

Dimethyl-fumarát v léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy

Eva Meluzínová¹, Martin Bortlík²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE a 1. LF UK, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Při časném použití léčby je možné celý imunopatologický proces zpomalit. Léčba je zahajována optimálně po prvním příznaku onemocnění léky první linie. U pacientů s nedostatečným efektem této terapie je nutná eskalace na léky druhé linie. V lednu 2014 byl v ČR registrován dimethyl-fumarát (DMF) pro léčbu relabující-remitující RS (RR-RS). Jedná se o perorální lék, který splňuje kritérium účinnosti s dobrou tolerancí, bezpečností a ovlivněním jak zánětu, tak procesu neurodegenerace. V ČR je tento lék řazen mezi léky druhé linie. Pokud nemocný netoleruje injekční přípravky používané v první linii, lze je dimethyl-fumarátem nahradit.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, chronický zánět, neurodegenerace, neuroprotektce, dimethyl fumarát, onemocnění modifikující léčba, perorální léčba, randomizovaná klinická studie.

Dimethyl fumarate in treating relapsing-remitting multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). With early initiation of treatment, it is possible to slow down the whole immunopathological process. Treatment is initiated with first-line drugs optimally after the first symptom of disease. Patients in whom the effect of this therapy is inadequate require escalation to second-line drugs. In February 2014, dimethyl fumarate (DMF) was registered for the treatment of relapsing-remitting MS (RR-MS) in the Czech Republic. It is an oral medication that meets the criterion of efficacy while having good tolerance, safety, and the capacity to affect both the inflammation and the process of neurodegeneration. In the Czech Republic, this agent is among the second-line drugs. If the patient does not tolerate injection drugs used in the first line, it is possible to replace them with dimethyl fumarate.

Key words: multiple sclerosis, chronic inflammation, neurodegeneration, neuroprotection, dimethyl fumarate, disease-modifying therapy, oral treatment, randomized clinical trial.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(3): 119–122

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění CNS postihující dvakrát častěji ženy než muže. Začíná klinicky izolovaným syndromem nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku. Zpočátku je nemoc charakterizována atakami, které jsou následovány různě dlouhým obdobím remise (RR-RS). Při nedostatečné účinnosti terapie po 10–25 letech přechází do sekundární progresy s dominujícím nárůstem invalidity (1).

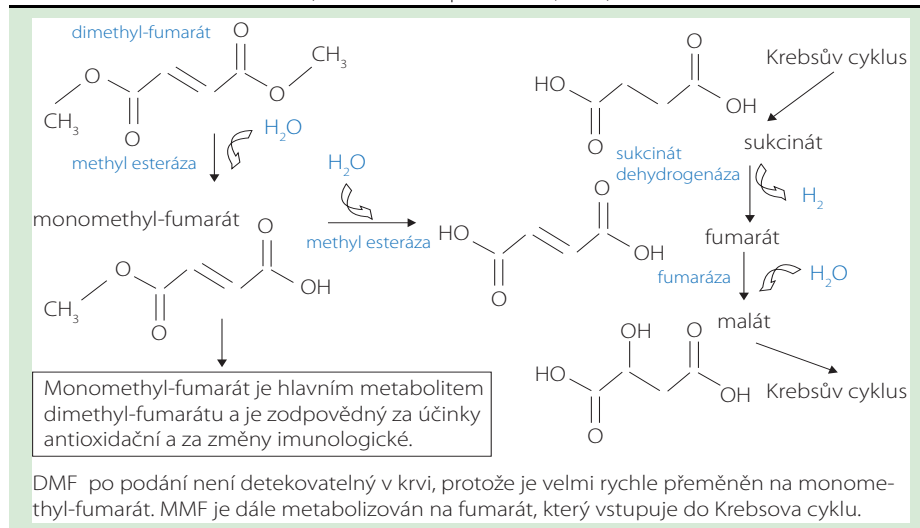
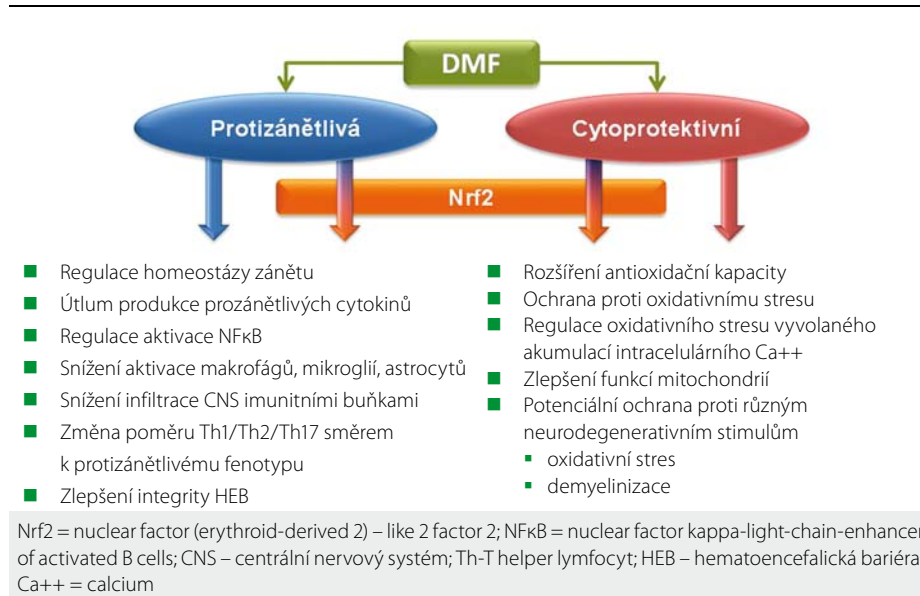
Na začátku onemocnění přestupují autoagresivní lymfocyty aktivované v lymfatických uzlinách porušenou hematoencefalickou bariérou do tkáně CNS a vytvářejí perivaskulární infiltráty. V nich dochází k uvolňování prozánětlivých cytokinů, zejména IFN- γ , TNF- α a IL-17. Zároveň dochází k infiltraci CNS makrofágy a k aktivaci mikroglie. Výsledkem jejich působení je uvolnění velkého množství reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species - ROS). Patří mezi ně volné radikály nebo látky, které volnými radikály nejsou, např. peroxid vodíku, kyselina chlorná a ozón. Výsledkem působení prozánětlivých cytokinů a ROS je rozpad myelinu, glióza a ztráta

axonů. Současně dochází k narušení integrity hematoencefalické bariéry. Již v této době dochází k nastartování procesu neurodegenerace. Při časném použití moderních terapeutických postupů je možné celý proces velmi zpomalit. V poslední době je nejvíce propagován tzv. „NEDA koncept“ – No Evidence of Disease Activity (1, 2). Znamená to současné navození stabilizace klinické a MR. Stabilizaci na MR potvrdí stejný objem T2 vážených lézí a změny mozkové atrofie, které se blíží zdravým kontrolám. Terapie je zahajována již po prvním příznaku onemocnění léky první linie. Používány jsou buď injekční přípravky (interferony- β a glatirameracetát), nebo perorální teriflunomid (Aubagio®). U těchto preparátů byl klinickými studiemi prokázán efekt na oddálení vzniku definitivní RS během prvních 5 let léčby (3). Pokud jsou použity v léčbě RR-RS, mohou snížit počet atak nemoci přibližně o 30 % oproti placebo. U pacientů s nedostatečným efektem léků první volby je nutno včas přistoupit k eskalaci léčby. K tomuto účelu jsou k dispozici intravenózně podávané monoklonální protilátky natalizumab (Tysabri®) a alemtuzumab (Lemtrada®) a perorálně podávané fingolimod (Gilenya®) a dimethyl-fumarát (Tecfidera). Zatím

žádný z výše uvedených léků nesplňuje optimální kombinaci vysoce účinného léku, který by byl dobře snášen, byl by bezpečný a současně měl schopnost ovlivnit jak zánětlivý proces, tak proces neurodegenerace. Zdá se, že nejbližší těmto požadavkům je dimethyl-fumarát (Tecfidera®).

Vývoj léku

V roce 1960 německý chemik Walter Schweckendiek a praktický lékař Gunther Schafer vyvinuli ester kyseliny fumarové a začali uvažovat o jeho použití k léčbě psoriázy (4). Lék se začal užívat v Německu teprve v r. 1994 a obsahoval dimethyl fumarát a Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} soli monoethylfumarátu. Limitem užití byly gastrointestinální obtíže. V roce 2000 německý neurolog Horst Przuntek pozoroval, že u pacientů s RS, kteří byli léčeni tímto lékem tvořeným směsí esterů kyseliny fumarové pro psoriázu, docházelo zároveň ke stabilizaci RS. V roce 2007 byla zahájena první placebem kontrolovaná studie fáze II u nemocných s RR-RS. Ve studiích byl používán dimethyl fumarát, který má méně vyjádřeny nežádoucí účinky na GIT a zároveň příznivě ovlivňuje celý autoimunitní proces.

Obrázek 1. Metabolismus DMF (Volně dle Bompreszi et al., 2015)**Obrázek 2.** Mechanismus účinku DMF

Mechanismus účinku DMF

Fumarát je přirozeně se vyskytující molekula, která se účastní v aerobní oxidaci sacharidů, lipidů a proteinů v Krebsově cyklu (obrázek 1).

DMF je ihned po užití esterázami biotransformován na monomethyl-fumarát (MMF) a vstřebává se v tenkém střevě. Předpokládá se současný protizánětlivý a neuroprotektivní mechanismus daný aktivací nukleárního faktoru Nrf2 (nuclear factor erythroid-2 related factor) (5). Neuroprotektivní účinek DMF je zajištěn ochranou proti oxidativnímu stresu. Jeho aktivní metabolit MMF se váže na Keap1 (Kelch-like erythroid cell-derived (ECH) associated protein-1), což vede k aktivaci a k translokaci nukleárního faktoru Nrf2 do jádra buňky, dojde k transkripci genů, které kódují antioxidační enzymy a cytoprotektivní proteiny (obrázek 2). Jedním z hlavních antioxidantů kódovaných Nrf2 je buněčný glutathion, který vychytává

volné radikály (6, 7). Dochází tak k podpoře neuroprotektce během oxidativního stresu, který doprovází zánět a zároveň se podílí na vzniku neurodegenerativních procesů. Protizánětlivý efekt DMF je vysvětlen inhibicí translokace faktoru NFκB do jádra, která je způsobena aktivací nukleárního faktoru Nrf2. Inhibicí translokace faktoru NFκB do jádra dochází k proapoptickému efektu u lymfocytů. Výsledky z klinických studií prokázaly zvýšení míry apoptózy u všech lymfocytů z 12 % na 17 %, CD4+ lymfocytů pak ze 7 % na 11 %. Tento jev je po přerušení léčby vratný a částečně vysvětluje pokles počtu lymfocytů, který během terapie pozorujeme u pacientů léčených DMF (8).

Dochází tak ke změně poměru prozánětlivých Th1/Th17 lymfocytů směrem k protizánětlivému fenotypu, kde hrají hlavní roli Th2 lymfocyty. Tím dochází k útlumu produkce prozánětlivých cytokinů, ke snížení aktivace makrofágů, mikroglie

a astrocytů (obrázek 3). Zároveň dochází ke zlepšení integrity hematoencefalické bariéry a tím ke snížení infiltrace CNS imunitními buňkami (9).

Dále bylo zjištěno, že MMF funguje in vitro jako antagonist nikotinového receptoru (10). To by mohlo pomoci vysvětlit časté zrudnutí kůže u pacienta po aplikaci DMF.

DMF je podáván perorálně a k maximální plazmatické koncentraci dochází za 2–2,5 h (C_{max}). Při jeho průchodu gastrointestinálním traktem je hydrolyzován esterázami a přeměněn na aktivní metabolit MMF. Vzhledem k tomu, že je DMF vyráběn ve formě enterosolventních tobolek, ke vstřebávání začne docházet až v tenkém střevě. Podání DMF současně s jídlem prodlužuje vstřebávání a oddaluje dosažení maximální plazmatické koncentrace (5–6 hodin po podání léku). Celková expozice léku však přijatou potravou ovlivněna není. K další metabolizaci dochází v rámci citrátového cyklu. Přípravek je vylučován vydechaným vzduchem (60%) formou CO₂, méně pak ledvinami a stolicí. Do metabolismu není zapojen enzymatický systém cytochromu P450, což hraje jistě pozitivní roli v absenci případných lékových interakcí. Biologický poločas monomethyl-fumarátu je krátký (přibližně 1 hodina) a u většiny pacientů za 24 hodin po podání není přítomno žádné množství monomethyl-fumarátu (11).

Klinické studie

Fáze I

Směs esterů kyseliny fumarové, doposud použita pro léčbu psoriázy, byla zkoušena během 48 týdnů u 19 pacientů s RS. Došlo k 95% redukci gadolinium-enhancujících (Gd+) lézí (8). Postupně došlo ke změně složení preparátu s lepším průnikem do CNS. Lék pod názvem BG-12, který již neobsahoval estery kyseliny fumarové, ale jen dimethyl-fumarát, byl podáván pacientům během dalších klinických studií fáze II a III formou enterosolventních tablet.

Fáze II

Multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná srovnávací studie, ve které byli pacienti rozděleni do 3 skupin s účinným lékem dle dávky (120 mg 1× denně, 120 mg 3× denně a 240 mg 3× denně). Další skupina dostávala placebo. Doba trvání studie byla 24 týdnů, pak pokračovala dalších 24 týdnů fází extenze. Studie prokázala redukci Gd+ lézí o 69%, redukci kumulativního počtu T2 nových lézí o 48% a 53% redukci T1 nových lézí ve srovnání s placebem ve skupině. V této skupině byla roční četnost

realpsů 0.44 ve srovnání s 0.65 ve skupině s placebem. Nejčastějšími nežádoucími vedlejšími účinky bylo zrudnutí v návaznosti na užití léku, gastrointestinální potíže (nauzea, bolesti břicha, průjem). Celkově byla prokázána dobrá tolerance a bezpečnost léku, popisované nežádoucí vedlejší účinky se postupně mírnily v závislosti na době podávání léku. Nebyla prokázána kumulativní toxicita léku (12).

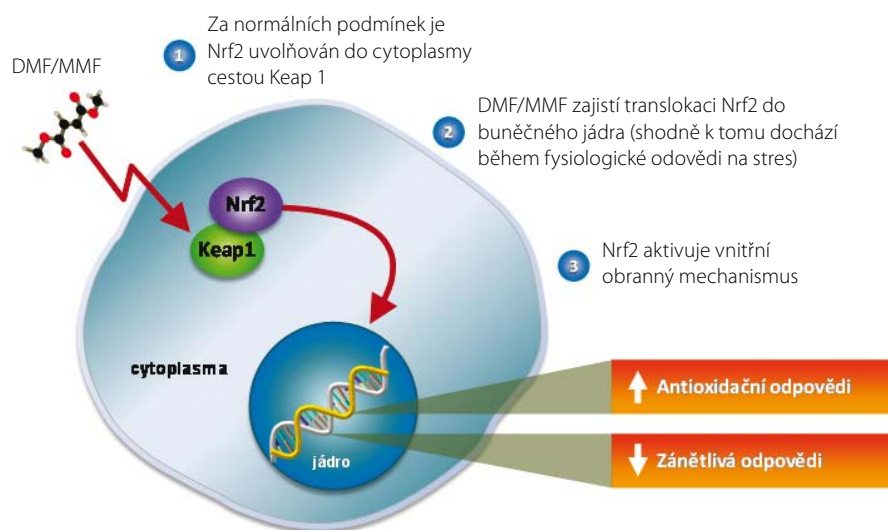
Fáze III

Účinnost a bezpečnost léku prokázaly 2 studie: DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Clinical Trials. gov identifier: NCT00420212) a CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS; Clinical Trials. gov identifier: NCT00451451). Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie fáze III, které porovnávaly účinnost a bezpečnost dvou různých režimů dávkování DMF v období dvou let v léčbě RR-RS. Ve studii DEFINE (n = 1234) byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 na léčbu DMF v dávce 240 mg p.o. dvakrát denně, nebo DMF 240 mg p.o. třikrát denně, nebo na podávání placeba v trvání dvou let. Ve studii CONFIRM (n = 1 430) byli pacienti v poměru 1 : 1 : 1 : 1 randomizováni na dva roky trvající léčbu DMF v dávce 240 mg dvakrát denně nebo třikrát denně nebo na léčbu placebem či na léčbu glatiramer acetátem (GA), což bylo pro hodnotitele zaslepené rameno s aktivním komparátorem.

Výsledky studií

Klinické a MR cíle studie DEFINE i CONFIRM byly shodné, zaměřené na hodnocení aktivity RS. Vzhledem k podobnému designu obou studií byla provedena sloučená analýza účinnosti DMF proti placebu a účinnosti GA proti placebu. Tím bylo možno lépe odhadnout efekt léčivého přípravku. Roční četnost relapsů byla ve studiích DEFINE a CONFIRM při léčbě DMF ve srovnání s placebem relativně snížena o 53 % respektive 44 % při podávání DMF dvakrát denně. Léčba GA vedla k tomuto snížení ve srovnání s placebem o 29 %. Riziko progresivní disability bylo ve srovnání s placebem u DMF dvakrát denně sníženo o 38 % respektive o 21 %, o 7 % při léčbě GA. Došlo ke snížení počtu Gd+ lézí na MR ve srovnání s placebem o 90 % respektive o 74 % při užívání DMF dvakrát denně a o 61 % při léčbě GA. Zrovna tak došlo ke snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí o 85 % respektive o 71 % při užívání dvakrát denně a o 54 % při léčbě GA ve srovnání s placebem.

Obrázek 3. Aktivace Nrf2 působením DMF (Volně upraveno dle: van Horssen J et al. Biochem Biophys Acta. 2011; 1812: 141–150; Linker RA et al. Brain. 2011; 134: 679–692; Scannevin R et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 341: 274–284)



Nrf2 = nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2; Keap 1 = kelch-like ECH-associated protein.

Obě studie prokázaly bezpečnost léku. Nejčastějšími nežádoucími příhodami spojenými s užíváním DMF bylo zrudnutí do 30 minut po užití dávky a gastrointestinální potíže, především bolesti břicha, nauzea a/nebo zvracení a průjem. Gastrointestinální obtíže se vyskytovaly zpravidla na počátku léčby, u většiny postižených v průběhu prvního měsíce. Během prvních 3 měsíců léčby se objevily u 27 % léčených, téměř v polovině případů obtíže odezněly do jednoho týdne. Pouze výjimečně (3 %) byly důvodem k ukončení léčby. Jejich výskyt nebyl závislý na dávce DMF.

V laboratorních hodnotách byl pozorován mírný pokles celkového počtu leukocytů a lymfocytů. Ve studii DEFINE byla pozorována lehká elevace jaterních enzymů. Výše uvedené laboratorní změny nevedly u žádného z pacientů k ukončení podávání studijního léku a po 1 roce léčby došlo k normalizaci hodnot. Nejčastějšími nežádoucími příhodami vedoucími v obou studiích k předčasnému ukončení léčby byly GIT potíže (4 %), zrudnutí (3 %) a ataka RS (13). V souvislosti s léčbou byl hlášen 1 případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacienta, který měl protrahovanou těžkou lymfopenii.

Použití dimethyl-fumarátu v praxi

DMF (Tecfidera®) má schválenou úhradu od 1. 2. 2015 a je zařazen mezi léky 2. linie používané při eskalaci terapie u pacientů s RR-RS. Zároveň lze tento lék použít i u pacientů, kteří jsou léčeni léky 1. linie a netolerují injekční terapii. Podává se 2x denně v dávce 240 mg nejlépe s jídlem. Vzhledem k možnému rozvoji NÚ je vhodné postupně titrovat dávku léku – tj. začít užívat

poloviční dávku 2x denně 120 mg po dobu 1–2 týdnů a teprve pak podávat lék v plné dávce. Vzhledem k jeho metabolismu lze užívat i u pacientů, u kterých byla původní léčba ukončena pro rozvoj hepatopatie. Podávání DMF lze zahájit až po normalizaci hodnot transamináz. Vzhledem k dobrému efektu DMF i na průběh psoriázy by měl být lékem volby u těch nemocných s RR-RS, kteří zároveň onemocněli psoriázou. V graviditě se podávání DMF nedoporučuje. Výsledky studií na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. DMF je zařazen stran teratogenicity do kategorie C. Na druhé straně v malém souboru 37 těhotných ve studiích, které byly v prvním trimestru exponovány DMF, nebylo vyšší riziko pro plod prokázáno.

Management nežádoucích účinků

Vzhledem k možnému vzniku lymfopenie je třeba během terapie DMF pečlivě sledovat krevní obraz. Při opakovaném poklesu absolutního počtu lymfocytů pod 500 je třeba terapii DMF ukončit. Z dalších krevních parametrů je vhodné sledovat renální funkce a hodnoty jaterních transamináz každé 3 měsíce. Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky spojené s podáváním DMF jsou zrudnutí („flushing“) a gastrointestinální obtíže. Zrudnutí lze omezit krátkodobým používáním malé dávky kyseliny acetylsalicylové (325 mg), která se podává půl hodiny před užitím DMF.

Gastrointestinální symptomy indukované léčbou DMF jsou nespecifické, pro správnou diagnózu je důležitá především časová souvislost s podávanou léčbou. Základní prevencí je

informovanost pacienta (snížení rizika ukončení léčby v důsledku obtíží), užívání léku současně s jídlem (prodloužené vstřebávání), prodloužení délky „titrační“ dávky DMF 2 × 120 mg denně na 1 měsíc a omezení jiné medikace s potenciálními nežádoucími účinky v trávicí trubici (14). Nejsou-li přítomny alarmující symptomy (hubnutí, krvácení), je možno podat symptomatickou léčbu bez předchozího zevrubného vyšetření gastrointestinálního traktu. Pokud je nutná medikamentózní léčba, lze využít inhibitory protonové pumpy, prokinetika nebo spasmolytika při bolesti břicha, antiemetika při nevolnosti a zvracení a antidiarhoika u pacientů s průjmem. Dle potřeby je možná kombinace uvedených léčiv. V malé, otevřené studii byl u pacientů s gastrointestinálními projevy pozorován příznivý efekt leukotrienového antagonisty montelukastu (15). Při přetrvávání obtíží navzdory podávané terapii, při jejich neobvyklém charakteru nebo při výskytu alarmujících symptomů je vhodná konzultace gastroenterologa, případně podrobné vyšetření.

Závěr

Výsledky uvedených studií potvrzují, že podávání DMF (Tecfidera®) vede u pacientů s RR-RS k významnému snížení počtu relapsů, ke snížení počtu nových/nebo nově se zvěšujících T2, ke snížení Gd+ a počtu nových hypointenzních T1 MR lézí. Při léčbě DMF dochází ke zpomalení progresu disability ve srovnání s placebem. Lék je v doporučené denní dávce 2 × 240 mg podáván perorálně, je zatížen dobře zvládnutelnými nežádoucími účinky a zdá se velmi perspektivní terapeutickou možností vzhledem ke kombinaci jeho účinků imuno-modulačních a neuroprotektivních. Navíc perorální forma podání může napomoci zvýšení adherence nemocných k léčbě.

Literatura

1. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul; 4(4): 329–333. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006. Epub 2015 May 8. Review. PubMed PMID: 26195051.
2. Havrdova E, Galetta S, Stefanski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Apr 27; 74 Suppl 3: S3–7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dbb51c. PubMed PMID: 20421571.
3. Siddiqui MA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2005; 19(1): 55–61; discussion 63–4. Review. PubMed PMID: 15651905.
4. Schreckendiek W. Behandlung von psoriasis mit lipoidloslichen fumars aureverbindungen. *Medizin Heute* 1966; 15: 219–220.
5. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 2011; 134(Pt 7): 1914–1924.
6. 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(1): 274–284.
7. 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(Pt 3): 678–692.
8. Schmirigk S, Brune N, Hellwig K, et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 604–610.
9. Schulze-Topphoff U, Varrin-Doyer M, Pekarek R, et al. Dimethyl fumarate utilizes Nrf2-independent and Nrf2-dependent pathways for immune modulation [abstract no. P565]. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis; 2–5 Oct 2013; Copenhagen.
10. Li W, Khor TO, Xu C, et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates Nf-kappaB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2008; 76(11): 1485–1489.
11. Hanson J, Gille A, Zwykiel S, et al. Nicotinic acid- and mono-methyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2 dependent prostanoïd formation in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 2910–2919.
12. SPC Tecfidera®
13. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, Dawson KT, Sandrock AW, O'Neill GN; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008 Oct 25; 372(9648): 1463–1472. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0. Erratum in: *Lancet*. 2009 Apr 18; 373(9672): 1340. PubMed PMID: 18970976.

13. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, Gold R. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.
14. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, Gold R, Havrdova E. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3: 513–519.
15. Tornatore C, Amjad F. Attenuation of dimethyl fumarate-related gastrointestinal symptoms with montelukast. Poster presented at: 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); April 26–May 3, 2014; Philadelphia PA. P7.251.
16. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112(Pt 1): 133–146.
17. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.
18. Li W, Khor TO, Xu C, et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates Nf-kappaB – inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2008; 76(11): 1485–1489.
19. Schulze-Topphoff U, Varrin-Doyer M, Pekarek R, et al. Dimethyl fumarate utilizes Nrf2-independent and Nrf2-dependent pathways for immune modulation [abstract no. P565]. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis; 2–5 Oct 2013; Copenhagen.
20. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277–1285.
21. Van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–1659.

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2015

MUDr. Eva Meluzinová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol
eva.meluzinova@fnmotol.cz