

Fingolimod v reálné klinické praxi

Fingolimod in Real Clinical Practice

Souhrn

Cíl: Retrospektivní zhodnocení klinické účinnosti fingolimodu v prvním a druhém roce léčby u pacientů s aktivní roztroušenou sklerózou. **Soubor a metodika:** Jeden rok bylo léčeno 223 pacientů a 109 z nich dva roky fingolimodem. Na fingolimod bylo převedeno 126 pacientů z interferonu beta nebo glatiramer acetátu, 3 pacienti nebyli dosud léčeni a 94 pacientů bylo převedeno z natalizumabu. **Výsledky:** Četnost relapsů poklesla ve skupině pacientů převedených z interferonu beta nebo glatiramer acetátu o 72 % během prvního roku a o 64 % během prvních 2 let a ve skupině převedené z natalizumabu o 25 % v prvním roce a o 31 % během prvních 2 let. První rok léčby nemělo žádný relaps 66 % pacientů, během 2 let léčby bylo bez relapsu 50,5 % pacientů. Stabilní nebo zlepšené EDSS mělo v obou podskupinách během 1 i 2 let léčby 80 % pacientů. Potvrzenou šestiměsíční progresi EDSS nemělo 94,6 % pacientů z celé skupiny a bez známek klinické aktivity nemoci bylo v prvním roce 64,6 % a prvních 2 letech 50 % pacientů. Při wash-out periodě kratší než 63 dnů po ukončení natalizumabu se vyskytl relaps v prvních 6 měsících u 16,7 % pacientů a při wash-out periodě delší než 63 dnů u 25 % pacientů. **Závěr:** Fingolimod je účinný pro eskalaci léčby u pacientů selhávajících na Disease Modifying Drug nebo jako lék první volby u pacientů s vysokou aktivitou nemoci. Ve většině případů je účinnou alternativou léčby pro ty pacienty, kteří ukončí léčbu natalizumabem.

Abstract

Aim: To assess retrospectively the clinical efficacy of fingolimod in one or two years of treatment in patients with active multiple sclerosis. **Patients and methods:** 223 patients were treated with fingolimod for at least one year, 109 of whom were treated for two years. 126 patients were switched to fingolimod from interferon beta or glatiramer acetate, 3 patients were treatment-naive and 94 patients were switched from natalizumab. **Results:** In patients switched from IFN beta or GA, the relapse rate decreased by 72% in the first year and by 64% in the first 2 years, in patients switched from natalizumab the decrease was 25% in the first year and 31% during 2 years of treatment. 66% of patients in the overall group and in both subgroups remained relapse-free during the first year of treatment and 50.5% over the 2 years of fingolimod treatment. 80% of patients had stable or improved EDSS in the first year and also after 2 years of treatment. 94.6% of patients did not have a 6-months confirmed disability progression within one or 2-year observational period. No evidence of clinical activity of the disease was observed in 64.6% of patients in the first year and in 50% of patients after the first 2 years of treatment. 16.7% of patients with the washout period of 63 days or less after the last infusion of natalizumab relapsed, while the washout period longer than 63 days led to a relapse in 25% of patients. **Conclusion:** Fingolimod is an effective escalation treatment in patients failing on DMDs or as the first line treatment in patients with high activity of MS. After termination of natalizumab treatment, fingolimod is an effective alternative for the majority of patients.

Úvod

Fingolimod je perorální lék schválený v Evropské unii k eskalaci léčby relaps remitentní formy roztroušené sklerózy (RS) u pacientů s přetrvávající aktivitou nemoci při léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem

či jako lék první volby u pacientů s rychle progredující závažnou relaps remitentní formou RS [1]. V České republice byl fingolimod uveden na trh v říjnu 2012. Úhradová kritéria platná v České republice v době, kdy zahajovali pacienti z našeho souboru léčbu fin-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**V. Tichá¹, L. Sobišek²,
E. Havrdová¹**

¹ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

² Fakulta informatiky a statistiky, VŠE v Praze



MUDr. Veronika Tichá
Neurologická klinika a Centrum
klinických neurověd
1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30
120 00 Praha 2
e-mail: Veronika.Ticha@vfn.cz

Přijato k recenzi: 10. 10. 2016

Přijato do tisku: 12. 1. 2017

Klíčová slova

roztroušená skleróza – fingolimod – natalizumab – eskalace

Key words

multiple sclerosis – fingolimod – natalizumab – escalation

Tab. 1. Základní demografické údaje pacientů.

	Věk (roky) průměr ± SO	Trvání RS (roky) průměr ± SO	Baseline EDSS průměr ± SO	Baseline relapse rate průměr ± SO
všichni pacienti (n = 223)	38,50 ± 8,79	12,37 ± 6,85	3,26 ± 1,23	1,18 ± 0,94
muži (n = 74)	36,20 ± 9,08	10,28 ± 6,55	2,82 ± 1,24	1,31 ± 0,94
ženy (n = 149)	39,68 ± 8,46	13,45 ± 6,76	3,49 ± 1,17	1,11 ± 0,94
switch z natalizumabu (n = 94)	39,35 ± 9,10	12,85 ± 6,27	3,54 ± 1,30	0,54 ± 0,94
switch z DMD a th naivní (n = 129)	37,74 ± 8,54	11,98 ± 7,32	3,07 ± 1,14	1,64 ± 0,72

SO – směrodatná odchylka, th naivní – terapeuticky naivní.

Tab. 2. Změna četnosti relapsů.

	RR 2 roky před fingolimodem	RR 2 roky na fingolimodu	Rozdíl	RR 1 rok před fingolimodem	RR 1 rok na fingolimodu	Rozdíl
všichni pacienti	1,79 ± 1,35 (n = 109)	0,83 ± 1,07	-0,96 ± 1,52	1,18 ± 0,94 (n = 223)	0,43 ± 0,69	-0,74 ± 1,14 (-63 %)
p			0,0001			0,0001
switch z DMD	2,44 ± 0,98 (n = 54)	0,87 ± 1,23	-1,57 ± 1,38	1,64 ± 0,72 (n = 129)	0,46 ± 0,73	-1,19 ± 1,04 (-72 %)
p			0,0001			0,0001
switch z natalizumabu	1,15 ± 1,35 (n = 55)	0,78 ± 0,90	-0,36 ± 1,42	0,54 ± 0,84 (n = 94)	0,40 ± 0,63	-0,14 ± 0,98 (-26 %)
p			0,031			0,087

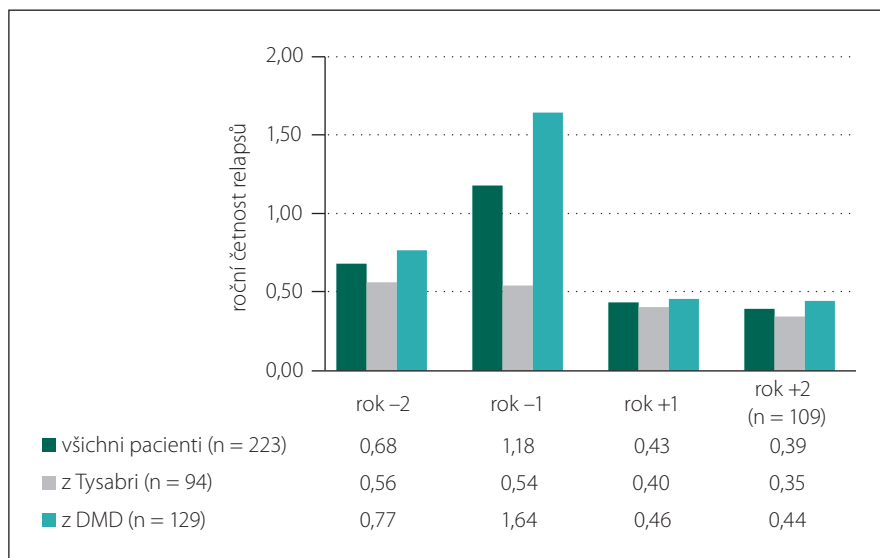
RR – relapse rate.

léčení, kteří splnili kritéria úhrady fingolimodu jako léku první volby. Pacienti převedení na fingolimod z natalizumabu byli až na výjimky dobře stabilizováni na natalizumabu, jejich četnost relapsů v posledním roce před změnou léčby byla nízká (0,54). Tito pacienti měli také vyšší vstupní hodnotu EDSS (3,5), delší trvání choroby a vyšší věk. Naopak pacienti léčení DMD nebo dosud neléčení měli vysokou aktivitou nemoci – jejich četnost relapsů v posledním roce před zahájením léčby fingolimodem byla 1,64. Tato skupina pacientů měla v průměru nižší vstupní EDSS (3,1), nižší věk a kratší trvání RS.

Průměrná doba léčby natalizumabem před zahájením léčby fingolimodem byla 822 dnů a průměrná délka wash-out periody po poslední infuzi natalizumabu do zahájení léčby fingolimodem byla 64,7 dnů.

Změna četnosti relapsů

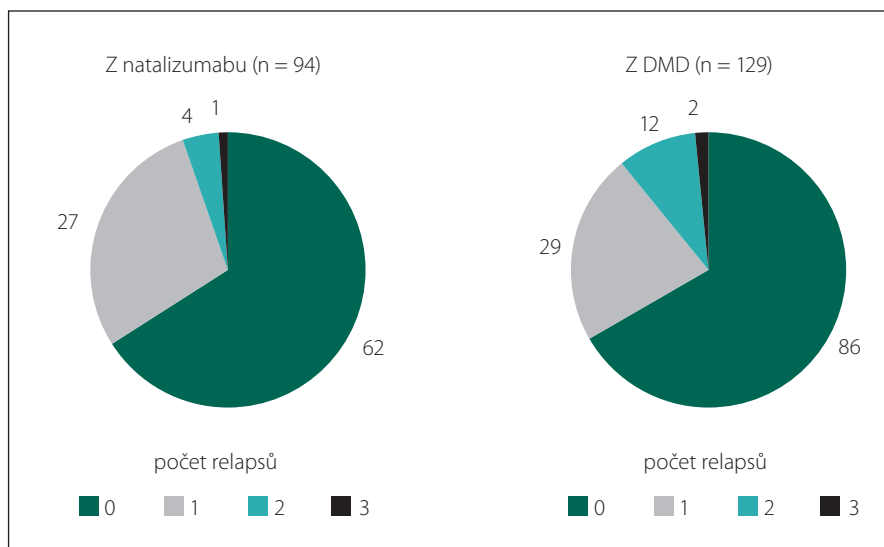
V prvním roce léčby fingolimodem poklesla v celé skupině pacientů četnost relapsů o 63 % z 1,18 na 0,43 relapsu za rok oproti poslednímu roku na předchozí terapii (tab. 2). Ve skupině pacientů léčených DMD nebo dosud neléčených se snížila četnost re-



Graf 1. Změna roční četnosti relapsů.

lapsů o 72 % z 1,64 na 0,46 relapsu za rok. Obě tyto změny jsou vysoce statisticky významné. Ve skupině pacientů léčených původně natalizumabem poklesla roční četnost relapsů o 25 %. Při hodnocení skupiny pacientů s dvouletými daty jsme zjistili, že

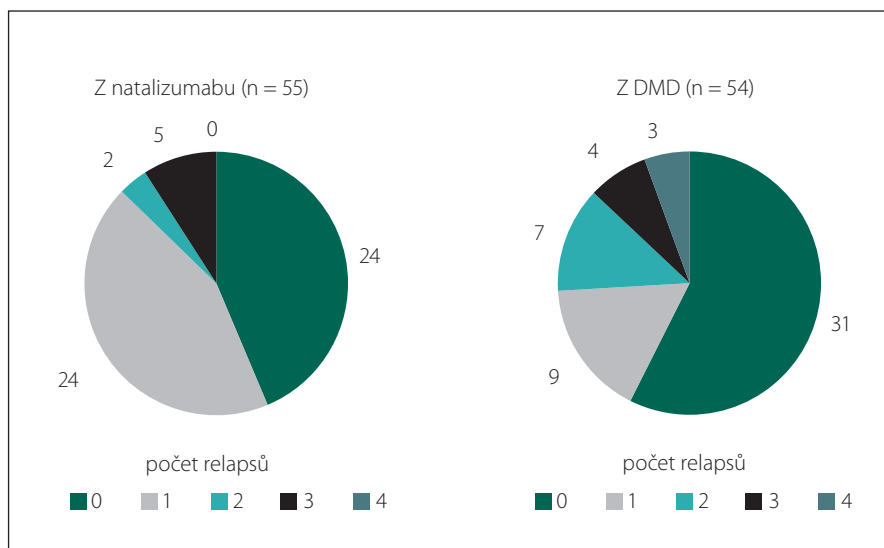
za první 2 roky léčby fingolimodem poklesla četnost relapsů z 1,79 relapsu za 2 roky na 0,96, tedy o 54 % ve srovnání s posledními 2 roky na původní léčbě. Pacientům léčeným DMD nebo neléčeným se snížila četnost relapsů o 64 % z 2,44 na 0,87 relapsů



Graf 2. Počet relapsů v prvním roce léčby fingolimodem.

Tab. 3. Počet relapsů v prvním roce léčby fingolimodem.

Počet relapsů	0	1	2	3
všichni pacienti (n = 223)	148 (66,4 %)	56 (25,1 %)	16 (7,2 %)	3 (1,3 %)
z natalizumabu (n = 94)	62 (66 %)	27 (28,7 %)	4 (4,3 %)	1 (1,1 %)
z DMD (n = 129)	86 (66,7 %)	29 (22,5 %)	12 (9,3 %)	2 (1,6 %)



Graf 3. Počet relapsů za 2 roky léčby fingolimodem.

Tab. 4. Počet relapsů za 2 roky léčby fingolimodem.

Počet relapsů	0	1	2	3	4
všichni pacienti (n = 109)	55 (50,5 %)	33 (30,3 %)	9 (8,3 %)	9 (8,3 %)	3 (2,8 %)
z natalizumabu	24 (43,6 %)	24 (43,6 %)	2 (3,6 %)	5 (9,1 %)	0
z DMD	31 (57,4 %)	9 (16,7 %)	7 (13 %)	4 (7,4 %)	3 (5,6 %)

za 2 roky. Obě tyto změny jsou opět statisticky významné. I ve skupině léčené natalizumabem se snížila četnost relapsů z 1,15 za poslední 2 roky na 0,78, tedy o 31 %. Graf 1 ukazuje četnost relapsů v předposledním a posledním roce před změnou léčby na fingolimod a v prvním, resp. druhém roce na léčbě fingolimodem u celé sledované skupiny i zvláště pro pacienty původně léčené DMD nebo neléčené a léčené natalizumabem.

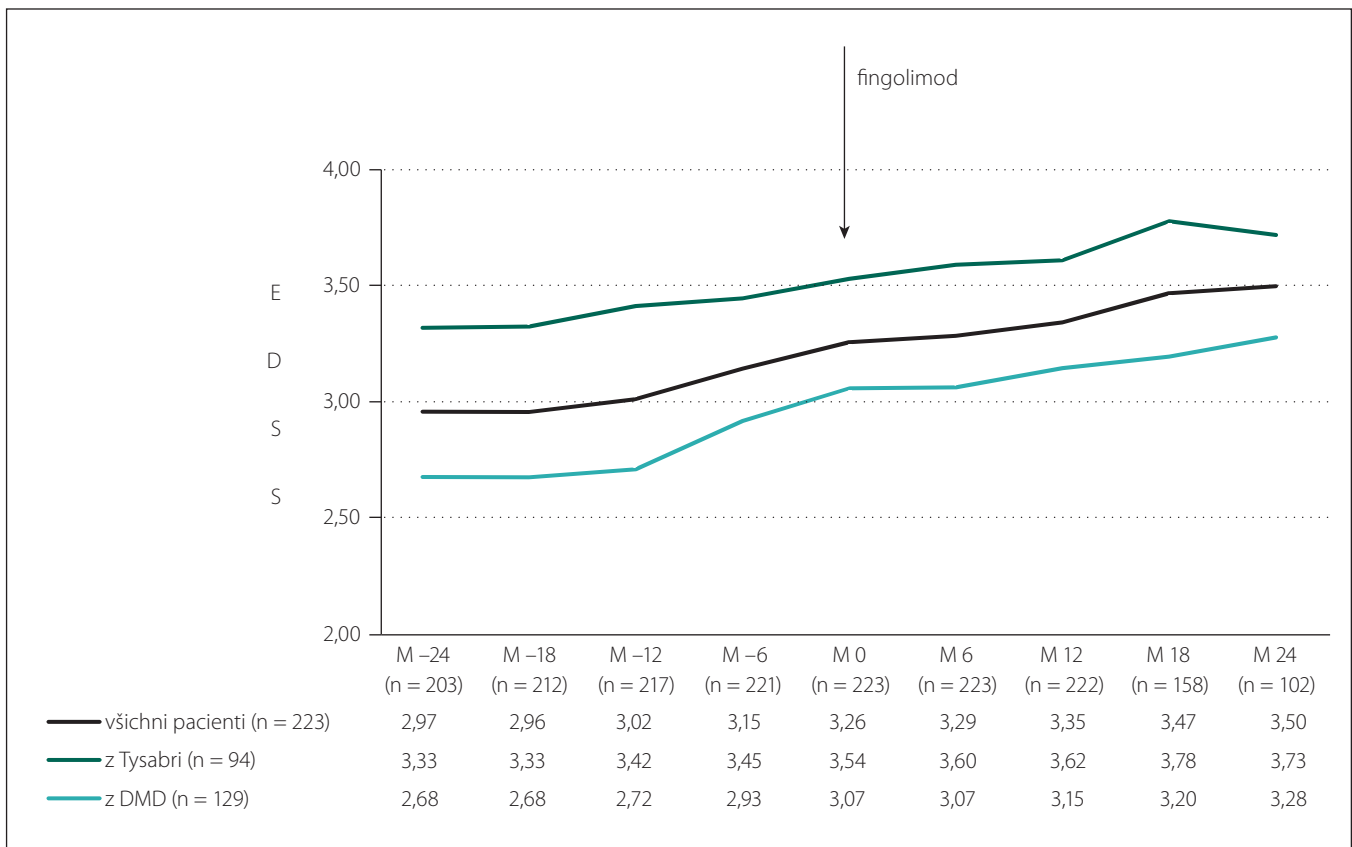
Počet relapsů v prvním roce a 2 letech léčby fingolimodem

Během prvního roku léčby neprodělalo 148 pacientů (66,4 %) žádný relaps (graf 2, tab. 3). Ve skupině léčené původně natalizumabem to bylo 62 pacientů (66 %) a ve skupině léčené původně DMD nebo neléčené 86 pacientů (66,7 %). Dva a více relapsů mělo 19 pacientů (8,5 %) z celého souboru.

Během 2 let léčby fingolimodem neprodělalo žádný relaps 55 pacientů (50,5 %) ze 109 hodnocených, z 55 pacientů převedených z natalizumabu bylo po 2 roky bez relapsu 24 (43,6 %) a z 54 pacientů převedených z DMD nebo neléčených nemělo relapsu 31 (57,4 %). Dva a více relapsů prodělalo 21 pacientů (19,5 %) z celého souboru (graf 3, tab. 4).

Progrese neurologického postižení

U celé skupiny 223 pacientů došlo během posledních 2 let před zahájením léčby fingolimodem ke zhoršení EDSS v průměru o 0,29 bodu, přičemž výraznější nárůst byl ve skupině pacientů léčených DMD nebo neléčených – o 0,39 bodu, ve skupině léčených natalizumabem byl nárůst 0,21 bodu EDSS škály (graf 4). V celé skupině i v obou podskupinách byl nárůst EDSS rychlejší v posledním roce před převedením na fingolimod ve srovnání s předposledním rokem. V prvním roce léčby fingolimodem se zhoršilo EDSS u celé skupiny o 0,09 bodu, v obou podskupinách srovnatelně. Během prvního roku léčby fingolimodem mělo zlepšené nebo stabilní EDSS 79,1 % pacientů ve skupině převedených z DMD nebo neléčených a 83 % pacientů původně léčených natalizumabem (tab. 5). Hodnocení skupiny pacientů s dostupnými dvouletými daty ukázalo, že zlepšené nebo stabilní EDSS mělo v prvních 2 letech léčby fingolimodem 82,4 % pacientů původně léčených DMD a neléčených a 80,4 % převedených z natalizumabu (tab. 6).



Graf 4. Vývoj neurologického postižení hodnoceného EDSS.

Tab. 5. Změna EDSS za první rok léčby fingolimodem (M0–M12).

	Zlepšení	%	Stabilní	%	Zhoršení	%
z DMD (n = 129)	19	14,7	83	64,3	27	20,9
z natalizumabu (n = 94)	6	6,4	72	76,6	16	17,0

Tab. 6. Změna EDSS za první 2 roky léčby fingolimodem (M0–M24).

	Zlepšení	%	Stabilní	%	Zhoršení	%
z DMD (n = 51)	8	15,7	34	66,7	9	17,6
z natalizumabu (n = 51)	2	3,9	39	76,5	10	19,6

Konfirmovaná šestiměsíční progresse EDSS a pacienti bez klinické aktivity nemoci

Z celé hodnocené skupiny nemělo 211 pacientů (94,6 %) během sledovaného období 1 nebo 2 let léčby fingolimodem potvrzenou šestiměsíční progresi EDSS. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma podskupinami pacientů podle původní léčby ($p = 0,978$). Bez známek klinické aktivity RS, tedy bez relapsu a bez progresse

v EDSS, bylo v prvním roce 144 (64,6 %) z 223 pacientů a během 2 let léčby fingolimodem 55 (50 %) ze 109 pacientů.

Riziko relapsu po ukončení léčby natalizumabem v závislosti na délce wash-out periody

Z 94 pacientů převedených z natalizumabu neprodělalo relaps během prvních 12 měsíců od ukončení léčby natalizumabem 57 pacientů (60,6 %) (tab. 7). Ve sku-

pině pacientů s wash-out periodou kratší než 63 dnů to bylo 27 (64,3%) a ve skupině s wash-out periodou 63 dnů a delší nemělo relaps 30 pacientů (57,7%). Během prvních 6 měsíců po ukončení léčby natalizumabem se vyskytlo v celé skupině celkem 24 relapsů u 20 pacientů (21,3 %), z toho osm relapsů u 7 (16,7 %) pacientů s wash-out periodou kratší než 63 dnů a 16 relapsů u 13 pacientů (25 %) s wash-out periodou 63 dnů a delší.

Tab. 7. Počet pacientů bez relapsu a s relapsem po ukončení léčby natalizumabem v závislosti na délce wash-out periody.

Délka wash-out periody (dny)	Pacienti bez relapsu n (%)	Pacienti s relapsem M0–M12 n (%)	Pacienti s relapsem M0–M6 n (%)	Pacienti s relapsem M7–M12 (n)	Počet relapsů M0–M12	Počet relapsů M0–M6	Počet relapsů M7–M12
< 63 (n = 42)	27 (64,3 %)	15 (35,7 %)	7 (16,7 %)	11	20	8	12
≥ 63 (n = 52)	30 (57,7 %)	22 (42,3 %)	13 (25 %)	12	28	16	12
celkem (n = 94)	57 (60,6 %)	37 (39,4 %)	20 (21,3%)	23	48	24	24

Diskuze

Klinická účinnost fingolimodu u pacientů s aktivní RS byla ověřena ve dvou dvojité sledovaných studiích [7,8]. Obě klinické studie prokázaly schopnost fingolimodu významně snížit četnost relapsů a riziko progresse neurologického postižení oproti placebo a intramuskulárnímu interferonu beta 1a. Účinnost fingolimodu v reálné klinické praxi ukázaly také post marketingové studie [9,10].

Četnost relapsů v prvním roce léčby fingolimodem klesla v celé naší skupině o 63 %, z toho ve skupině pacientů převedených z DMD nebo dosud neléčených o 72 %. Tyto hodnoty jsou ve shodě s výsledky publikovaných sledování z reálné klinické praxe [9,11,12]. Stejně tak i počet pacientů bez relapsu za první rok léčby fingolimodem (66,7 %) se v naší skupině pacientů převedených z DMD nebo neléčených shodoval se zkušenostmi v publikovaných pracích [9,11]. Podíl pacientů s potvrzenou šestiměsíční progresí v EDSS po 12 měsících byl v naší skupině velmi podobný výsledkům německé studie (5,4 vs. 7,2 %) [9].

Ve srovnání s dalšími pracemi, které hodnotí účinnost fingolimodu v reálné klinické praxi [11,12], bylo v naší skupině po prvním roce léčby nižší procento pacientů bez progresse neurologického postižení (téměř 90 vs. 79 %) a v průměru došlo v naší skupině ke zhoršení v EDSS o 0,08 bodu, zatímco citované práce uvádějí zlepšení EDSS o 0,07–0,5 bodu. Důvodem dosažení lepšího klinického efektu na progresi neurologického postižení může být zahájení léčby fingolimodem v časnějším stadiu nemoci – pacienti zařazení do těchto studií měli oproti naší skupině nižší vstupní EDSS (2,4 a 2,5 oproti 3,26 v naší skupině) a kratší trvání nemoci (10,3 vs. 12,4 let u našich pacientů). Navíc byli tito pacienti zařazováni na základě indikačních kritérií EMA, která umožňují eskalaci na fingolimod již po jedné atace na léčbě léky první volby, zatímco naši pacienti mohli podle indikačních kritérií plat-

ných tehdy v České republice zahájit léčbu fingolimodem až po dvou atakách.

Účinnosti fingolimodu po převedení z léčby natalizumabem a riziku relapsu během wash-out periody se věnovalo několik studií z reálné klinické praxe, jejichž výsledky jsou rozporuplné. Některé práce uvádějí relaps po ukončení léčby natalizumabem u 40–60 % pacientů [13–15]. Jiné práce zaznamenaly podstatně nižší procento relabujících pacientů – během wash-out periody mělo relaps 27 % a v průběhu 6, resp. 9 měsíců po zahájení léčby fingolimodem prodělalo relaps 20 % [16,17]. V naší skupině 94 pacientů převedených z natalizumabu na fingolimod prodělalo v prvních 12 měsících léčby relaps 34 % pacientů, průměrná roční četnost relapsů poklesla během prvního roku léčby fingolimodem z 0,54 na 0,40.

Riziko relapsu po vysazení natalizumabu je závislé podle některých prací na délce wash-out periody, přičemž za rizikovou je považována wash-out perioda delší než 2, resp. 3 měsíce [17–20]. Skupina našich pacientů převedených z natalizumabu na fingolimod měla průměrnou délku wash-out periody 64,7 dnů. Výsledky v našem souboru ukazují, že zkrácení wash-out periody na maximálně 2 měsíce vedlo k nižšímu riziku relapsu v prvních 6 a 12 měsících po ukončení léčby natalizumabem (relaps prodělalo 16,7 % a 37,5 % pacientů s wash-out periodou kratší než 63 dnů vs. 25 % a 42,3 % pacientů s wash-out periodou delší než 63 dnů).

Nová indikační kritéria pro léčbu fingolimodem platná v České republice od 1. 6. 2016 již umožňují převést pacienta po jedné středně těžké nebo těžké atace na léčbu první volby na fingolimod a zahájit tak účinnější léčbu v časnějším stadiu nemoci s předpokladem lepšího klinického účinku. Ačkoliv byly v našem souboru pacientů a ve shodě s jinými pracemi dvě třetiny pacientů po roce a více než polovina pacientů po 2 letech léčby fingolimodem bez relapsu, stále jsme pozorovali u 10,9 % pacientů během

prvního roku a u 26 % pacientů během dvou letech léčby fingolimodem 2 a více relapsů. Tito pacienti mohou být převedeni na léky s vyšší účinností, ale i s vyššími bezpečnostními riziky léčby, jako je natalizumab nebo alemtuzumab (a v budoucnu ocrelizumab).

Všichni pacienti zařazení do našeho souboru měli v rámci doporučeného sledování nežádoucích účinků léčby pravidelně kontrolované hladiny lymfocytů, jaterní testy, krevní tlak a OCT a v úvodu léčby také EKG. Dále byli všichni pacienti vyšetřeni před zahájením léčby, po 6 měsících a dále jedenkrát ročně MR mozku. Výsledky sledování bezpečnosti léčby a vývoj MR parametrů účinnosti léčby fingolimodem budou předmětem samostatných publikací.

Závěr

Léčba fingolimodem u pacientů nedostatečně stabilizovaných na léčbě DMD nebo dosud neléčených vedla k významnému snížení aktivity nemoci během prvního roku, resp. dvou let léčby. Po převedení z léčby natalizumabem na fingolimod zůstala aktivita nemoci nízká. U dvou třetin pacientů vedla léčba fingolimodem během prvního roku k úplné klinické stabilizaci, tedy nepřítomnosti relapsů a progresse v EDSS.

Fingolimod je účinný pro eskalaci léčby u pacientů selhávajících na DMD nebo jako lék první volby u pacientů s vysokou aktivitou nemoci a ve většině případů je účinnou alternativou léčby pro pacienty, kteří ukončí léčbu natalizumabem. Včasná eskalace léčby na fingolimod podle současných indikačních kritérií, tedy již po jedné středně těžké nebo těžké atace na léčbě první volby, může vést k lepší stabilizaci nebo dokonce zlepšení neurologického postižení u léčených pacientů a zkrácení wash-out periody na maximálně 2 měsíce snižuje riziko relapsu v prvních 6 i 12 měsících po ukončení léčby natalizumabem.

Během dvouletého sledování pacientů léčených fingolimodem se neobjevily žádné

nové dosud nepopsané nežádoucí účinky a léčba byla obecně tolerována velmi dobře.

Seznam použitých zkratk

DMD – léky měnící průběh nemoci (Disease Modifying Drug)
EDSS – Expanded Disability Status Scale
EMA – European Medicines Agency
OCT – optická koherenční tomografie
RS – roztroušená skleróza
S1P – sfingosin-1-fosfát

Literatura

- Community register of medicinal products for human use: 18 Product information Gilenya. [accessed 2017 Feb 28]. Dostupné z URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h677.htm>.
- SÚKL: Gilenya 0,5mg. [accessed 2017 Feb 28]. Dostupné z URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462&tab=prices>.
- Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69(5):759–77. doi: 10.1002/ana.22426.
- Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology* 2011;76(Suppl 3):S3–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d5ec1.
- Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013;13(6):589–602. doi: 10.1586/ern.13.52.
- Tichá V. Fingolimod v léčbě roztroušené sklerózy. *Farmakoterapie* 2015;2(Suppl):3–41.
- 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(5):387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402–15. doi: 10.1056/NEJMoa0907839.
- Ziemssen T, DiazLorente M, Fuchs A, et al. 24-month interim results of PANGAEA: a 5-year registry study evaluating long-term safety, efficacy and pharmaco-economic data of German multiple sclerosis patients on fingolimod therapy. *Neurology* 2014;82(10):152.
- Baldi E, Guareschi A, Vitetta F, et al. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 2014;30(9):1849–55. doi: 10.1185/03007995.2014.921144.
- Correia I, Batista S, Marques IB, et al. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:41–8. doi: 10.1016/j.msard.2016.01.003.
- Fonseca J. Fingolimod real world experience: efficacy and safety in clinical practice. *Neurosci J* 2015; 2015:389360. doi: 10.1155/2015/389360.
- Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand* 2013;128(2):e6–10. doi: 10.1111/ane.12082.
- Hoepner R, Havla J, Eienbröcker C, et al. Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler* 2014;20(13):1714–20. doi: 10.1177/1352458514533398.
- Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(5):1382–7. doi: 10.1007/s00415-012-6808-8.
- Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol* 2014;71(4):436–41. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6240.
- Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014;82(14):1204–11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000283.
- de Seze J, Ongagna JC, Collongues N, et al. Reduction of the washout time between natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2013;19(9):1248. doi: 10.1177/1352458513490551.
- Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Alternatives for reducing relapse rate when switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;1–6. doi: 10.1586/17512433.2016.1145053.
- Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology* 2015;85(1):29–39. doi: 10.1212/WNL.0000000000001706.

Na webových stránkách **www.csnn.eu**
naleznete aktualizované pokyny pro autory.