-1097.
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415.
36. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
37. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
38. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P2.199; 380: 1819-1828.
39. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-1839.

*Pokračování v příštím čísle FI.*

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušiková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

