

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Dominika Šťastná**

Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh

*Multiple sclerosis – clinical and paraclinical markers for monitoring disease activity and factors influencing its course*

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Praha, 2023

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.4.2023

Dominika Šťastná

## **Poděkování:**

Za trpělivost, neutuchající podporu, ale i upřímnost a ochotu diskutovat děkuji své rodině i přátelům, mé školitelky a blízkých spolupracovníků nevyjímaje. Daně Horákové také děkuji za odborné vedení, cenné rady vědecké, lékařské i životní, lidskou podporu, motivaci, vůli, inspirující myšlenky, schopnost radovat se z maličkostí, netruchlit nad nezvratným a vnímat svět s nohama na zemi a hlavou v oblacích. Děkuji i všem kolegům spoluautorům, kteří mě mnohé naučili, pomáhali s plánováním a realizováním projektů, statistickou analýzou i chápáním širších souvislostí. A v neposlední řadě všem těm, kteří se podílejí na každodenní péči o pacienty s roztroušenou sklerózou i sběru a kontrole dat. Protože jak řekl lord Kelvin: „Pokud to nemůžete změřit, nemůžete to zlepšit.“

## **Identifikační záznam**

ŠŤASTNÁ, Dominika, *Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh [Multiple sclerosis – clinical and paraclinical markers for monitoring disease activity and factors influencing its course]*. Praha, 2023, 115s, 8 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel doc. MUDr. Horáková Dana, Ph.D.

## Abstrakt

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurologické onemocnění, které bez léčby vede u většiny pacientů v průběhu let až dekád k závažné invaliditě. Nemoc zatím neumíme vyléčit, máme ale stále více důkazů, že včasné zahájení protizánětlivé terapie a ovlivnění přidružených komorbidit má na její průběh zásadní vliv. K vyhodnocení faktorů ovlivňujících průběh RS a monitoraci terapeutických prostředků v reálné klinické praxi mají nezastupitelný přínos patientské registry.

Cílem této práce bylo v první řadě vyhodnotit na základě dat Českého celostátního registru pacientů s RS (ReMuS) trendy ve vedení terapie mezi lety 2013 a 2021. Následně práce reaguje prostřednictvím dat registru na nástup pandemie covidu-19 a věnuje se této problematice v kontextu RS. Podíl pacientů v ReMuS léčených vysoce účinnou chorobu modifikující terapií (HE-DMT) se zvýšil v letech 2013 až 2021 z 16,2 % na 37,1 % a podíl terapeuticky-naivních pacientů zahajujících HE-DMT z 2,1 % na 18,5 %. Co se infekce covid-19 týče, na základě dat 958 pacientů s RS a anamnézou covidu-19 jsme určili, že vyšší body mass index, vyšší věk, recentní léčba vysokými dávkami glukokortikoidů a anti-CD20 terapie jsou nezávislými proměnnými asociovanými s pneumonií. Dále jsme analyzovali 1661 očkovaných pacientů s RS bez anamnézy covidu-19 a 495 neočkovaných pacientů s RS a anamnézou covidu-19. Pozorovali jsme mírné zvýšení podílu pacientů s alespoň jedním relapsem (-180 až -90 dnů: 3,9 %; -90 až 0 dnů: 3,8 % oproti 0 až +90 dnů: 5,3 %) po očkování i po infekci covid-19. Pacienti, kteří prodělali relaps po očkování či infekci, byli v průměru statisticky signifikantně mladší. Nakonec jsme analyzovali magneticko-rezonanční data 181 klinicky stabilních pacientů a prokázali úbytek objemu mozkových struktur po covidu-19 ve srovnání s předcházejícím a následujícím obdobím, a to zejména u pacientů starších.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, chorobu modifikující terapie, reálná klinická praxe, registry, epidemiologie, covid-19, vakcinace, magnetická rezonance

## **Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disease that, without treatment, leads over years to decades to severe disability in most patients. We cannot cure the disease, but there is growing evidence that early initiation of anti-inflammatory therapy and management of associated comorbidities has a major impact on its course. Patient registries have an irreplaceable contribution to evaluating factors influencing the MS course and the monitoring of therapeutic agents in real clinical practice.

First, this thesis evaluated therapy management trends between 2013 and 2021 based on data from the Czech National MS Registry (ReMuS). Subsequently, the paper responds to the onset of the covid-19 pandemic through registry data and addresses this issue in the context of MS. The proportion of patients in ReMuS treated with high-efficacy disease-modifying therapies (HE-DMT) increased from 16.2% to 37.1% between 2013 and 2021, and the proportion of treatment-naive patients initiating HE-DMT increased from 2.1% to 18.5%. Regarding covid-19 infection, we determined that higher body mass index, older age, recent high-dose glucocorticoid treatment, and anti-CD20 therapy were independent variables associated with pneumonia based on data from 958 MS patients with a history of covid-19. Further, we analyzed 1661 vaccinated MS patients without a history of covid-19 and 495 unvaccinated MS patients with a history of covid-19. We observed a slight increase in the proportion of patients with at least one relapse (-180 to -90 days: 3.9%; -90 to 0 days: 3.8% versus 0 to +90 days: 5.3%) after vaccination and covid-19 infection. Patients who experienced a relapse after vaccination or infection were on average statistically significantly younger. Finally, we analyzed magnetic resonance imaging data from 181 clinically stable patients and demonstrated a decrease in brain volume after covid-19 compared with the previous and subsequent periods, especially in older patients.

**Keywords:** multiple sclerosis, disease-modifying therapy, real-world practice, registries, epidemiology, covid-19, vaccination, magnetic resonance imaging

## Seznam zkratek

3D – třídimenzionální

9HPT – devítikolíkový test

ACE2 – angiotenzin konvertující enzym 2

APC – antigen prezentující buňky

ARDS – syndromu akutní dechové tísně

ARR – roční výskyt relapsů

AV – atrioventrikulární

B – nestandardizovaný beta koeficient z lineárního smíšeného modelu

CI – konfidenční interval

CIS – klinicky izolovaný syndrom

CNS – centrální nervový systém

COViMS – severoamerický registr pacientů s roztroušenou sklerózou a covidem-19

Covisep – francouzský registr pacientů s roztroušenou sklerózou a covidem-19

ČR – Česká republika

DIT – diseminace v čase

DIS – diseminace v prostoru

DMT – chorobu modifikující terapie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EBV – virus Epsteinova a Barrova

ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

EDSS – Kurzkeho stupnice postižení

FLAIR – inverzní zobrazení s potlačením signálu tekutiny

GCIP – vnitřní plexiformní gangliová vrstva

HEB – hematoencefalická bariéra

HE-DMT – vysoce účinná chorobu modifikující terapie

HFOT – oxygenoterapie s vysokým průtokem kyslíku

IFN – interferon

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

IL – interleukin

i.m. – intramuskulárně

IQR – mezikvartilové rozpětí  
i.v. – intravenózně  
JCV – virus Johna Cunninghama  
MPRAGE – magnetization-prepared acquisition gradient echo  
MR – magnetická rezonance  
MUCCA – průměrná plocha průřezu horní části krční míchy  
Musc-19 – italský registr pacientů s roztroušenou sklerózou a covidem-19  
NEDA-4 – No Evidence of Disease Activity 4  
NfL – lehké řetězce neurofilament  
Nrf2 – jaderný faktor 2 odvozený od erytroidů  
NMOSD – neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra  
NS – nesignifikantní  
NÚ – nežádoucí účinek  
OR – poměr šancí  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi/inspirační koncentrace kyslíku  
PCR – polymerázová řetězová reakce  
PD – proton vážená sekvence  
P-DMT – základní chorobu modifikující terapie  
P-DMT 1R – zahájili základní chorobu modifikující terapii po prvním relapsu  
P-DMT 2+R – zahájili základní chorobu modifikující terapii po více než jednom relapsu  
p.o. – perorálně  
PPR – podíl pacientů s alespoň jedním relapsem  
PPRS – primárně progresivní roztroušená skleróza  
ReMuS – český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou  
RRRS – relaps-remitentní roztroušená skleróza  
RNA – ribonukleová kyselina  
RNFL – vrstva nervových vláken sítnice  
RS – roztroušená skleróza  
S – spike  
S1P – receptor pro sfingosin fosfát  
s.c. – subkutánně  
SD – směrodatná odchylka  
SDMT – Symbol Digit Modalities Test



SE – směrodatná chyba

SEL – chronická aktivní léze

sGFAP – sérový gliální fibrilární kyselý protein

SpO2 – saturace krve kyslíkem

SPRS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza

STIR – short tau inversion recovery sekvence

T25FW – Timed 25 Foot Walk Test

TNF – faktor nádorové nekrózy

VLA-4 – very late antigen 4

WHO – Světová zdravotnická organizace

# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	13
1.1. Rizikové faktory rozvoje RS.....	15
1.1.1. Enviromentální a epigenetické faktory.....	15
1.1.2. Dědičnost RS .....	16
1.2. Imunopatogeneze: RS jako kontinuum.....	17
1.3. Diagnostika a klinické fenotypy .....	19
1.4. Markery pro sledování RS .....	21
1.4.1. Klinické sledování .....	21
1.4.2. Magnetická rezonance .....	21
1.4.3. Další paraklinické markery.....	23
1.5. Terapie RS .....	24
1.6. Registr ReMuS.....	30
1.6.1. Historie a mezinárodní spolupráce .....	30
1.6.2. Sběr dat.....	30
1.6.3. Právní a etické souvislosti .....	32
1.7. RS, komorbidity a covid-19.....	33
1.7.1. Koronavirus SARS-CoV-2.....	33
1.7.2. Neurologický obraz covidu-19 .....	35
1.7.3. Covid-19 u pacientů s RS .....	36
1.7.4. Očkovat či neočkovat, to je oč tu běží.....	36
<b>2. Cíle práce a hypotézy</b> .....	38
2.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021 .....	38
2.2. RS a covid-19.....	38
2.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS.....	38
2.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19....	39
2.2.3. Vliv covidu-19 na MR.....	40

<b>3. Metodika</b> .....	41
3.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021 .....	41
3.1.1. Studijní soubor.....	41
3.1.2. Stratifikace.....	41
3.1.3. Statistická analýza .....	41
3.2. RS a covid-19.....	42
3.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS.....	42
3.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19....	44
3.2.3. Vliv covidu-19 na MR.....	46
<b>4. Výsledky</b> .....	48
4.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021 .....	48
4.1.1. Všichni pacienti sledovaní v rámci registru ReMuS .....	48
4.1.2. Terapeuticky naivní pacienti zahajující DMT .....	50
4.2. RS a covid-19.....	55
4.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS.....	55
4.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19....	62
4.2.3. Vliv covidu-19 na MR.....	73
<b>5. Diskuze</b> .....	77
5.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021 .....	77
5.2. RS a covid-19.....	79
5.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS.....	79
5.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19....	82
5.2.3. Vliv covidu-19 na MR.....	85
<b>6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz</b> .....	87
6.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021 .....	87
6.2. RS a covid-19.....	87
6.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS.....	87

6.2.2.	Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19....	88
6.2.3.	Vliv covidu-19 na MR.....	89
<b>7.</b>	<b>Souhrny</b> .....	<b>90</b>
7.1.	Souhrn a klinický význam .....	90
7.2.	Summary and clinical implications.....	91
<b>8.</b>	<b>Seznam literatury</b> .....	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>Seznam publikací</b> .....	<b>113</b>
9.1.	Seznam publikací, které jsou podkladem disertační práce .....	113
9.2.	Seznam publikací, které souvisí s tématem disertační práce .....	114

# 1. Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které bez léčby vede u většiny pacientů v průběhu let až dekád k závažné invaliditě. Ženy jsou postiženy 2–3krát častěji než muži. Typický začátek nemoci je mezi 20.–40. rokem života, tedy v produktivním věku (Šťastná & Horáková, 2021). RS má proto významný dopad nejen na samotné nemocné a jejich okolí, ale i na celou společnost a ekonomiku (Kobelt et al., 2017). Prevalence nemoci navíc celosvětově stoupá. Dle dat z roku 2020 žije s diagnózou RS přibližně 2,8 milionů lidí, což je o 30 % více než v roce 2013 (Walton et al., 2020). V České republice se počet pacientů odhaduje na přibližně 22–25 000.

Nemoc má variabilní průběh, proč tomu tak je, zatím nebylo zcela uspokojivě objasněno. Máme ale už dostatek důkazů o tom, že mezi faktory, které pozitivně ovlivňují průběh nemoci, patří časná protizánětlivá léčba (Cerqueira et al., 2018; Kavaliunas et al., 2017) a ovlivnění dalších komorbidit (Correale et al., 2006; Magyari & Sorensen, 2020; Marrie et al., 2010, 2011, 2016). Terapeutické možnosti se také od 90. let minulého století výrazně rozšiřují. V současnosti máme k dispozici více než 15 chorobu modifikujících terapií (DMT) s různými mechanismy účinku a odlišnými bezpečnostními profily (Šťastná et al., 2023). Vzhledem k výrazné heterogenitě průběhu RS (interindividuálně i v čase) a faktorům, které v reálné klinické praxi nemoc ovlivňují, je ale vhodný výběr a volba pořadí terapeutických intervencí nadále obtížným úkolem. Klinické studie jsou zpravidla designovány k vyhodnocení vlivu a bezpečnosti terapie v relativně krátkodobém měřítku a v terénu kontrolovaných standardizovaných podmínek (zejména absence starších pacientů či pacientů s komorbiditami). Pro vyhodnocení faktorů ovlivňujících průběh nemoci a stanovení bezpečnostního profilu a efektu terapie v dlouhodobém měřítku v reálné klinické praxi zatížené řadou dalších činitelů jsou proto zásadní patientské registry. Navíc by bez jejich dat nebyly možné ani socioekonomické studie klíčové pro jednání o úhradě léčiv. V neposlední řadě pak tkví přínos patientských registrů i ve vyhodnocení reálného využití terapeutických prostředků a reflexe doporučených postupů.

Přínos patientských registrů a zavedené infrastruktury schopné dynamicky reagovat a získat v krátkém čase kvalitní data z reálné klinické praxe se projevila i během pandemie covidu-19. Když se objevil v čínském Wu-chanu virus SARS-CoV-2, jen málokdo se odvážil hádat, jaký průběh bude mít u pacientů s RS a jaký vliv bude mít na průběh této nové infekce imunomodulační terapie. Data z registrů však první odpovědi přinesla již záhy a

umožnila tak učinit rychlá opatření pro minimalizaci následků i prevenci u rizikových skupin pacientů (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; M. Sormani et al., 2021; Stastna et al., 2021). S příchodem zásadního preventivního opatření – vakcinace – následně zprostředkovala i vyhodnocení bezpečnostního profilu u specifické populace pacientů s RS, která nebyla do originálních studií zařazena (Stastna et al., 2022).

## 1.1. Rizikové faktory rozvoje RS

Ačkoliv nebyla multifaktoriální etiologie RS zatím zcela uspokojivě rozklíčována, řada faktorů podílejících se na jejím rozvoji je již známá. Na etiologii se podílí geny susceptibility v kombinaci s enviromentálními faktory, zejména virem Epstein a Barrové (EBV), slunečním zářením, kuřáckým návykem a hypovitaminózou D. Mezi další faktory, které jsou podezřelé ze souvislosti s RS, patří složení střevního mikrobiomu, vyšší příjem alkoholu, obezita v dětském věku či různá infekční agens (Cree et al., 2022; McKay et al., 2015). V neposlední řadě je třeba zmínit i vyšší riziko rozvoje RS u žen a vyšší riziko progresu u mužů. Viníkem jsou pravděpodobně jednak odlišnosti v genové expresi, jednak vliv pohlavních hormonů (Voskuhl, 2020).

### 1.1.1. Enviromentální a epigenetické faktory

Význam enviromentálních faktorů podtrhují četné migrační studie. U dospělých migrantů ze zemí s nižším rizikem rozvoje RS k nárůstu rizik po přesídlení do vysoce rizikových zemí nedochází, u dětí migrantů narozených v rizikových zemích je ale nárůst již patrný (Dobson & Giovannoni, 2019). Je pravděpodobné, že rizikovým faktorům (ať už enviromentálním nebo epigenetickým) rozvoje RS jsme vystaveni již intrauterinně. Naznačuje to efekt měsíce narození a vyšší shoda stran výskytu RS u dvojvaječných dvojčat ve srovnání se sourozenci (Ramagopalan et al., 2010).

Jedním z nejvýznamnějších enviromentálních faktorů rozvoje RS je kontakt s virem EBV. Infekční mononukleóza v anamnéze riziko RS až zdvojnásobuje (Handel et al., 2010; Loosen et al., 2022). Z rozsáhlé studie využívající data 10 milionů amerických armádních rekrutů pak vyplývá 32krát vyšší riziko rozvoje RS u osob se serologicky prokázaným kontaktem s EBV. Možná se tak otevírají dveře k prevenci RS (Bjornevik et al., 2022). Na druhou stranu, EBV je v naší populaci vysoce prevalentní (až 99 %), což svědčí o tom, že ke vzniku RS je nutná přítomnost dalších rizikových faktorů (Alfredsson & Olsson, 2019).

Patří mezi ně bezesporu i kouření (zřejmě jako epigenetický faktor). Některé studie uvádí zvýšení rizika RS u kuřáků až o 50 % (Palacios et al., 2011). Velmi zajímavá je i švédská studie zkoumající data více než devíti tisíc pacientů s RS a stejného počtu věkově vázaných kontrol bez RS. Autoři studie vypočítali tzv. populační atributivní frakci (populační proporce nemoci, která souvisí s kouřením). Její hodnota byla 13 %, což znamená, že zabránilo-li by se vlivu kouření, těchto 13 % pacientů by RS nemuselo trpět (Manouchehrinia et al., 2022). Kuřácký návyk zvyšuje nejen pravděpodobnost vzniku RS, ale má vliv i na progresi

neurologického deficitu, který může být až o 40 % rychlejší než u nekuřáků. Mechanismus tohoto jevu je nejčastěji vysvětlován zvýšenou propustností malých cév vyúsťující ve snadnější prostupnost lymfocytů do CNS a negativním působením NO na oligodendroglie (Arneth, 2020; Hernán et al., 2005; Rosso & Chitnis, 2020).

Dalším již déle známým faktem je pozorování nelineárního vzestupu prevalence RS se zeměpisnou šířkou, respektive se vzdáleností od rovníku. Tento gradient silně koreluje s mírou expozice UVB stimulujícímu kožní produkci vitamínu D (Dobson & Giovannoni, 2019; Sintzel et al., 2018). Nižší míra expozice UVB v mírném pásmu a nízké hladiny vitamínu D jsou také rizikovým faktorem progresu a tíže nemoci (Vitkova et al., 2022; Wesnes et al., 2021).

Velkým tématem je v posledních letech vztah RS a střevní mikroflóry. U pacientů s RS byla prokázána ve srovnání se zdravými kontrolami nižší diverzita mikrobiomu. Chybějí zejména druhy produkující butyrát a propionát (např. některé druhy klostridií) podporující remyelinizaci CNS, a hlavně pak vývoj T-regulačních lymfocytů. V lamina propria mucosae, Peyerových plátech a mesenterických lymfatických uzlinách se tak snižuje množství protizánětlivých T-regulačních lymfocytů, a naopak se zvyšuje množství prozánětlivých T-lymfocytů. Změněný mikrobiom a následná deplece produkce klíčových mastných kyselin ve střevě jsou proto pravděpodobně přinejmenším částečně spojeny se snížením práhu pro rozvoj a exacerbaci RS. Podíl na asociaci změny složení střevního mikrobiomu a RS mají pravděpodobně i další faktory – molekulární mimikry (prokázané zatím na myším modelu), větší vazba střevního IgA na některé typy bakterií či vliv oxidativního stresu.

Důležitá je i otázka souvislosti střevního mikrobiomu s progresí nemoci. V roce 2020 byla publikována práce analyzující střevní mikrobiom pacientů s RS pomocí metagenomického sekvenování. Byly při ní pozorovány zajímavé rozdíly mezi relaps-remitentní RS (RRRS) a sekundárně progresivní RS (SPRS), což je v souladu s hypotézou, že přechod do SPRS může být částečně způsoben změnami střevního mikrobiomu. Výzkum střevního mikrobiomu u pacientů se SPRS je však teprve na začátku (Preiningerova et al., 2022; Takewaki & Yamamura, 2021).

### ***1.1.2. Dědičnost RS***

Podle výsledků studií monozygotních dvojčat jsou genetické faktory zodpovědné za 30 % rizika vzniku nemoci (Dyment et al., 1997). Tomu odpovídá i fakt, že přibližně každý osmý pacient s RS má v rodinné anamnéze dalšího nemocného (Harirchian et al., 2018).



Celogenomové asociační studie identifikovaly více než 150 jednonukleotidových polymorfismů spojených s náchylností k RS. Většina z nich je lokalizovaná na 6. chromozomu spolu s geny pro funkce imunitního systému a poměr šancí (OR) asociovaný s většinou z nich je malý (1,1–1,2) (Beecham et al., 2013; Dobson & Giovannoni, 2019). U nosičů haplotypu HLA-DRB5\*0101-DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602 bylo prokázáno trojnásobně zvýšené riziko rozvoje onemocnění, u homozygotů dokonce šestinásobné (Jersild et al., 1972; Lincoln et al., 2005; Prat et al., 2005; Schmidt et al., 2007).

Asociační studie se v posledních letech zabývaly i genetickými rozdíly mezi relabující a progresivní RS. Ukázalo se, že kromě již známých alel asociovaných s RS jsou u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) častěji zastoupené navíc ještě genetické varianty asociované obecně s dalšími neurodegenerativními chorobami (Jia et al., 2018).

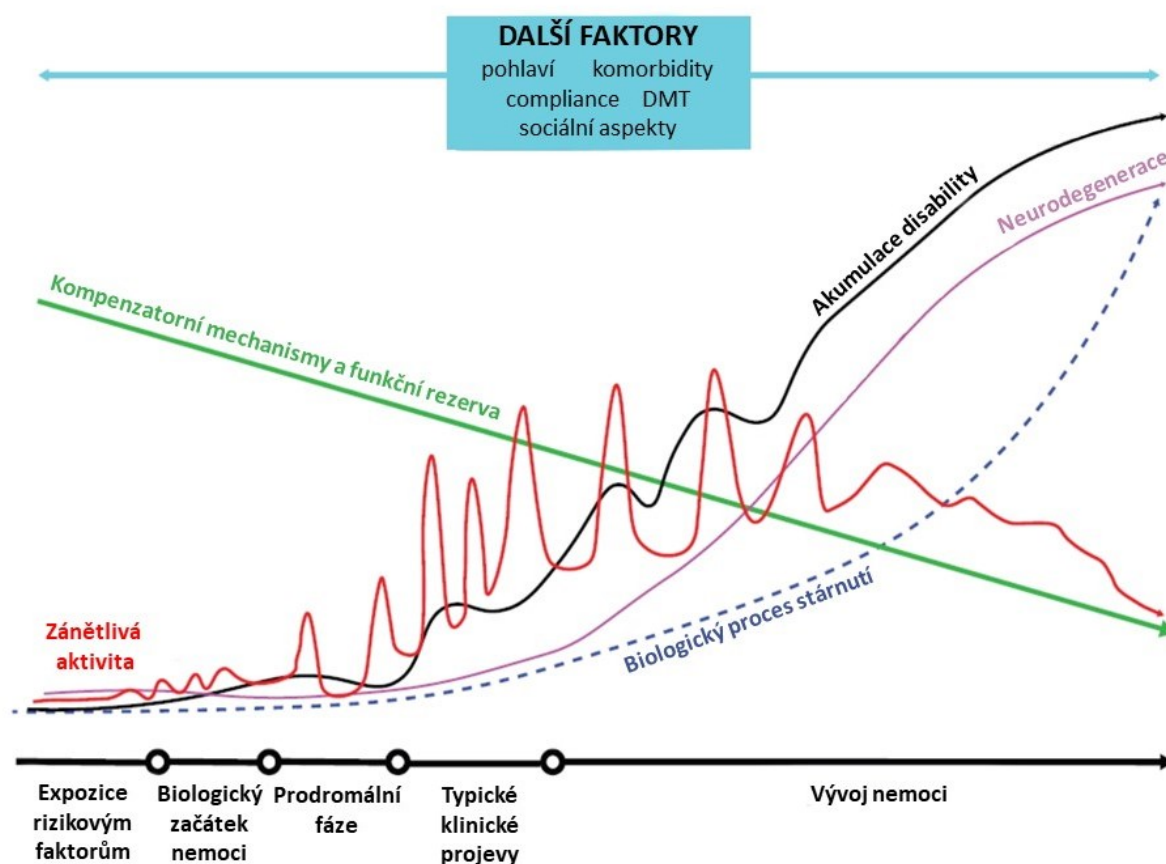
## 1.2. Imunopatogeneze: RS jako kontinuum

Poznatků o imunopatogenezi RS stále přibývá a pohled na tuto problematiku se v posledních letech dramaticky mění. RS se začíná vyvíjet již v preklinické fázi. Zvýšení sérové koncentrace lehkých řetězců neurofilament (NfL) klinickou manifestací RS předchází v průměru šest let (Bjornevik et al., 2020). Dle v současnosti nejvíce uznávaného dogmatu („outside-in“) je RS považována za onemocnění primárně začínající periferní aktivací autoimunitního procesu, který se následně přesouvá do CNS. Důležitá je přitom vzájemná interakce mezi infiltrujícími (T i B lymfocyty) a rezidentními buňkami CNS (zejména mikroglie a astrocyty). Za klíčové faktory zodpovědné za tkáňové poškození jsou považovány B-lymfocyty, které formují již od počátku na mozkových plenách a v okolí zánětlivých lézí ektopické lymfoidní folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu a ovlivnění dalších složek imunitního systému, sekrece solubilních neurotoxických faktorů, prozánětlivých cytokinů a produkce autoprotilátů (Cree et al., 2022).

Pronikání buněk imunitního systému (T a B lymfocytů) do CNS je dominantním procesem zejména v prvních letech nemoci, kdy je hematoencefalická bariéra (HEB) ještě otevřená. Na magnetické rezonanci se tato aktivita projevuje vznikem nových hypertenzních lézí, které několik týdnů vycytávají gadolinium (jako projev porušené HEB). V pozdějších letech, především u progresivní RS, se HEB zavírá, to však neznamená, že zánět vymizel. Patologické studie prokázaly přítomnost zánětu a demyelinizace i v terminálních fázích RS. Rozsáhlá práce analyzující post-mortem 182 pacientů (s průměrným trváním nemoci 29 let) zjistila přítomnost aktivní nebo chronické aktivní („doutnající“/SEL) léze u 78 % z nich.

Míra výskytu aktivních nebo chronických aktivních lézí byla srovnatelná u pacientů primárně i sekundárně progresivních (Luchetti et al., 2018). Zánět doutnající za uzavřenou HEB je typicky lokalizovaný na okrajích již existujících ložisek a je zprostředkovaný zejména aktivovanou mikroglíí. Na magnetické rezonanci (MR) nacházíme SEL a postupující atrofii (Giovannoni et al., 2022; Macaron & Ontaneda, 2019).

Cílem zánětu jsou primárně myelinové obaly nervových vláken, při jejichž rozpadu dochází k rozvoji akutní neurologické symptomatologie. Podkladem trvalého poškození i progresu nezávislé na relapsech je ale ztráta nervových vláken. Je přítomna vedle zánětlivé složky již od počátku nemoci (u všech forem RS) a postupně začíná dominovat. Připisuje se (1) zánětu a akumulaci lézí s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, (2) mitochondriálnímu poškození a oxidativnímu stresu, (3) akumulaci železa v myelinových obalech a oligodendrocytech, (4) ektopickým lymfoidním folikulům a (5) věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (obr. 1) (Macaron & Ontaneda, 2019).



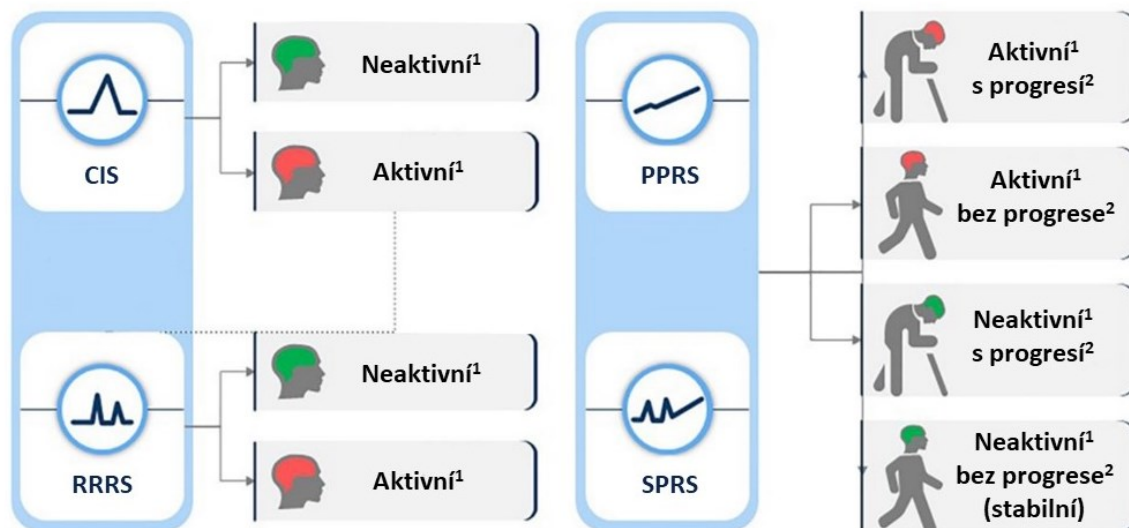
**Obr. 1: Faktory ovlivňující progresi RS v čase.** Převzato z (Šťastná, Menkyová, et al., 2023).

*DMT – chorobu modifikující terapie*

### 1.3. Diagnostika a klinické fenotypy

RS se tradičně od roku 1996 dělila na čtyři základní fenotypy: (1) nejčastější relaps-remitentní formu (80–85 % v prvních letech nemoci), (2) sekundárně progresivní formu, do které při přirozeném průběhu vyústí po deseti letech 50 % a po 25 letech 90 % RRRS, (3) primárně progresivní formu s pozvolným nárůstem disability již od začátku nemoci (10–15 %) a (4) progredující-relabující formu (3 %) (Lublin & Reingold, 1996; Thompson et al., 2022). Rozvíjející se poznatky o imunopatogenezi RS však čím dál tím více vedou k chápání RS jako kontinua s individuálně variabilním zastoupením zánětlivého procesu a neurodegenerace již od počátku nemoci. Dělení RS na základní fenotypy je tak do značné míry arteficiální a je využíváno zejména z praktických důvodů (indikační a úhradová kritéria, studie apod.). Nejnovější klasifikace z roku 2013 vývoj chápání RS částečně

zohledňuje. Rozděluje fenotypy RS na relabující a progresivní a oba pak na aktivní nebo neaktivní (dle MR či přítomnosti relapsů) (obr. 2) (Lublin et al., 2014).



**Obr. 2: Fenotypy RS na základě kritérií z roku 2013.** Převzato z (Šťastná et al., 2023).

*CIS – klinicky izolovaný syndrom, RRRS – relaps-remitentní roztroušená skleróza, PPRS – primárně progresivní roztroušená skleróza, SPRS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza, 1 – aktivita je definována klinickým relapsem a/nebo MR aktivitou (gadolinium enhancující T1 nebo nová/zvětšená T2 léze; MR alespoň jednou ročně), 2 – progresí je hodnocena pomocí klinického vyšetření alespoň jednou za rok*

Stejně jako klasifikace fenotypů se s postupem času měnila i diagnostická kritéria, a to zejména s ohledem na vývoj MR mozku a míchy a vyšetření mozkomíšního moku. V současnosti uznávaná McDonaldova kritéria jsou z roku 2017 a pro diagnózu definitivní RS vyžadují stejně jako jejich předchůdce průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS) a v čase (DIT) a vyloučení jiných diagnóz (radiologických i klinických „RS mimics“), zejména onemocnění ze spektra neuromyelitis optica a jiných zánětlivých onemocnění CNS. Oproti předchozím variantám přinášejí tato kritéria zásadní změnu, která umožní stanovit diagnózu definitivní RS již relativně časně. Nejen klinický a radiologický průkaz, ale i pozitivita oligoklonálních pásem (OCB) v mozkomíšním moku je totiž akceptována jako splnění podmínky DIT.

Diagnózu primárně progresivní RS lze na základě těchto kritérií stanovit jen retrospektivně. Je pro ni třeba jednoletá historie postupné progresí nezávislé na relapsech a splnění dvou z následujících kritérií: (1) alespoň jedna léze na T2 vážené MR v alespoň

jedné oblasti typické pro RS (periventrikulárně, kortikálně, juxtakortikálně nebo infratentoriálně), (2) alespoň dvě míšní léze na T2 vážené MR, (3) pozitivita oligoklonálních pásů v likvoru (Thompson, Baranzini, et al., 2018; Wildner et al., 2020).

#### **1.4. Markery pro sledování RS**

Nejen pro správnou diagnostiku, ale i stanovení prognózy a vhodné terapie RS jsou důležité klinické a paraklinické markery a sledování jejich vývoje v čase.

##### ***1.4.1. Klinické sledování***

Klíčovou rolí při sledování průběhu RS hrají anamnestické informace. Důležité je pečlivě vyhodnocovat změny v provádění aktivit běžného života a vývoj fyzických i kognitivních kapacit. Významnou rolí má i klinické vyšetření. Při posuzování disability se již dlouhá léta používá Kurtzkeho stupnice postižení (EDSS – Expanded Disability Status Scale) založená na standardním neurologickém vyšetření sedmi funkčních podsystémů (zrakový, kmenový, pyramidový, mozečkový, senzitivní, mentální, sfinktery) a zhodnocení aktuální mobility a soběstačnosti (Ramanujam et al., 2021). Vzhledem k tomu, že škála EDSS má řadu nedostatků, je vhodné ji doplnit dalšími kvantitativními diagnostickými metodami. Ke screeningovému vyšetření kognice, kterou EDSS hodnotí jen okrajově, je nejvhodnější použít Symbol Digit Modalities Test (SDMT) hodnotící nejčastěji postiženou doménu u RS – rychlost zpracování informací (Benedict et al., 2017). Škála EDSS je také často doplňována vyšetřením Timed 25 Foot Walk Test (T25FW) hodnotícím rychlost chůze (Kalinowski et al., 2022). Pro hodnocení jemné motoriky je nejvíce využíván tzv. devítikolíkový test (9HPT). Během něj je pro vyhodnocení jemné motoriky měřeno přesouvání 9 kolíků z misky do připravených jamek a následné navrácení do misky (Feys et al., 2017).

##### ***1.4.2. Magnetická rezonance***

Co se paraklinických markerů týče, zlatým standardem pro diagnostiku i sledování pacientů s RS je magnetická rezonance, která je i součástí revidovaných McDonaldových kritérií z roku 2017 (Thompson, Banwell, et al., 2018). Probíhat by měla ideálně na 3T skeneru, po stanovení diagnózy každých tři až šest měsíců, poté alespoň jedenkrát ročně (Wattjes et al., 2021). Díky výkonnějším přístrojům a novým sekvencím je MR mozku a míchy schopná čím dál tím více vysvětlit tichou progresi během klinicky němých fází

onemocnění a dává tak průběh onemocnění do nové perspektivy. Při vyšetření mozku se doporučuje použití axiální T2 vážených sekvencí (spin-echo), axiálních a sagitálních T2 vážených inverzních zobrazení s potlačením signálu tekutiny (FLAIR) a T1 vážených obrazů, přičemž klíčovou technikou při monitorování průběhu RS je 3D FLAIR. Gadoliniová kontrastní látka se vzhledem k poznatkům o ukládání ve strukturách CNS využívá zejména při diagnostice a pro běžnou monitoraci se nedoporučuje (Geraldés et al., 2018). Ložiska jsou typicky lokalizována juxtakortikálně, intrakortikálně, periventrikulárně a infratentoriálně. Kmenová ložiska jsou umístěna zejména periferně. Ložiska bývají oválná, relativně ostře ohraničena a v případě charakteristických ložisek kolmých na mozkové komory hovoříme o tzv. Dawsonových prstech. Kromě MR mozku je důležitou součástí diagnostiky i sledování vývoje nemoci také MR míchy. Protokol pro vyšetření míchy by měl zahrnovat nejméně dvě z těchto tří sagitálních sekvencí: T2 váženou (spin-echo) sekvenci, proton-váženou (PD) sekvenci nebo short tau inversion recovery sekvenci (STIR). Pro přesnější zhodnocení rozsahu a topografie ložisek je s výhodou doplnění T2 axiální sekvence. Míšní ložiska jsou nejčastěji lokalizována v oblasti krční míchy, typicky nepřesahují dva míšní segmenty a charakteristicky jsou klínovitá a v periférii – v zadních a postranních provazcích (Wattjes et al., 2021; Weier et al., 2012).

Předmětem výzkumu je také využití hodnocení celkové atrofie, atrofie šedé hmoty i detailnější volumetrické techniky, např. měření objemu thalamu, hippokampu nebo míšní atrofie, nepřímo odrážející neurodegeneraci a progresi onemocnění (Andělová et al., 2021; Andelova et al., 2022; Oh et al., 2019; Ontaneda et al., 2015). Průměrný roční úbytek objemu mozku u zdravých jedinců ve věku 20–30 let se dle dostupné literatury pohybuje kolem 0,05 %, ve věku 60–70 let se tato hodnota zvyšuje až na 0,30 %. Za patologický cut-off u pacientů s RS se považuje úbytek o 0,40 % (De Stefano et al., 2016). Většina dosavadních poznatků však zatím vypovídá o efektech na skupinové úrovni a predikce na úrovni individuálního pacienta zatím není možná, přestože se objevují první pokusy o stanovení individuálního cut-off na podkladě odchylky od předpokládaného objemu mozku (M. P. Sormani et al., 2017). Pro sledování tiché progresie na MR se pak začíná uplatňovat detekce tzv. pomalu progredujících („doutnajících“) ložisek (SEL – slowly evolving/expanding lesions). Tato ložiska jsou v MR obraze nejčastěji definována jako léze s hyposignálním ohraničením v susceptibilitně váženém zobrazení (SWI) (Elliott et al., 2019). V rámci výzkumu jsou využívány i další MR techniky umožňující specifitěji popsat rozsah a typ poškození tkání (např. posoudit de- a remyelizaci, integritu axonů, obsah železa

apod.) – magnetizační transfer, difúzně vážené zobrazení, T1 a T2 relaxometrie, kvantitativní mapování susceptibility, perfúzní MR zobrazování a MR spektroskopie. Jejich hlavním nedostatkem je technická a časová náročnost (Granziera et al., 2021).

MR je také součástí moderního konceptu NEDA (No Evidence Of Disease Activity), konceptu, který si v terapii RS klade za cíl nejenom vymizení klinické aktivity (relapsů a progresu neurologického deficitu), ale právě i rezonančních nálezů vypovídajících mnohdy o subklinické progresi. V původním konceptu NEDA-3 se jednalo pouze o nepřítomnost aktivních lézí sytících se kontrastní látkou a nových nebo zvětšujících se T2 lézí (Havrdova et al., 2009). S rozšířením MR volumetrie a nových terapeutických metod začíná být široce akceptován i koncept No Evidence of Disease Activity 4 (NEDA-4), který navíc zohledňuje i sledování atrofie (obr. 3) (Pandit, 2019).



**Obr. 3: Schéma definice No Evidence of Disease Activity 4.** Převzato z (Šťastná et al., 2022).

*NEDA-4 – No Evidence of Disease Activity 4, MR – magnetická rezonance*

#### **1.4.3. Další paraklinické markery**

Dalším zobrazovacím vyšetřením s potenciálem pro monitoraci aktivity i progresu RS je optická koherenční tomografie (OCT) umožňující detailní zobrazení struktury sítnice. Patologické změny na sítnici u RS zahrnují jak následky zánětu očního nervu, tak i odraz difúzních neurodegenerativních změn (Matušková et al., 2016). Metoda OCT umožňuje

relativně rychlé a dobře reprodukovatelné měření tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL), vnitřní plexiformní gangliové vrstvy (GCIP – vnitřní plexiformní gangliová vrstva) a makulárního objemu. Tyto hodnoty korelují s mírou atrofie šedé hmoty i celého mozku a mohou tak sloužit jako měřítko axonální ztráty (Saidha et al., 2015).

Velkému výzkumnému zájmu se těší i sérové biomarkery, zejména hladina NfL. Sérové hladiny NfL korelují s hladinami v mozkomíšním moku, jejich stanovení v séru je však mnohem méně invazivní (Novakova et al., 2017). Své uplatnění tento biomarker nalezne s větší pravděpodobností v hodnocení aktivity onemocnění (bez ohledu na fenotyp), se kterou koreluje spíše než s jeho progresí (Martin et al., 2019). V hodnocení progresu by tak svoje uplatnění mohl nalézt další sérový biomarker – gliální fibrilární kyselý protein (sGFAP). Ten dle prvních výsledků koreluje s objemem, respektive atrofií bílé i šedé hmoty a progresivním fenotypem (Ayrygnac et al., 2020; Sun et al., 2021).

## 1.5. Terapie RS

Začátky účinné léčby RS lze datovat do 60. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kortikoidy vedou k rychlejší úpravě stavu při akutních atakách. K přijetí konceptu dlouhodobé imunomodulační léčby však bylo zapotřebí ještě dalších 30 let. Zlom nastal v roce 1993, kdy se na trh dostal první DMT – interferon beta. Od té doby se léčebná paleta stále rozšiřuje. V současnosti máme k dispozici více než patnáct DMT s různými mechanismy účinku (tab. 1, 2; obr. 4).

DMT můžeme rozdělit na základě jejich účinnosti doložené v klinických studiích na léky základní (P-DMT – platform disease-modifying therapy; tab. 1) a léky vysoce účinné (HE-DMT – high efficacy disease-modifying therapy; tab. 2). Je však třeba mít vždy na paměti, že je toto dělení do určité míry umělé. Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku může konkrétnímu pacientovi posloužit lék zařazený do základní terapie lépe než lék označený jako HE-DMT. Jednoznačně však platí, že čím dříve je léčba zahájena, tím větší je její efekt a tím menší je míra postižení v čase (Cerqueira et al., 2018; Kavalinas et al., 2017).



**Tab. 1: Základní chorobu modifikující léky schválené pro léčbu roztroušené sklerózy v České republice. Převzato z (Šťastná et al., 2023).**

Účinná látka (název přípravku)	Mechanismus účinku	Frekvence a způsob podání	Typické nežádoucí účinky
<b>Interferon beta 1a</b> (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44)	Potlačuje expresi prozánětlivých a podporuje expresi protizánětlivých cytokinů, inhibuje proliferaci a snižuje vstup zánětlivých buněk do CNS.	1x týdně i.m. 1x á 2 týdny s.c. 3x týdně s.c.	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce
<b>Interferon beta 1b</b> (Betaferon, Extavia)		Obden s.c.	
<b>Glatiramer acetát</b> (Copaxone)	Působí přesmyk od prozánětlivých k regulačním T-lymfocytům, inhibuje APC kompetici s myelinovým antigenem.	1x denně s.c. 3x týdně s.c. (dle dávky)	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce
<b>Teriflunomid</b> (Aubagio)	Redukuje proliferaci aktivovaných T- a B-lymfocytů blokováním mitochondriálního dýchání prostřednictvím inhibice dihydroorotát dehydrogenázy.	1x denně p.o.	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie
<b>Dimethyl fumarát</b> (Tecfidera)	Posiluje antioxidační schopnost buněk stimulací transkripčního faktoru Nrf2, indukuje tvorbu protizánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10 a snižuje hladinu TNF alfa.	2x denně p.o.	Zarudnutí kůže, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie

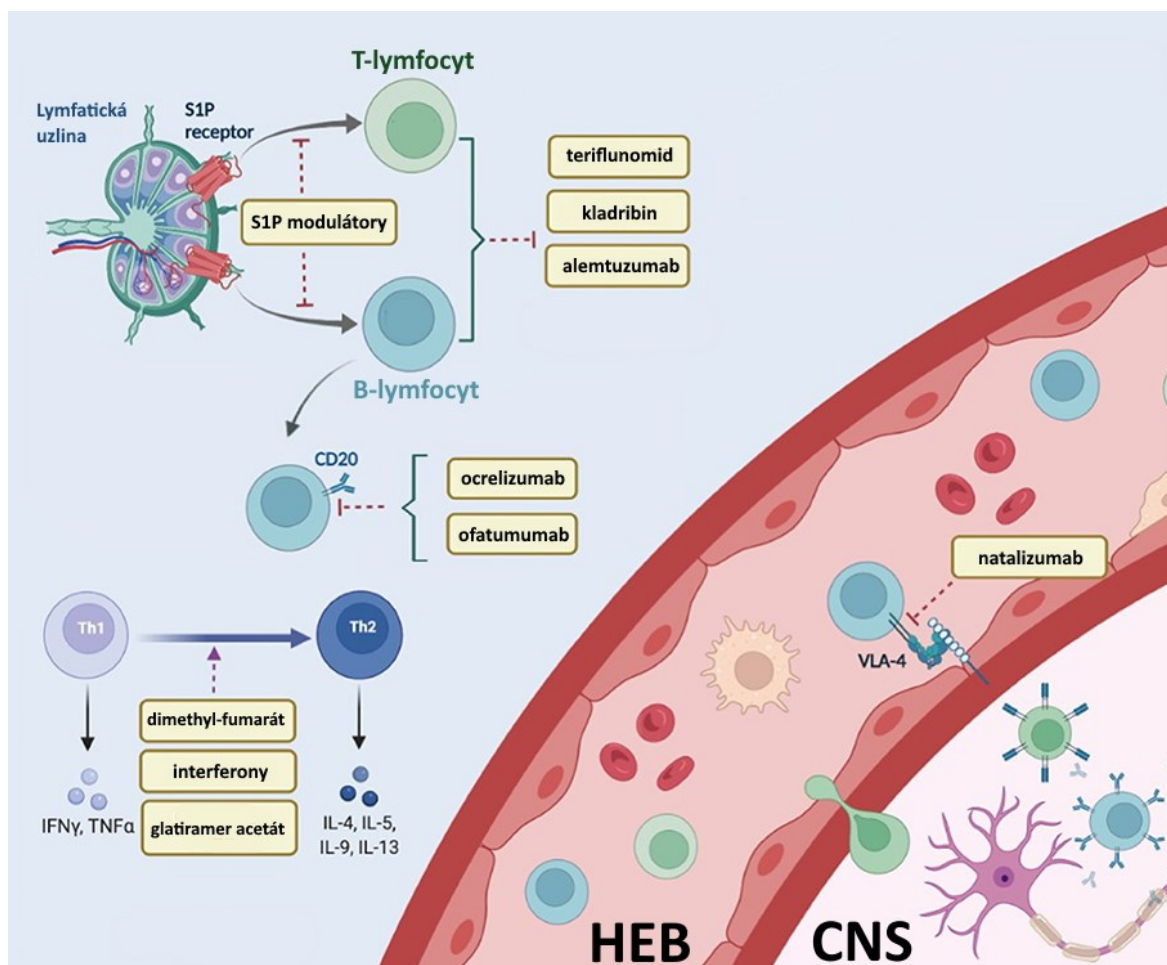
*CNS – centrální nervový systém, i.m. – intramuskulárně, s.c. – subkutánně, APC – antigen prezentující buňky, p.o. – perorálně, Nrf2 – jaderný faktor 2 odvozený od erytroidů, IL – interleukin, TNF – faktor nádorové nekrózy*

**Tab. 2: Vysoce účinné chorobu modifikující léky schválené pro léčbu roztroušené sklerózy v České republice. Převzato z (Šťastná et al., 2023).**

<b>Účinná látka (název přípravku)</b>	<b>Mechanismus účinku</b>	<b>Frekvence a způsob podání</b>	<b>Typické nežádoucí účinky</b>
<b>Natalizumab</b> (Tysabri)	Zamezuje pronikání autoreaktivních T-lymfocytů přes HEB.	1x měsíčně i.v. nebo s.c.	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
<b>Alemtuzumab</b> (Lemtrada)	Protilátka proti CD52, působí panlymfocytární depleci.	1. rok 1x denně i.v. 5 dní, 2. rok 1x denně 3 dny	Infuzní reakce, herpetické infekce, autoimunitní komplikace
<b>Ocrelizumab</b> (Ocrevus)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plasmatických buněk.	Nejprve 2x i.v. s odstupem 14 dní, následně 1x i.v. každých 6 měsíců	Infuzní reakce, infekce, malignity??
<b>Ofatumumab</b> (Kesimpta)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plasmatických buněk.	Po úvodní titraci 1x měsíčně s.c.	Infuzní reakce, infekce, malignity??
<b>Kladribin</b> (Mavenclad)	Působením na syntézu a opravné mechanismy DNA působí buněčnou smrt.	1x p.o. 5 dní v 1. a 2. měsíci, cyklus se opakuje za 12 měsíců	Lymfopenie, malignity??
<b>Fingolimod</b> (Gilenya)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1, 3, 4 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS.	1x denně p.o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie
<b>Siponimod</b> (Mayzent)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS.	1x denně p.o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie

<b>Ozanimod</b> (Zeposia)	Blokací receptoru pro sřingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS.	1x denně p.o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie
<b>Ponesimod</b> (Ponvory)	Blokací receptoru pro sřingosin fosfát (podtyp 1) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS.	1x denně p.o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie

*HEB – hematoencefalická bariéra, i.v. – intravenózně, s.c. – subkutánně,  
DNA – deoxyribonukleová kyselina, p.o. – perorálně, CNS – centřální nervový systém,  
AV – atrioventrikulární*



**Obr. 4: Mechanismus účinku chorobu modifikujících léků.** Převzato z (Šťastná et al., 2023).

*S1P – receptor pro sfingosin fosfát, S1P modulátory – fingolimod, siponimod, ozanimod, ponosimod, HEB – hematoencefalická bariéra, CNS – centrální nervový systém, IFN – interferon, TNF – faktor nádorové nekrózy, VLA-4 – very late antigen 4*

Dalším samostatným tématem je celkový přístup k podávání DMT. Obecně jsou nasazovány v rámci dvou základních terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou zpočátku nasazovány základní DMT s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl-fumarát) a teprve při nedostatečné účinnosti je léčba eskalována na HE-DMT. Druhou variantou je časná intenzivní strategie s nasazením HE-DMT (S1P modulátory, DMT cílící na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) již od počátku RS. Data z klinických studií i z reálné klinické praxe stále více ukazují, že použití vysoce účinné protizánětlivé terapie hned v úvodu přináší lepší klinický benefit (Spelman et al. 2021; Buron et al. 2020; Harding et al.

2019; He et al. 2020; Uher et al. 2021). Je ale třeba mít na paměti i horší bezpečnostní profil HE-DMT ve srovnání s DMT základními (Luna et al., 2020).

V reálné klinické praxi v České republice je kromě indikačních kritérií nutno zohledňovat i kritéria úhradová, ta však bohužel dlouhodobě zaostávají za odbornými doporučeními. Poslední významný zlom nastal v roce 2022, kdy se úhradová kritéria přiblížila k českému doporučenému standardu (Kubala Havrdová & Piřha, 2020) vycházejícímu z doporučení mezinárodních (Montalban et al., 2018). V přítomnosti negativních prognostických markerů je totiž nově možnost léčby pacientů s klinicky definitivní RS pomocí některých HE-DMT již od první ataky.

Dostupnost HE-DMT již po první atace je zásadní změnou umožňující zamezit nevratnému poškození CNS v době, kdy je efektivita terapie nejvyšší. U minority pacientů s mírnou formou nemoci však není důvod podstupovat vyšší bezpečnostní riziko plynoucí z podávání HE-DMT a vhodnou volbou je terapie eskalační. Soustředit bychom se tedy měli vedle diagnostiky i na stanovení prognostických markerů a důsledné sledování aktivity nemoci a nežádoucích účinků (NÚ) léčby. Dalším, neméně důležitým faktorem, je přítomnost komorbidit a samozřejmě i informace o plánování gravidity. V neposlední řadě nesmíme zapomínat na preference pacienta, který musí být součástí rozhodovacího procesu. To je ještě podtrženo skutečností, že léčba je většinou zahájena v době, kdy pacient subjektivně nepocítuje větší zdravotní problémy.

Volba léčivého přípravku a celkově vedení terapie je tedy ovlivněno řadou proměnných. Patří proto do rukou zkušeného neurologa s dobrou znalostí mechanismu účinku, farmakokinetiky a farmakodynamiky i NÚ jednotlivých DMT i dalších, symptomatických, případně nefarmakologických terapeutických přístupů (rehabilitace, faktory životního stylu, ergoterapie, psychoterapie apod.).

## **1.6. Registr ReMuS**

Informace o terapii, ale i další důležitá klinická a paraklinická data shromažďuje v České republice (ČR) od roku 2013 český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS. Jeho zřizovatelem je Nadační fond IMPULS ve spolupráci se Sekcí klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně. V rámci registru ReMuS jsou sbírána data o pacientech s RS (zprvu pouze o pacientech léčených DMT, od roku 2015 pak i ostatních) a dalšími neuroimunologickými chorobami (neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra (NMOSD), onemocněním spojeným s protilátkou proti myelin-oligodendrocytárnímu glykoproteinu apod.) ze všech 15 specializovaných RS center v ČR. Vzhledem k tomu, že je preskripce DMT omezena jen na specializovaná centra, zastoupení pacientů na této terapii je v registru vysoké – téměř kompletní (Horáková, 2020; Horakova et al., 2019). Celkově pak ReMuS shromažďuje data od přibližně 85 % českých pacientů (Horakova et al., 2019).

### ***1.6.1. Historie a mezinárodní spolupráce***

ReMuS byl založen v roce 2013 a již od svého vzniku využívá jako nástroj pro sběr dat software iMed vyvinutý mezinárodní databází MSBase (Kalincik & Butzkueven, 2019). Společné softwarové řešení umožňuje úzkou spolupráci českého registru s touto databází a snadné zapojení do mezinárodních výzkumných projektů. Při splnění podmínky informovaného souhlasu je totiž možné pseudoanonymizovaná data s MSBase sdílet prostřednictvím softwaru iMed přímo. Současně se ReMuS podílí na dalších evropských i celosvětových vědeckých projektech jako samostatná entita. Příkladem je zapojení do sítě Big Multiple Sclerosis Data Network (Big Multiple Sclerosis Data Network – The Home of MS Real World Evidence!, 2022), jejímiž dalšími členy jsou v současnosti švédský, dánský, francouzský a italský registr spolu s databází MSBase. Dalším příkladem je účast v projektu Research Collaboration Network mapujícím SPRS. Data českého registru jsou také pravidelně využívána samostatně v rámci různých akademických projektů (Horáková et al., 2021; Hradilek et al., 2022; Pavelek et al., 2021; Stastna et al., 2021; Stastna et al., 2022).

### ***1.6.2. Sběr dat***

Jak již bylo výše uvedeno, ReMuS shromažďuje údaje pomocí standardizovaného softwaru iMed. V době stanovení diagnózy je kladen důraz na retrospektivní určení začátku onemocnění, povahy a závažnosti prvních příznaků a výsledky paraklinických

diagnostických metod (včetně základních parametrů mozkomíšního moku a MR). Další záznam demografických, klinických a paraklinických údajů probíhá v pravidelných intervalech v rámci plánovaných návštěv. Mj. je pravidelně evidována hodnota EDSS (včetně jednotlivých funkčních podsystémů), DMT, těhotenství a kojení (Hradilek et al., 2022) nebo závažné a život ohrožující NÚ. Relapsy jsou zaznamenávány s uvedením jejich data, závažnosti a léčby. Od března 2020 jsou shromažďována také data o covidu-19 (příznacích, závažnosti, terapii i preventivních opatřeních včetně vakcinace) (Stastna et al., 2022) (tab. 3). Mezi volitelné položky, které zatím nejsou získávány ze všech českých RS center, patří například údaje o kognitivním screeningu, T25FW, 9HPT, informace o komorbiditách nebo středně závažných a lehkých NÚ.

Nebereme-li v úvahu mimořádné exporthy v rámci specifických projektů, pravidelný export dat ze všech českých RS center probíhá každých šest měsíců. Export prochází víceúrovňovým procesem kontroly kvality (více než 100 předprogramovaných kontrolních kroků) a každému RS centru je zpět zaslána zpráva o kvalitě dat a upozornění na podezřelé, neplatné nebo chybějící informace se žádostí o kontrolu a případné doplnění či opravu. Kompletní soubor dat je následně podroben důkladné analýze, která je shrnuta ve výročních zprávách poskytujících základní přehled aktuální situace. Tyto zprávy jsou veřejně dostupné na adrese [www.multiplesclerosis.cz](http://www.multiplesclerosis.cz) (Horakova et al., 2019).

**Tab. 3: Hlavní proměnné sledované v českém národním registru pacientů s roztroušenou sklerózou.**

Pacient	Demografické charakteristiky, datum narození, pohlaví, zaměstnanost, těhotenství, porod, kojení
Historie roztroušené sklerózy	Datum a typ prvních symptomů, fenotyp, EDSS vč. jednotlivých funkčních podsystemů, datum vyhodnocení EDSS
Laboratorní testy (diagnostické i během dalšího sledování)	Datum testu, evokované potenciály, magnetická rezonance, základní parametry mozkomíšního moku + oligoklonální pásy, IgG index, JCV
Relapsy	Datum relapsu, léčba kortikosteroidy (vč. dávky), závažnost relapsu (vč. informací o hospitalizaci), typ relapsu
Závažné a život ohrožující nežádoucí účinky	Závažnost, datum začátku a uzdravení/smrti, symptomy, vztah k DMT
Léčba	DMT (sekvence léků, začátek a konec léčby, data podání, důvod pro přerušování/ukončení terapie), symptomatická terapie
Covid-19	Datum a typ testu, symptomy, závažnost (vč. informací o hospitalizaci, pobytu na jednotce intenzivní péče, pneumonii a intervencích), relevantní komorbidity, léčba a preventivní opatření vč. vakcinace (typ vakcíny, datum podání, nežádoucí účinky a jejich závažnost a trvání)

*EDSS – Kurzkeho stupnice postižení, IgG – imunoglobulin G, JCV – virus Johna Cunninghama, DMT – chorobu modifikující terapie*

### **1.6.3. Právní a etické souvislosti**

Principy a procesy související se sběrem dat v rámci registru ReMuS byly schváleny etickými komisemi všech 15 nemocnic, ke kterým přísluší česká RS centra. Všichni pacienti vedení v registru ReMuS podepsali informovaný souhlas. Data jsou primárně shromažďována v jednotlivých RS centrech, respektive jednotlivých zdravotnických zařízeních. Na základě smlouvy mezi zdravotnickým zařízením a Nadačním fondem IMPULS jsou následně údaje předány Nadačnímu fondu IMPULS vystupujícímu podle GDPR jako správce údajů. Analýzu, respektive zveřejnění dat z registru ReMuS musí vždy schválit jak správní rada Nadačního fondu IMPULS, tak Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně.



## 1.7. RS, komorbidita a covid-19

Infrastruktura registru ReMuS umožňuje i sběr dat o komorbiditách, jejichž význam u pacientů s RS je někdy opomíjen. Komorbidita přitom mohou být nejen zdrojem diagnostických obtíží, v praxi hrají i důležitou roli při výběru léčby, který omezují. Zásadní vliv mají také na kvalitu života a progresi disability (Cárdenas-Robledo et al., 2021; Magyari & Sorensen, 2020; Marrie et al., 2011, 2016). Příkladem je studie vycházející z dat severoamerického registru pacientů s roztroušenou sklerózou NARCOMS, která prokázala o šest let rychlejší dosažení EDSS stupně šest u pacientů s cévními komorbiditami (Marrie et al., 2010).

Vzhledem k autoimunitní povaze RS mají speciální postavení komorbidita infekční, které obecně zvyšují riziko exacerbace primárního onemocnění (Correale et al., 2006). Zároveň jsou také pacienti s RS ve větším riziku rozvoje infekce a také jejího těžšího průběhu, a to zejména vzhledem k DMT modulující odpověď imunitního systému (Persson et al., 2020). Není tedy divu, že když se koncem roku 2019 objevil covid-19, vyvstala řada otázek o jeho průběhu u pacientů s RS. A infrastruktura patientských registrů na řadu těchto otázek umožnila získat, v krátkém čase nutném pro rychlou adekvátní reakci, odpověď.

### 1.7.1. Koronavirus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 patří do čeledi Coronaviridae, čeledi obalených virů obratlovců s pozitivní jednovláknovou ribonukleovou kyselinou. Stejně jako u předchozích šesti známých lidských koronavirů se jedná o zoonotické onemocnění přenesené z netopýrů, respektive z intermediálních hostitelů hmyzožravých luskounů (Zhang et al., 2020). Nákaza se přenáší především kapénkovou cestou a její inkubační doba je nejčastěji 4 dny (Guan et al., 2020).

Infekce virem SARS-CoV-2 může proběhnout zcela asymptomaticky, pod obrazem nekomplikované infekce horních cest dýchacích, ale i jako systémové horečnaté onemocnění s bilaterální intersticiální pneumonií. V případě závažného či kritického průběhu infekce dochází až k rozvoji respiračního selhání, případně šokového stavu s následným syndromem multiorgánového selhání (World Health Organisation, 2020). Klasifikace závažnosti průběhu onemocnění je uvedena v tab. 4.

**Tab. 4: Klasifikace covidu-19 dle závažnosti průběhu.** Převzato z (Šťastná et al., 2021).

Asymptomatická infekce	Pacienti s pozitivním výsledkem testu prokazujícím přítomnost virové RNA či antigenu, bez symptomů onemocnění.
Mírný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a symptomy onemocnění, avšak bez dušnosti, potřeby oxygenoterapie nebo radiologických známek pneumonie.
Středně závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie (horečka, kašel, dušnost, tachypnoe), avšak bez známek těžké pneumonie (periferní saturace hemoglobinu $\geq 92\%$ na atmosférickém vzduchu, resp. $\leq 90\%$ u pacientů s chronickým plicním onemocněním).
Závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dechová frekvence <math>\geq 30</math> dechů za minutu</li> <li>• SpO<sub>2</sub> <math>\leq 92\%</math> na atmosférickém vzduchu (resp. <math>\leq 90\%</math> u pacientů s chronickým plicním onemocněním)</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <math>\leq 300</math> mm Hg.</li> </ul>
Kritický průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <math>\leq 200</math> mm Hg</li> <li>• septický šok</li> <li>• jiné orgánové selhání.</li> </ul>

*RNA – ribonukleová kyselina, ARDS – syndromu akutní dechové tísně  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi/inspirační koncentrace kyslíku,  
SpO<sub>2</sub> – saturace krve kyslíkem*

Virus SARS-CoV-2 se do buňky dostává endocytózou po vazbě jeho povrchového spike (S) proteinu na angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) patřící do renin-angiotenzinového systému. Imunitní odpověď proti viru SARS-CoV-2 je stejně jako u jiných virů komplexní a začíná koordinovanou odpovědí vrozené imunity spolu s obrannou reakcí infikovaných

epiteliálních buněk sliznic. V této fázi jsou dominantní hlavně buňky vrozené imunity (neutrofily, monocyty, dendritické buňky) a interferonový systém. Do počátečních fází se poměrně rychle zapojí i NK buňky. Mechanismy adaptivní imunity zprostředkované T a B lymfocyty a odvozenými cytokiny se aktivují následně v řádu jednotek dní. Protilátky izotypu IgM se objevují po šesti až sedmi dnech, následované protilátkami dalších izotypů, IgA a IgG v řádu týdnů (Maggi et al., 2020).

Předpokládá se, že u disponovaných jedinců spouští SARS-COV-2 také produkci orgánově specifických autoprotiátok. Mechanismem autoimunitní reakce mohou být molekulární mimikry, tzv. bystander activation, spočívající v aktivaci antigen prezentujících buněk, které aktivují prozánětlivé cytokiny ničící tkáň, či spreading epitopů z rozpadající se tkáň. Může také dojít k odhalení kryptických antigenů, které byly doposud imunitnímu systému skryty (Ehrenfeld et al., 2020).

### ***1.7.2. Neurologický obraz covidu-19***

Ovlivnění CNS v průběhu covidu-19 je multifaktoriální. Receptor ACE2, jehož přítomnost je pro napadení virem SARS-CoV-2 klíčová, je bohužel přítomen v mnoha tkáních včetně neuronů, astrocytů, oligodendrocytů, mikroglíí a endotelových buněk cévního řečiště CNS. Neuroinvaze SARS-CoV-2 se uskutečňuje hematogenním přestupem přes krevně-mozkovou bariéru, dále buňkami imunitního systému nebo z infikovaných buněk čichového epithelu podél čichového nervu do čichového laloku. Svou roli mají kromě přímé invaze viru i kardiopulmonální selhání a metabolické abnormality v průběhu infekce a také autoimunitní reakce indukovaná virem (Keyhanian et al., 2021). Pro imunitně-zprostředkovanou variantu poškození CNS svědčí patologický průkaz infiltrace makrofágy, CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty v perivaskulárních oblastech a rozsáhlá aktivace mikroglie pozorovaná u některých pacientů (Ariño et al., 2022; Pugliatti et al., 2022).

Některé příznaky, jako bolest hlavy a závrať, jsou obecným jevem při virových onemocněních. Ke specifickým projevům patří ztráta chuti a čichu, vzácně jiné kraniální neuropatie. Vaskulární postižení CNS souvisí s hyperkoagulačním stavem provázeným arteriálními i venózními trombózami. Na endothelu mozkových cév je vyšší exprese ACE2, což značí predispozici k virem indukované vaskulitidě a cévní mozkové příhodě. Byly popsány i případy akutní transverzální myelitidy, encefalopatie nebo neuropsychiatrické poruchy (Pugliatti et al., 2022).

### **1.7.3. Covid-19 u pacientů s RS**

Incidence covidu-19 u pacientů s RS se dle již relativně rozsáhlých dat z národních i mezinárodních registrů významně neliší od incidence v běžné populaci. Ukazuje se také, že onemocnění covid-19 probíhá obecně u pacientů s RS obdobně jako u ostatní populace. Ve větším riziku těžšího průběhu covidu-19 jsou pacienti starší, mužského pohlaví, s vyšším body mass indexem a některými dalšími komorbiditami (zejména kardiovaskulárními a diabetem mellitem). Co se specifických rizik ve vztahu k RS týče, ve větším riziku těžšího průběhu covidu-19 jsou pacienti s vyšším stupněm neurologického postižení, pacienti užívající DMT cílící na molekulu CD20 exprimovanou na povrchu B-lymfocytů a pacienti, kteří byli v posledních 1–2 měsících léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů (Louapre et al., 2020; Moreno-Torres et al., 2021; Reder et al., 2021; Salter et al., 2021; M. Sormani et al., 2021; Stastna et al., 2021; Zabalza et al., 2021). Důležitá je i otázka mortality na covid-19. Tou se zabývala metaanalýza analyzující data 5 634 pacientů. Ačkoliv jsou data z jednotlivých analyzovaných kohort značně nehomogenní, vyplývá z ní o 24 % vyšší mortalita u pacientů s RS ve srovnání s mortalitou udávanou Světovou zdravotnickou organizací (WHO) (Prosperini et al., 2022). Kromě rizik vyplývajících ze závažného průběhu covidu-19 jako takového se zdá být u pacientů s RS přítomno také zvýšené riziko relapsu (Barzegar et al., 2021; Stastna et al., 2022). Tato zjištění byla i v České republice zohledněna při určování preventivních a terapeutických strategií spočívajících v přednostní vakcinaci a podávání rekonvalescentní plazmy, monoklonálních protilátek i antivirotik proti SARS-CoV-2.

### **1.7.4. Očkovat či neočkovat, to je oč tu běží**

Klíčovou strategií v boji proti covidu-19 zůstává i nadále vakcinace. Dle dostupných dat je výskyt NÚ u pacientů s RS srovnatelný s daty známými z běžné populace. Vzhledem k tomu, že vakcíny z principu působí prostřednictvím stimulace imunitního systému, vyvstala však u pacientů s RS jedna další bezpečnostní otázka – míra rizika relapsu. Dosud nejrozsáhlejší publikovaná studie na toto téma pochází v České republice (data 1661 pacientů s RS sledovaných v rámci registru ReMuS) a ukazuje pouze mírné a klinicky nevýznamné zvýšení podílu pacientů s relapsem 90 dní po očkování ve srovnání s 90 dny nebo obdobím 90–180 dní před očkováním. Tato práce také ukazuje, že v nejmenším riziku relapsu po očkování jsou pacienti starší, s delším trváním nemoci, tedy pacienti v nejvyšším riziku těžkého průběhu covidu-19 (Stastna et al., 2022). Zejména v této skupině je tedy

vakcinace bezesporu velice důležitá. Je však třeba vždy individuálního načasování ve vztahu k aktivitě nemoci i podávané DMT.

## 2. Cíle práce a hypotézy

Tato disertační práce zahrnuje dva hlavní tematické okruhy.

### 2.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021

Cílem prvního tematického okruhu bylo vyhodnotit na základě dat celostátního registru ReMuS trendy ve vedení terapie RS mezi lety 2013 a 2021 se zaměřením zejména na pacienty zahajující svoji první léčbu (Stastna et al., 2023).

Hypotéza č. 1: Podíl pacientů léčených HE-DMT v České republice má mezi lety 2013 a 2021 vzrůstající trend.

Hypotéza č. 2: Podíl dosud neléčených pacientů zahajujících léčbu RS HE-DMT v České republice má mezi lety 2013 a 2021 vzrůstající trend.

### 2.2. RS a covid-19

Ve druhém okruhu reaguje disertační práce na nástup pandemie covidu-19 a věnuje se této problematice v kontextu RS.

#### 2.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS

Cílem první práce zmíněné v tomto tematickém okruhu (Stastna et al., 2021) bylo stanovit tíži průběhu covidu-19 a určit rizikové faktory covidové pneumonie v populaci pacientů s RS. Specifická pozornost byla věnována vlivu glukokortikoidů a DMT.

Hypotéza č. 3: Průběh covidu-19 je u většiny pacientů s RS mírný (bez pneumonie).

Hypotéza č. 4: Pacienti s RS léčení v průběhu dvou měsíců před covidem-19 vysokými dávkami glukokortikoidů jsou ve vyšším riziku těžšího průběhu covidu-19 (pneumonie).

Hypotéza č. 5: Pacienti s RS léčení DMT cílicími na molekulu CD20 na povrchu lymfocytů jsou ve vyšším riziku těžšího průběhu covidu-19 (pneumonie).

### **2.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19**

Cílem další prezentované studie (Stastna et al., 2022) bylo vyhodnotit výskyt a rizikové faktory relapsu RS jednak v návaznosti na vakcinaci proti viru SARS-CoV-2, jednak v návaznosti na infekci tímto patogenem. Dále se práce věnovala obecnému bezpečnostnímu profilu zejména mRNA vakcín proti covidu-19 v této specifické populaci.

Hypotéza č. 6: Větší podíl pacientů prodělá relaps RS v 90 dnech po vakcinaci proti covidu-19 než mezi 90 a 180 dny před vakcinací.

Hypotéza č. 7: Většina nežádoucích účinků dostupných vakcín proti covidu-19 je u pacientů s RS mírných.

Hypotéza č. 8: Průměrný věk pacientů, kteří prodělají relaps RS v 90 dnech po vakcinaci proti covidu-19, je nižší než průměrný věk pacientů, kteří relaps v 90 dnech po vakcinaci neprodělají.

Hypotéza č. 9: Větší podíl pacientů prodělá relaps RS v 90 dnech po prokázané infekci virem SARS-CoV-2 než mezi 90 a 180 dny před infekcí.

Hypotéza č. 10: Průměrný věk pacientů, kteří prodělají relaps RS v 90 dnech po prokázané infekci virem SARS-CoV-2, je nižší než průměrný věk pacientů, kteří relaps v 90 dnech po infekci neprodělají.

### **2.2.3. Vliv covidu-19 na MR**

Cílem poslední studie prezentované v této disertační práci bylo vyhodnotit i subklinickou aktivitu a známky progresu RS v návaznosti na infekci covid-19, a to konkrétně pomocí volumetrických parametrů na MR mozku a krční míchy a určení výskytu nových nebo zvětšujících se lézí na MR mozku u klinicky stabilních pacientů (bez relapsu či progresu disability dle EDSS).

Hypotéza č. 11: Nárůst počtu nových nebo zvětšujících se lézí na první MR mozku po covidu-19 byl u klinicky stabilních pacientů větší než nárůst na MR předcházející infekci a druhé MR po infekci.

Hypotéza č. 12: Změna některých volumetrických parametrů na první MR mozku po covidu-19 byla u klinicky stabilních pacientů větší než změna na MR předcházející infekci a druhé MR po infekci.



## **3. Metodika**

### **3.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021**

#### ***3.1.1. Studijní soubor***

Tato práce popisuje na základě dat exportovaných k 31. prosinci 2021 charakteristiky pacientů sledovaných v letech 2013 až 2021 v českém národním registru ReMuS. Vyhodnocován byl, jak celkový počet pacientů sledovaných v ReMuS, tak celkový počet žijících a monitorovaných pacientů s CIS/definitivní RS ke konci každého roku. Zaměřili jsme se zejména na kategorii užívané DMT (P-DMT nebo HE-DMT), přerušeni/ukončení DMT a změny terapie. Následně jsme se detailně soustředili na popis pacientů, kteří zahajovali v jednotlivých letech 2013–2021 svou první DMT. Kvalita dat byla zajištěna prospektivním shromažďováním, zpětným dohledáváním a opakovanými kontrolami kvality v rámci pravidelných exportů prováděných dvakrát ročně v průběhu celé hodnocené periody.

#### ***3.1.2. Stratifikace***

Stratifikace pacientů byla založena na typu jejich první DMT, tedy zda se jednalo o P-DMT (interferony, glatiramer acetát, teriflunomid nebo dimethyl fumarát) nebo HE-DMT (alemtuzumab, kladribin, S1P modulátory, anti-CD20 terapie nebo natalizumab), a na úhradových kritériích platných během analyzované časové periody v ČR. P-DMT, s výjimkou dimethyl fumarátu, mohou být předepsány nově diagnostikovaným pacientům ihned po prvním relapsu. Pro předepisování HE-DMT byly ve sledovaném období vyžadovány alespoň dva středně těžké relapsy během předchozího roku.

Terapeuticky naivní pacienty, kteří zahájili DMT, jsme tedy rozdělili do tří skupin: (1) pacienti, kteří zahájili P-DMT po prvním relapsu (P-DMT 1R), (2) pacienti, kteří zahájili P-DMT po více než jednom relapsu (P-DMT 2+R), a (3) pacienti, kteří zahájili HE-DMT. Proměnnými zahrnutými do naší analýzy byly také věk na začátku onemocnění, pohlaví, EDSS v době zahájení DMT a doba od začátku onemocnění do zahájení DMT.

#### ***3.1.3. Statistická analýza***

Pro shrnutí charakteristik všech pacientů s RS a charakteristik jednotlivých skupin v jednotlivých letech jsme využili metody popisné statistiky. Analýza dat byla provedena v programu R (verze 4.0.4).

## 3.2. RS a covid-19

### 3.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS

#### *Studijní soubor*

V případě další prezentované práce se jednalo o retrospektivní multicentrickou kohortovou studii pacientů s RS s laboratorně potvrzenou infekcí SARS-CoV-2. Údaje byly shromažďovány prostřednictvím registru ReMuS od 1. března 2020 do 28. února 2021. Všichni pacienti, jejichž data byla analyzována, podepsali informovaný souhlas se zařazením do registru ReMuS. Kritéria pro zařazení do analýzy byla: (1) RS, (2) diagnóza covidu-19 stanovená na základě pozitivního výsledku testu polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo pozitivního antigenního nebo pozitivního serologického testu a (3) známý výsledek akutního onemocnění (návrat k běžným činnostem nebo ukončení izolace u asymptomatických případů; nebo úmrtí). Údaje byly shromažďovány zdravotnickými pracovníky retrospektivně od prvního kontaktu až do výsledku akutního onemocnění, přičemž za výchozí den byl považován den prvních příznaků nebo pozitivního laboratorního testu (pokud byl znám dříve).

#### *Hodnocené parametry*

Soubor shromažďovaných a analyzovaných parametrů vycházel ze základního datového souboru Global Data Sharing Initiative Covid-19 (Peeters et al., 2020) a ze zkušeností epidemiologů a lékařů zabývajících se RS. Získávány byly základní demografické údaje, údaje o RS, terapii, průběhu covidu-19, komorbiditách a základních laboratorních parametrech. Primárním parametrem byl klinický stav pacienta v nejzávažnějším momentu průběhu infekce (na osmibodové ordinální stupnici), označovaný jako skóre závažnosti covidu-19: hodnota 1 označovala asymptomatického pacienta, 2 symptomatického pacienta, 3 pacienta s podezřením na pneumonii definovanou suchým kašlem i dušností, 4 pacienta s radiologicky potvrzenou pneumonií (rentgenový snímek nebo CT hrudníku), 5 potřebu oxygenoterapie, 6 potřebu neinvazivní ventilace (NIV) nebo oxygenoterapie s vysokým průtokem kyslíku (HFOT), 7 potřebu invazivní ventilace nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) a 8 úmrtí.

#### *Statistická analýza*

Charakteristiky souboru byly shrnuty pomocí průměrů (směrodatná odchylka – SD) pro spojité proměnné a četností (%) pro kategoriální proměnné. Údaje byly porovnávány mezi

pacienty bez radiologicky potvrzené pneumonie (mírný covid-19; odpovídá skóre závažnosti covidu-19 jeden až tři) a pacienty s radiologicky potvrzenou pneumonií, resp. skóre závažnosti covidu-19 čtyři a více (těžší covid-19). Pojem „těžší covid-19“ využívaný v této publikaci odpovídal „středně těžkému“, „těžkému“ a „velmi těžkému“ průběhu covidu-19 dle tehdy platné definice WHO (World Health Organisation, 2020). Nepoužili jsme imputace dat. Porovnání mezi skupinami bylo provedeno pomocí t-testu nebo  $\chi^2$ . Oboustranné p hodnoty byly považovány za statisticky významné při hodnotě 0,05.

Na relevantní identifikované proměnné byl aplikován univariantní logistický regresní model pro posouzení jejich souvislosti s průběhem covidu-19 (mírný vs. těžší covid-19). DMT jsme vzhledem k předchozímu srovnání mezi skupinami s mírným a těžším průběhem covidu-19 a také vzhledem k již dříve publikované práci reportující asociaci mezi anti-CD20 terapií a zvýšeným rizikem těžšího průběhu covidu-19 (M. Sormani et al., 2021) rozdělili do tří skupin: rituximab a ocrelizumab (anti-CD20), žádná současná DMT a jiná DMT (referenční). Následně byla provedena multivariantní logistická regrese s cílem určit, které proměnné jsou nezávisle asociovány (hodnoceno pomocí poměru šancí (OR) a 95% konfidenčního intervalu (CI)) s těžším průběhem covidu-19. Výběr proměnných byl založen na výsledcích univariantní logistické regrese.

Další analýzy byly zaměřeny na anti-CD20 terapii. Provedli jsme 1:2 propensity score matching. Pacienti léčení anti-CD20 DMT byli přiřazeni k pacientům léčeným jinými DMT podle proměnných určených na základě předchozího multivariantního logistického regresního modelu. Asociace s těžším průběhem covidu-19 byla vyhodnocena pomocí OR a 95% CI. Zkoumali jsme také vliv doby od poslední infuze a vliv doby od zahájení anti-CD20 DMT.

Citlivostní analýza byla provedena zopakováním předchozích výpočtů s použitím leave-one-out validace s vynecháním vždy jednoho z největších RS center (Praha 2, Praha 5, Teplice). Analýzy byly provedeny v programu R (verze 4.0.2).

### **3.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19**

#### *Studijní soubor*

Další prezentované retrospektivní kohortové studie se zúčastnila prostřednictvím registru ReMuS dvě z největších českých RS center, společně reprezentujících téměř třetinu české populace pacientů s RS. Data z největšího z nich (Všeobecné fakultní nemocnice v Praze – VFN) byla použita pro hlavní analýzu, data z druhého RS centra (Nemocnice Teplice) pro nezávislou validaci výsledků. Údaje byly sbírány od 1. března 2020 do 30. října 2021. Inkluzními kritérii pro zařazení do studie byly: (1) diagnóza RS, (2) podání alespoň jedné dávky vakcíny proti viru SARS-CoV-2 nebo diagnóza covidu-19 stanovaná na základě pozitivního výsledku PCR, antigenního testu nebo serologického průkazu, (3) vyplněný, zdravotníkem administrovaný, dotazník NÚ vakcíny (obsahující otázky týkající se nejčastějších NÚ (Baden et al., 2021; Meo et al., 2021; Polack et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Safety of COVID-19 Vaccines | European Medicines Agency, 2021; Voysey et al., 2021), jejich závažnost a možnost volného textu) nebo známý výsledek akutní infekce SARS-CoV-2 (návrat k běžným činnostem nebo ukončení izolace u asymptomatických případů; nebo úmrtí), (4) minimálně 90denní sledování, přičemž za výchozí den (baseline) byl považován den podání první dávky vakcíny nebo objevení příznaků covidu-19 nebo datum pozitivního laboratorního testu na covid-19 (nejčasnější termín z uvedených). Pacienti, kteří v období 90 dní po baseline byli očkováni, ale také prodělali covid-19, byli ze studie vyloučeni.

#### *Hodnocené parametry*

Mezi hodnocené parametry patřily demografické údaje, informace o RS, průběhu covidu-19 a podrobnosti o vakcinaci proti covidu-19 (včetně NÚ přímo navazujících na vakcinaci a jejich závažnosti). Těžký relaps byl definován zvýšením EDSS o 2,5 stupně nebo o dva stupně ve třech a více funkčních podsystémech nebo hospitalizací z důvodu relapsu. Středně těžký relaps byl definován zvýšením EDSS o jeden nebo dva stupně nebo zvýšením o dva stupně v jednom nebo dvou funkčních podsystémech nebo o jeden stupeň ve čtyřech a více funkčních podsystémech. Mírný relaps byl definován nižší závažností než středně těžký a těžký relaps. NÚ byly definovány jako nepříznivé zdravotní události časově (ne nutně příčinně) související s podáním vakcíny. Byly klasifikovány jako život ohrožující, těžké (vyžadující hospitalizaci nebo invazivní výkon), středně těžké (trvajících nejméně sedm

dní nebo vyžadující terapeutickou intervenci) a mírné (trvajících méně než sedm dní a nevyžadující intervenci ani hospitalizaci). Data byla získána zdravotníky.

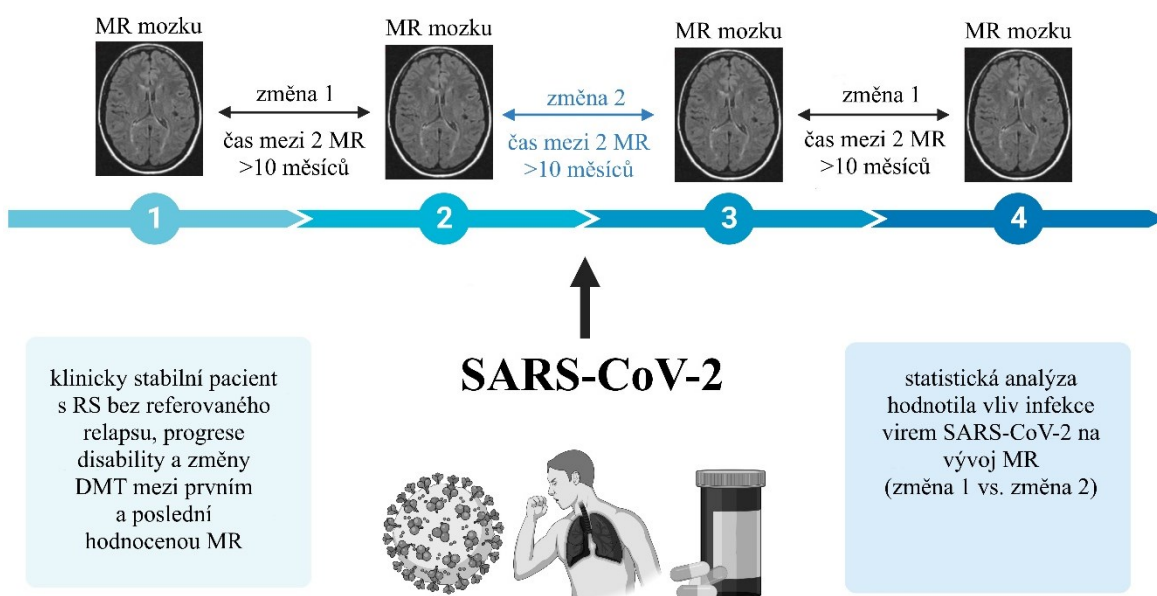
### *Statistická analýza*

Zvlášť byli analyzováni jak pacienti s anamnézou covidu-19, tak pacienti očkovaní. Pro posouzení krátkodobého rizika relapsu jsme pomocí McNemarova párového testu porovnávali podíl pacientů s alespoň jedním klinickým relapsem (PPR) v 90 dnech po baseline s 90denními intervaly během předchozího roku. Tuto základní analýzu jsme podpořili porovnáním ARR před a po baseline prostřednictvím párového t-testu. ARR po baseline byla stanovena extrapolací prvních 90 dní po baseline. Abychom se vyhnuli zkreslení způsobenému změnami DMT (jakožto dominantního ovlivnitelného faktoru majícího vliv na frekvenci relapsů), zopakovali jsme celou analýzu po vyloučení pacientů se změnami DMT v příslušných obdobích. Pro ozřejmění rizikových faktorů relapsu bylo pomocí t-testu a  $\chi^2$  testu s korekcí kontinuity provedeno srovnání skupin s relapsem a bez relapsu po vakcinaci nebo infekci. Nepoužili jsme žádné imputace dat. Alfa byla nastavena na 0,05. Analýzy dat byly provedeny v programu R (verze 4.0.4). Pro nezávislou validaci výsledků na základě dat ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bylo použito opakování všech analýz na datech z Nemocnice Teplice.

### 3.2.3. Vliv covidu-19 na MR

#### Studijní soubor

Do poslední retrospektivní observační studie prezentované v rámci této disertační práce byli prostřednictvím registru ReMuS zahrnuti klinicky stabilní pacienti s RS (bez přítomnosti relapsů nebo progresse postižení dle EDSS, bez změny DMT a bez podání vysokých dávek kortikosteroidů ve vyhodnocovaném období) starší 18 let sledovaní ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, kteří prodělali v období od srpna 2020 do května 2021 laboratorně potvrzenou infekci virem SARS-CoV-2 a ve sledovaném období nebyli proti této infekci očkovaní. Zahrnuti byli pouze pacienti, kteří podstoupili alespoň jednu MR mozku (a krční míchy) před i po infekci, přičemž rozestup mezi jednotlivými MR byl > 10 měsíců (obr. 5). Všichni pacienti podstupovali pravidelné čtvrtletní, resp. půlroční klinické kontroly s hodnocením EDSS.



**Obr. 5: Design studie.**

MR – magnetická rezonance, RS – roztroušená skleróza, DMT – chorobu modifikující terapie

#### Magnetická rezonance

MR vyšetření byla prováděna v rámci rutinního sledování aktivity onemocnění. MR skeny mozku byly provedeny podle standardizovaného protokolu na 3 T skeneru (MAGNETOM Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Německo) se standardní 20kanálovou hlavovou cívkou. Protokol zahrnoval 3D FLAIR (TR = 5000 ms, TE = 397 ms,

TI = 1800 ms, rozlišení = 1,0 mm iso, TA = 3:17) a 3D magnetization-prepared acquisition gradient echo (MPRAGE; TR = 2300 ms, TE = 2,26 ms, TI = 732 ms, FA = 8°, rozlišení = 1,0 mm iso, TA = 5:30]) (Vaneckova et al., 2022). MR snímky byly předzpracovány pomocí programu N4 (součást Advanced Normalization Tools) a srovnány pomocí FMRIB nástroje pro lineární registraci obrazu. 3D-T1 snímky byly poté inpaintovány pomocí nástroje FSL Lesion Filling Tool (FSL - FslWiki, 2023).

Procentuální změny objemu mozku, komor, kortikální, šedé a bílé hmoty byly získány pomocí metody SIENAX-MTP (Dwyer et al., 2014). Počet a objem T2-FLAIR lézí a T1 hypointenzit (tj. „černých děr“) byl získán pomocí vlastního klasifikačního algoritmu využívajícího hluboké učení (Bergsland et al., 2021). Všechny masky lézí byly manuálně zkontrolovány a v případě potřeby korigovány. Objem míchy byl kvantifikován měřením průměrné plochy průřezu horní části krční míchy (MUCCA) pomocí poloautomatického nástroje pro vyhledávání hran implementovaného v programu ScanView.cz (Andelova et al., 2019).

### *Statistická analýza*

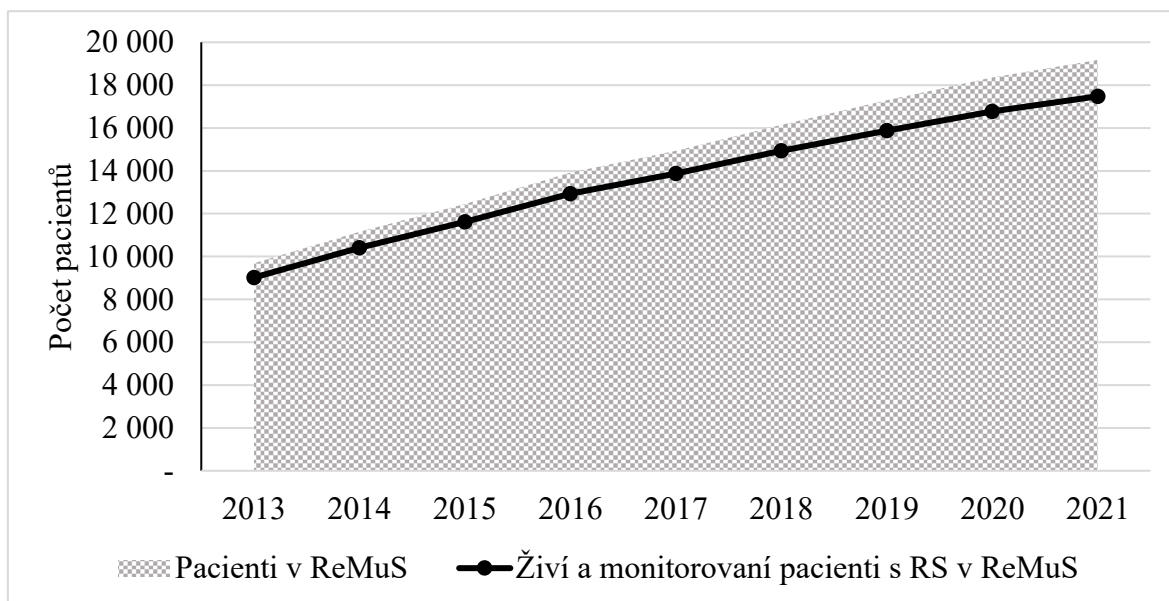
Analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru R. Normalita rozdělení byla posouzena pomocí Kolmogorovovy-Smirnovovy metody a vizuální kontroly histogramů. Všichni pacienti přispěli třemi nebo více časovými body, proto jsme použili lineární smíšené modely, které umožňují analyzovat data s opakovanými měřeními (balíček lmerTest; v3.1-3). Zkoumali jsme rozdíly v MR měřeních (považovaných za spojité závislé proměnné) po SARS-CoV-2 (kategorická nezávislá proměnná). Pro každý subjekt byl stanoven náhodný intercept a náhodný sklon a modely byly adjustovány pro dobu od začátku covidu-19, pohlaví, věk, EDSS a DMT v době infekce, závažnost infekce a použití léčby proti SARS-CoV-2 (vše považováno za nezávislé proměnné). Do modelů jsme zahrnuli také interakci mezi SARS-CoV-2 a všemi nezávislými proměnnými s výjimkou závažnosti infekce a podání specifické terapie proti covidu-19. DMT status byl považován za ordinální proměnnou (1 - bez DMT; 2 – injekční DMT: glatiramer acetát a interferony; 3 – perorální DMT: kladribin, dimethyl fumarát, fingolimod a teriflunomid; a 4 – vysoce účinné monoklonální protilátky: anti-CD20, alemtuzumab a natalizumab). Odhady pro MR měření představují v modelech koeficienty beta a jsou označeny B. Vzhledem k relativně malé velikosti vzorku a nízké statistické síle byly hodnoty  $p < 0,05$  považovány za statisticky významné a nejsou uváděny s korekcí na míru falešného objevu.

## 4. Výsledky

### 4.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021

#### 4.1.1. Všichni pacienti sledovaní v rámci registru ReMuS

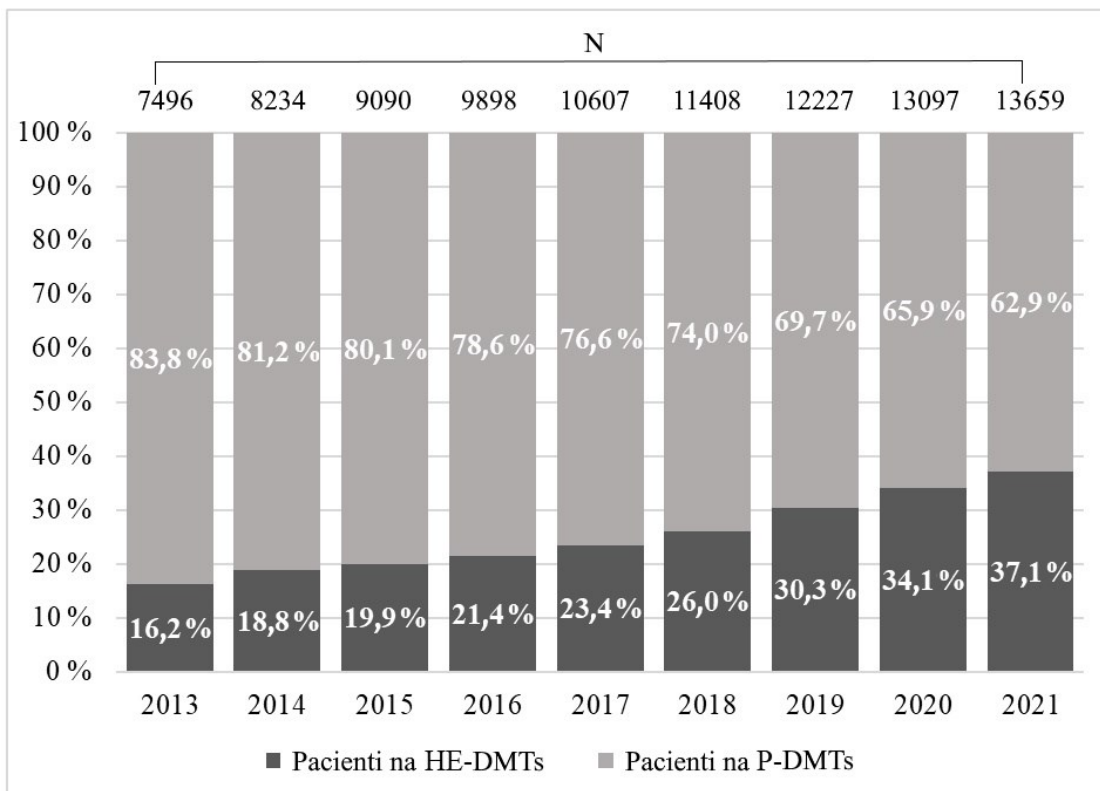
Na základě dat z exportu k 31. prosinci 2021 se celkový počet pacientů sledovaných v rámci registru zvýšil z 9 694 v roce 2013 na 19 174 v roce 2021. Počet žijících sledovaných pacientů s CIS nebo definitivní RS v ReMuS vzrostl z 9 019 v roce 2013 (ze sedmi z 15 RS center) na 12 940 v roce 2016 (již ze všech 15 českých RS center) až na 17 478 v roce 2021 (obr. 6). V těchto letech se podíl pacientů léčených DMT v registru pohyboval mezi 76 a 83 %, ale významně se zvýšil podíl pacientů léčených HE-DMT (z 16,2 % v roce 2013 na 37,1 % v roce 2021). Tempo nárůstu se zvýraznilo po roce 2018 (obr. 7). Přibližně 12–22 % pacientů (terapeuticky naivních i již léčených) zahájilo v jednotlivých letech novou DMT a 80–85 % v této léčbě pokračovalo i v následujícím roce. Obecně 9–14 % pacientů každý rok přerušilo nebo změnilo DMT (tab. 5).



**Obr. 6:** Vývoj počtu pacientů v registru ReMuS v čase. Převzato z (Stastna et al., 2023).

RS – roztroušená skleróza





**Obr. 7: Podíl pacientů na vysoce účinné a základní chorobu modifikující terapii k 31. prosinci příslušného roku. Převzato z (Stastna et al., 2023).**

*P-DMT – základní chorobu modifikující terapie (interferony, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát), HE-DMT – vysoce účinná chorobu modifikující terapie (alemtuzumab, kladribin, SIP modulátory, anti-CD20 terapie, natalizumab)*

**Tab. 5: Charakteristiky pacientů sledovaných v rámci registru ReMuS k 31. prosinci příslušných let. Převzato z (Stastna et al., 2023).**

Počet (%) /rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
RS centra	7	12	13	15	15	15	15	15	15
Pacienti	9 694	11 156	12 455	13 912	14 933	16 144	17 298	18 363	19 174
Pacienti s RS	9 019	10 401	11 615	12 940	13 872	14 940	15 873	16 767	17 478
Na DMT	7 496 (82,8)	8 234 (79,2)	9 090 (78,3)	9 898 (76,5)	10 607 (76,5)	11 408 (76,4)	12 227 (77,4)	13 097 (78,1)	13 659 (78,2)
Na P-DMT	6 260 (83,8)	6 682 (81,2)	7 281 (80,1)	7 780 (78,6)	8 121 (76,6)	8 444 (74,0)	8 556 (69,7)	8 631 (65,9)	8 591 (62,9)
Na HE-DMT	1 209 (16,2)	1 552 (18,9)	1 809 (19,9)	2 118 (21,4)	2 486 (23,4)	2 964 (26,0)	3 721 (30,3)	4 466 (34,1)	5 068 (37,1)
Zahajující DMT <sup>1</sup>	1 811 (20,1)	1 891 (18,2)	2 505 (21,6)	2 406 (18,6)	2 513 (18,1)	2 578 (17,3)	2 784 (17,5)	2 498 (14,9)	2 086 (11,9)
Na stejné nově zahájené DMT po jednom roce	1 538 (84,9)	1 600 (84,6)	2 091 (83,5)	1 965 (81,7)	2 037 (81,1)	2 059 (79,9)	2 340 (84,1)	2 113 (84,6)	X
Přerušili/ukončili DMT <sup>2</sup>	1 063 (11,8)	1 127 (10,8)	1 658 (14,3)	1 595 (12,3)	1 806 (13,0)	1 793 (12,0)	1 922 (12,1)	1 662 (9,9)	1 514 (8,7)

*1 – nezohledňuje předchozí léčbu – obsahuje terapeuticky naivní pacienty i pacienty již léčené, 2 – nezohledňuje (ne)přítomnost následující léčby, RS – roztroušená skleróza, ReMuS – český národní registr pacientů s roztroušenou sklerózou, DMT – chorobu modifikující terapie, P-DMT – základní chorobu modifikující terapie (interferony, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát), HE-DMT – vysoce účinná chorobu modifikující terapie (alemtuzumab, kladribin, S1P modulátory, anti-CD20 terapie, natalizumab), X – nelze hodnotit (v exportu z roku 2021 chybí informace o roce následujícím)*

#### **4.1.2. Terapeuticky naivní pacienti zahajující DMT**

Během sledovaného období zahájilo svoji první DMT 8 503 terapeuticky naivních pacientů (přibližně 700–1000 pacientů ročně). Průměrný věk v době začátku RS se pohyboval od 32 do 35 let, podíl mužů od 27 do 33 %, EDSS při zahájení DMT bylo mírně nad dvěma a medián doby od nástupu RS do zahájení DMT byl přibližně šest měsíců s klesající tendencí (tab. 6, obr. 8).

Podíl terapeuticky naivních pacientů (všechny fenotypy RS), u nichž byla zahájena HE-DMT, se zvýšil z 2,1 % v roce 2013 na 18,9 % v roce 2020 a 18,5 % v roce 2021, přičemž nejvýraznější nárůst byl zaznamenán v roce 2018, kdy byla schválena první DMT (HE-DMT) pro léčbu PPMS (obr. 9). Podíl terapeuticky naivních pacientů s PPMS, kteří zahájili HE-DMT, činil v jednotlivých letech od roku 2018 4,3 %, 7,8 %, 10,1 % a 7,0 %.

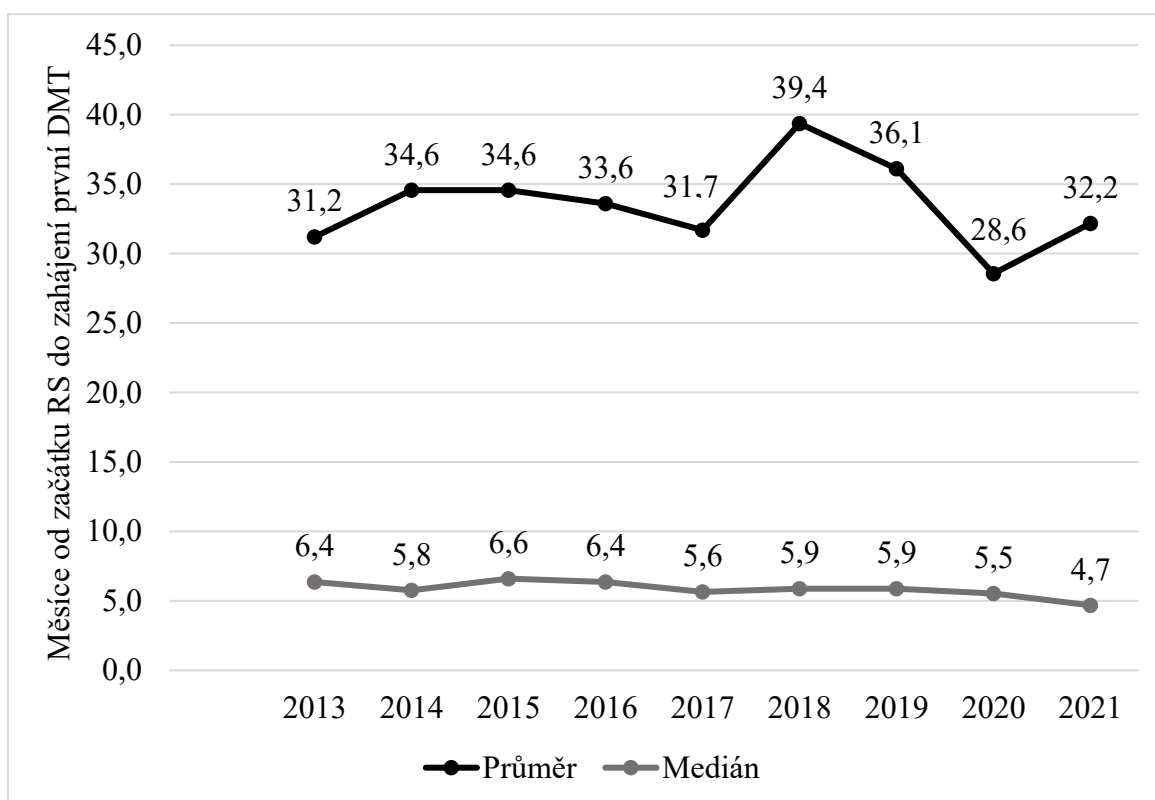
Pacienti, kteří zpočátku užívali HE-DMT, byli v průměru mladší, a to až do roku 2018, kdy se tento trend změnil. S výjimkou let 2012 a 2017 začínalo s HE-DMT více mužů, zejména po roce 2018. Po celou dobu sledování měli terapeuticky naivní pacienti, kteří nezačali s HE-DMT, vyšší EDSS při zahájení DMT (přibližně 3–4) a delší dobu od začátku RS do zahájení DMT (v průměru přibližně 6–9 let) (tab. 6).

Co se týče terapeuticky naivních pacientů, kteří zahájili P-DMT, ti, kteří před zahájením DMT prodělali více než jeden relaps (P-DMT 2+R), byli spíše mladší, pravděpodobněji ženy, s vyšším EDSS a delší dobou od začátku RS do zahájení DMT než ti, kteří prodělali pouze jeden relaps (P-DMT 1R). Na druhou stranu ve srovnání s pacienty, kteří původně zahájili léčbu HE-DMT, měli P-DMT 2+R nižší EDSS a s výjimkou roku 2015 kratší dobu od začátku RS do zahájení DMT. Výraznější byl také rozdíl mezi pohlavími – pacienti, kteří původně zahájili léčbu HE-DMT, byli častěji muži než pacienti, kteří původně zahájili léčbu P-DMT po více než jednom relapsu (tab. 6).

**Tab. 6: Charakteristiky terapeuticky-naivních pacientů v ReMuS zahajujících svoji první DMT k 31. prosinci příslušných let. Převzato z (Stastna et al., 2023).**

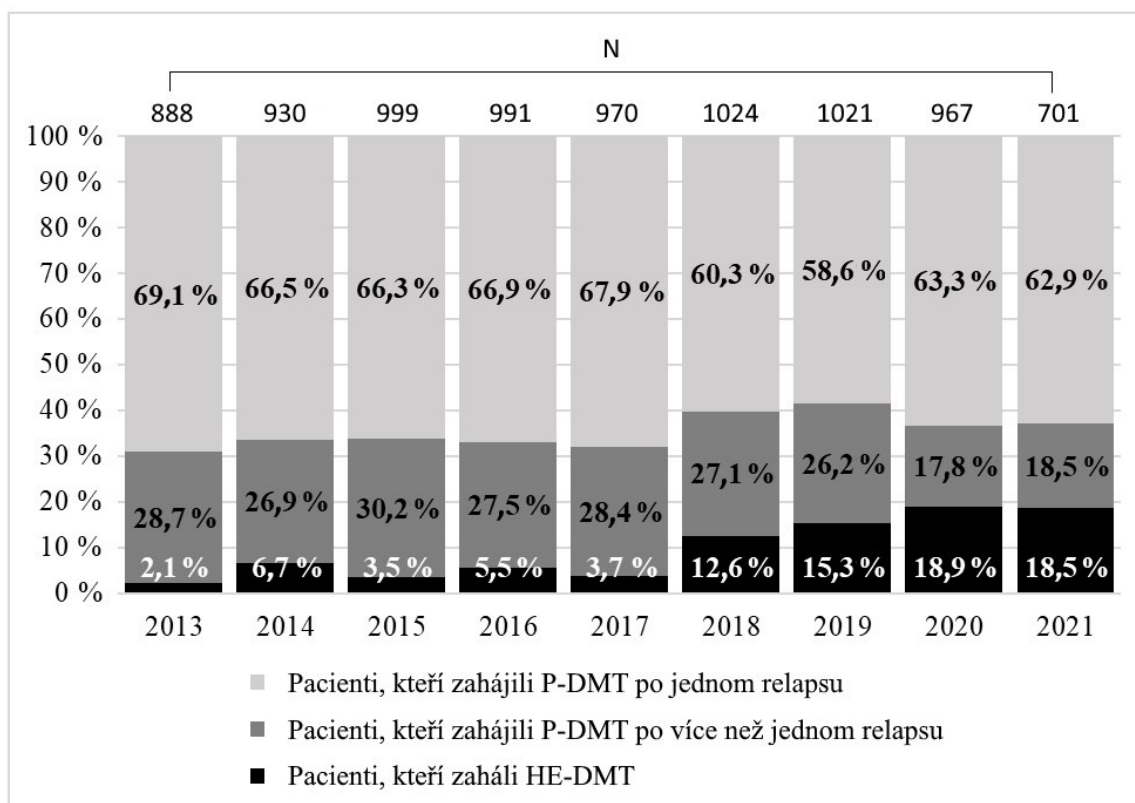
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Počet terapeuticky naivních pacientů (%)</b>	888	930	999	991	970	1024	1021	967	701
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	614 (69,1)	618 (66,5)	662 (66,3)	663 (66,9)	659 (67,9)	617 (60,3)	598 (58,6)	612 (63,3)	441 (62,9)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	255 (28,7)	250 (26,9)	302 (30,2)	273 (27,6)	275 (28,4)	278 (27,2)	267 (26,2)	172 (17,8)	130 (18,5)
Pacienti zahajující HE-DMT	19 (2,1)	62 (6,7)	35 (3,5)	55 (5,6)	36 (3,7)	129 (12,6)	156 (15,3)	183 (18,9)	130 (18,5)
<b>Věk v době začátku RS (SD)</b>	32,3 (9,6)	32,8 (10,0)	33,1 (9,9)	33,0 (9,8)	33,3 (10,4)	33,4 (9,8)	34,8 (10,4)	35,2 (10,7)	34,2 (10,9)
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	32,9 (9,7)	33,6 (9,9)	33,9 (9,9)	33,5 (9,9)	34,4 (10,4)	33,9 (9,9)	34,8 (10,0)	34,3 (10,2)	33,7 (10,1)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	31,2 (9,5)	31,7 (10,4)	31,6 (9,7)	32,3 (9,4)	31,6 (10,3)	32,2 (9,0)	32,8 (10,3)	34,0 (9,9)	33,4 (10,4)
Pacienti zahajující HE-DMT	27,1 (8,6)	29,6 (8,1)	30,5 (9,3)	31,3 (9,4)	27,7 (7,8)	33,5 (10,8)	38,0 (11,5)	39,3 (11,8)	36,6 (13,3)
<b>Pohlaví (% mužů)</b>	271 (30,5)	259 (27,9)	290 (29,0)	302 (30,5)	260 (26,8)	318 (31,1)	335 (32,8)	315 (32,6)	228 (32,5)
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	194 (31,6)	180 (29,1)	201 (30,4)	206 (31,1)	191 (29,0)	184 (29,8)	187 (31,3)	192 (31,4)	147 (33,3)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	68 (26,7)	62 (24,8)	78 (25,8)	78 (28,6)	60 (21,8)	78 (28,1)	79 (29,6)	48 (27,9)	34 (26,2)
Pacienti zahajující HE-DMT	9 (47,4)	17 (27,4)	11 (31,4)	18 (32,7)	9 (25,0)	56 (43,4)	69 (44,2)	75 (41,0)	47 (36,2)
<b>EDSS v době zahájení DMT, průměr (SD)</b>	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	2,2 (1,1)	2,2 (1,2)	2,3 (1,3)	2,4 (1,3)	2,3 (1,3)
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	1,9 (1,0)	1,9 (0,9)	1,9 (1,0)	1,9 (0,9)	2,0 (1,0)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,85)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	2,5 (1,1)	2,5 (1,0)	2,3 (1,1)	2,4 (1,1)	2,5 (1,1)	2,4 (1,1)	2,4 (1,2)	2,3 (1,04)	2,1 (1,03)
Pacienti zahajující HE-DMT	3,9 (1,4)	3,2 (1,5)	3,2 (1,7)	3,4 (1,4)	4,0 (1,8)	3,6 (1,6)	4,2 (1,4)	2,9 (1,4)	3,8 (1,5)
<b>Doba od začátku RS k první DMT, průměr v letech (SD)</b>	2,6 (4,7)	2,9 (5,4)	2,9 (5,1)	2,8 (5,3)	2,6 (5,2)	3,3 (6,0)	3,0 (5,6)	2,4 (5,0)	2,7 (6,3)
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	1,3 (3,0)	1,0 (2,6)	1,0 (2,5)	1,3 (3,7)	0,9 (2,3)	0,8 (2,8)	0,7 (2,1)	0,6 (1,9)	0,5 (1,3)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	5,3 (6,2)	6,5 (7,6)	6,5 (6,7)	5,5 (6,3)	6,0 (6,9)	6,1 (6,7)	6,2 (7,2)	4,9 (6,6)	5,1 (7,4)
Pacienti zahajující HE-DMT	9,4 (6,6)	7,4 (5,5)	6,2 (7,7)	7,8 (7,5)	9,3 (9,2)	9,2 (8,1)	6,5 (6,9)	5,9 (7,0)	7,7 (10,2)
<b>Doba od začátku RS k první DMT, medián v letech (IQR)</b>	0,5 (0,3; 2,0)	0,5 (0,3; 2,4)	0,6 (0,3; 2,5)	0,5 (0,3; 2,0)	0,5 (0,3; 1,5)	0,5 (0,3; 2,8)	0,5 (0,3; 2,7)	0,5 (0,2; 1,6)	0,4 (0,2; 1,4)
Pacienti zahajující P-DMT po 1 relapsu	0,4 (0,2; 0,7)	0,3 (0,2; 0,6)	0,4 (0,2; 0,6)	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)
Pacienti zahajující P-DMT po > 1 relapsu	2,3 (0,9; 8,1)	3,7 (1,0; 9,3)	4,5 (1,2; 9,9)	3,0 (0,9; 8,5)	3,0 (0,8; 9,9)	2,9 (0,7; 10,2)	3,0 (0,9; 9,6)	1,9 (0,6; 6,4)	1,8 (0,5; 6,3)
Pacienti zahajující HE-DMT	10,3 (3,8; 13,3)	6,1 (2,4; 11,7)	1,8 (0,6; 11,2)	4,5 (1,5; 11,9)	6,2 (2,0; 14,2)	7,0 (2,3; 14,0)	4,7 (1,5; 8,6)	3,2 (1,4; 7,6)	3,1 (0,7; 9,7)

*DMT - chorobu modifikující terapie, P-DMT – základní chorobu modifikující terapie (interferony, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát), HE-DMT – vysoce efektivní chorobu modifikující terapie (alemtuzumab, kladribin, SIP modulátory, anti-CD20 terapie, natalizumab), RS – roztroušená skleróza, SD – směrodatná odchylka, EDSS – Kurzkeho stupnice postižení, IQR – mezikvartilové rozpětí*



**Obr. 8: Doba od začátku roztroušené sklerózy do zahájení první chorobu modifikující terapie v jednotlivých letech. Převzato z (Stastna et al., 2023).**

*RS – roztroušená skleróza, DMT – chorobu modifikující terapie*



**Obr. 9: Podíl terapeuticky naivních pacientů zahajujících základní a vysoce účinnou chorobu modifikující terapii v jednotlivých letech. Převzato z (Stastna et al., 2023).**

*P-DMT – základní chorobu modifikující terapie (interferony, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát), HE-DMT – vysoce účinná chorobu modifikující terapie (alemtuzumab, kladribin, SIP modulátory, anti-CD20 terapie, natalizumab)*

## 4.2. RS a covid-19

### 4.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS

#### Populace

K 28. únoru 2021 bylo v registru ReMuS nahlášeno 958 pacientů s laboratorně potvrzeným covidem-19 se známým výsledkem akutní infekce (uzdravení/úmrť). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tab. 7. Téměř polovina pacientů byla hlášena z RS center v Praze (47,60 %), průměrný věk pacientů byl 43,4 let (SD 10,9), většina pacientů měla EDSS nižší než čtyři (75,4 %) a průměrná doba trvání RS byla 12,5 roku (SD 11,3). U většiny pacientů byla infekce covidem-19 potvrzena pomocí PCR (89,46 %). Přibližně třetina pacientů měla jednu nebo více komorbidit. Ne všechny údaje byly k dispozici u všech osob, ale nepoužili jsme žádné imputace dat. Kvůli chybějící informaci o přítomnosti pneumonie jsme nemohli 34 pacientů klasifikovat dle závažnosti průběhu infekce covid-19.

**Tab. 7: Charakteristiky pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří prodělali covid-19.**

Převzato z (Stastna et al., 2021).

CHARAKTERISTIKA	Počet (%) <sup>1</sup>		
	Všichni (N = 958) <sup>2</sup>	Mírný covid-19 (N = 874)	Těžší covid-19 (N = 50)
<b>Demografie</b>			
Věk, průměr (SD), roky	43,5 (10,9)	42,9 (10,8)	52,0 (10,8)
Mužské pohlaví	272 (28,4)	238 (27,3)	21 (42,0)
BMI, průměr (SD) <sup>3</sup>	26,0 (5,2)	25,8 (5,1)	28,3 (5,4)
Bývalý nebo současný kuřák <sup>4</sup>	154 (18,4)	143 (18,2)	11 (23,4)
Těhotenství <sup>5</sup>	5 (0,7)	5 (0,9)	0
Zdravotník	80 (8,3)	74 (8,5)	4 (8,0)
<b>Covid-19</b>			
Pacienti s reinfekcí covidem-19	5 (0,5)	4 (0,5)	1 (2,0)
Vakcinace před infekcí	3 (0,3)	3 (0,3)	0
Trvání covidu-19, průměr (SD), dny	16,1 (8,6)	15,6 (7,3)	27,2 (17,2)
Potvrzení PCR testem	857 (89,5)	790 (90,4)	47 (94,0)
Potvrzení antigenním testem	16 (1,7)	13 (1,5)	3 (6,0)
Serologický průkaz	49 (5,1)	48 (5,5)	0
Začátek covidu-19 v České republice	958 (100,0)	874 (100,0)	50 (100,0)
Hospitalizace	43 (4,5)	9 (1,0)	34 (68,0)
Doba hospitalizace (SD), dny	9,0 (8,6)	9,8 (15,6)	8,8 (5,3)
JIP	10 (1,0)	0	10 (20,0)
Doba pobytu na JIP (SD), dny	5,5 (3,9)	0	5,5 (3,9)

<b>Symptomy covidu-19</b>			
Nové/zhoršující se neurologické symptomy	122 (13,3)	106 (12,3)	10 (30,3)
Navazující relaps léčený glukokortikoidy	26 (2,8)	19 (2,2)	6 (18,2)
Horečka (>38 °C)	376 (40,5)	327 (37,6)	41 (82,0)
Suchý kašel	398 (42,9)	346 (39,8)	44 (88,0)
Únava	708 (76,1)	651 (74,7)	48 (96,0)
Bolest (kloubů, kostí, svalů)	452 (49,1)	411 (47,4)	33 (71,7)
Bolest v krku	178 (19,4)	168 (19,4)	9 (18,8)
Dušnost	202 (21,7)	157 (18,0)	39 (78,0)
Ucpaný nos	347 (37,8)	331 (38,4)	13 (26,5)
Zimnice	269 (29,4)	231 (26,8)	34 (69,4)
Ztráta chuti nebo čichu	501 (54,3)	483 (55,5)	15 (31,9)
Bolest hlavy	473 (51,4)	437 (50,5)	30 (61,2)
Gastrointestinální symptomy	209 (22,6)	185 (21,3)	24 (49,0)
Nechutenství	97 (10,5)	82 (9,5)	15 (30,6)
Nevolnost	90 (9,8)	76 (8,8)	14 (28,6)
Zvracení	36 (3,9)	29 (3,4)	7 (14,3)
Průjem	112 (12,2)	100 (11,6)	12 (24,5)
Bolest břicha	57 (6,2)	50 (5,8)	7 (14,3)
Tromboembolická nemoc	4 (0,4)	1 (0,1)	3 (6,0)
Zánět spojivek <sup>6</sup>	16 (2,2)	16 (2,4)	0
Vyrážka <sup>7</sup>	15 (2,1)	14 (2,1)	1 (0,02)
<b>Komorbidity</b>			
Více než jedna komorbidita	303 (31,6)	260 (29,8)	27 (54,0)
Kardiovaskulární komorbidita	44 (4,7)	35 (4,1)	8 (16,0)
Hypertenze	112 (11,9)	91 (10,5)	14 (28,0)
Diabetes	20 (2,1)	16 (1,9)	3 (6,0)
Chronické onemocnění jater	25 (2,7)	23 (2,7)	1 (2,0)
Chronické onemocnění ledvin	3 (0,3)	3 (0,4)	0
Chronické neurologické (kromě RS) nebo neuromuskulární onemocnění	55 (5,8)	41 (4,7)	4 (8,0)
Plicní komorbidita	27 (2,9)	22 (2,6)	5 (10,0)
Imunodeficit	10 (1,1)	10 (1,2)	0
Malignita	17 (1,8)	14 (1,6)	2 (4,0)
Jiná relevantní komorbidita	94 (10,0)	80 (9,3)	4 (8,0)
Trombofilní mutace <sup>8</sup>	12 (66,7)	10 (62,5)	2 (100,0)
<b>RS</b>			
Trvání RS, průměr (SD), roky	12,5 (11,3)	12,2 (10,7)	17,7 (17,6)
EDSS < 4	712 (75,4)	662 (77,0)	29 (58,0)
EDSS ≥ 4	232 (24,6)	198 (23,0)	21 (42,0)
Vysoká dávka glukokortikoidů během dvou měsíců před začátkem covidu-19 <sup>9</sup>	63 (7,0)	53 (6,4)	9 (19,2)
Jiné imunosupresivum užitá před covidem-19	39 (4,1)	35 (4,1)	2 (4,0)
Poslední známá hodnota absolutního počtu leukocytů před covidem-19 (x10 <sup>9</sup> /l) (SD) <sup>10</sup>	6,8 (2,2)	6,8 (2,2)	7,2 (2,6)



Poslední známá hodnota absolutního počtu lymfocytů před covidem-19 ( $\times 10^9/l$ ) (SD) <sup>11</sup>	2,1 (2,1)	2,1 (2,2)	1,2 (1,1)
<b>DMT v době začátku covidu-19</b>	838 (87,7)	766 (87,9)	40 (80,0)
Interferony	237 (24,8)	222 (25,5)	6 (12,0)
Glatiramer acetát	135 (14,1)	130 (14,9)	4 (8,0)
Teriflunomid	82 (8,6)	76 (8,7)	4 (8,0)
Dimethyl fumarát	86 (9,0)	78 (9,0)	1 (2,0)
Natalizumab	74 (7,8)	64 (7,4)	3 (6,0)
Fingolimod	109 (11,4)	102 (11,7)	4 (8,0)
Siponimod	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ponesimod	3 (0,3)	3 (0,3)	0
Ocrelizumab	76 (8,0)	60 (6,9)	14 (28,0)
Rituximab	5 (0,5)	3 (0,3)	2 (4,0)
Alemtuzumab	3 (0,3)	3 (0,3)	0
Kladribin	26 (2,7)	24 (2,8)	2 (4,0)
<b>Bez DMT</b>	118 (12,4)	105 (12,1)	10 (20,0)
<b>Doba léčby ocrelizumabem/rituximabem (SD), roky</b>	1,8 (2,0)	1,6 (1,7)	3,00 (2,8)
<b>Doba od poslední dávky ocrelizumabu/rituximabu (SD), dny</b>	113,5 (64,5)	114,9 (65,2)	108 (61,5)
<b>RS centrum</b>			
České Budějovice	54 (5,6)	52 (6,0)	2 (4,0)
Hradec Králové	62 (6,5)	38 (4,4)	2 (4,0)
Jihlava	30 (3,1)	30 (3,4)	0
Olomouc	34 (3,6)	33 (3,8)	1 (2,0)
Ostrava	92 (9,6)	84 (9,6)	8 (16,0)
Plzeň	73 (7,6)	70 (8,0)	3 (6,0)
Praha 10	25 (2,6)	23 (2,6)	0
Praha 2	248 (25,9)	225 (25,7)	21 (42,0)
Praha 4	37 (3,9)	34 (3,9)	3 (6,0)
Praha 5	146 (15,2)	140 (16,0)	6 (12,0)
Teplice	119 (12,4)	114 (13,0)	4 (8,0)
Zlín	38 (4,0)	31 (3,6)	0

1 – ne všechny údaje jsou k dispozici pro všechny jedince, procento odpovídá podílu pacientů se známou hodnotou, 2 – u 34 pacientů není známa tíže průběhu covidu-19, 3 – údaj chyběl u 21,3 % pacientů, 4 – údaj chyběl u 12,8 % pacientů, 5 – údaj chyběl u 12,8 % pacientů, údaj chyběl u 7,3 % pacientů, 6 – údaj chyběl u 25,6 % pacientů, 7 – údaj chyběl u 26,4 % pacientů, 8 – údaj chyběl u 98,1 % pacientů, 9 – údaj chyběl u 5,7 % pacientů, 10 – údaj chyběl u 30,7 % pacientů + byli vzhledem k mechanismu účinku vyloučeni pacienti léčení SIP modulátory (fingolimod, siponimod, ponesimod), 11 – údaj chyběl u 32,2 % pacientů + byli vzhledem k mechanismu účinku vyloučeni pacienti léčení SIP modulátory (fingolimod, siponimod, ponesimod), SD – směrodatná odchylka, BMI – body mass index,

*PCR – polymerázová řetězová reakce, JIP – jednotka intenzivní péče, RS – roztroušená skleróza, EDSS – Kurzkeho stupnice postižení*

### *Incidence*

Odhadovaný počet pacientů s diagnózou RS v České republice byl mezi lety 2020 a 2021 přibližně 20 000. V době zpracování této analýzy obsahoval ReMuS informace o 13 471 pacientech (s alespoň jednou kontrolou v předchozím roce) ze 12 zúčastněných RS center. Naše patientská základna tedy představovala téměř 70 % českých pacientů s RS. K 28. únoru 2021 bylo hlášeno 1004 laboratorně potvrzených případů covidu-19 u pacientů s RS (včetně těch s ještě probíhající infekcí). To znamená, že covid-19 prodělalo přibližně 7,5 % pacientů s RS. Ve stejné době bylo v ČR 1 240 302 laboratorně potvrzených případů covidu-19 (11,6 % české populace) (Český statistický úřad, 2021; Komenda et al., 2021). Incidence covidu-19 u pacientů s RS se tedy zdá být obdobná (nebo i nižší) než v běžné české populaci.

### *Symptomy covidu-19*

Počet pacientů s jednotlivými příznaky covidu-19 je uveden v tab. 7. Nejčastějším příznakem byla únava. Nové nebo zhoršující se neurologické příznaky byly zaznamenány u 122 (13,3 %) pacientů, u 26 (21,3 %) z nich došlo k následnému relapsu léčenému glukokortikoidy. Většina příznaků, stejně jako následný relaps, byly častější u pacientů s těžší formou covidu-19. Výjimkou byla pouze bolest v krku, ucpaný nos a ztráta čichu nebo chuti.

### *Rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19*

Rozložení skóre závažnosti covidu-19 podle typu DMT u pacientů s RS je uvedeno v tab. 8. Celkem 50 pacientů (5,4 %) prodělalo radiologicky potvrzenou pneumonii (těžší covid-19). Oxygenoterapii potřebovalo devět pacientů (1,0 %), neinvazivní ventilaci nebo HFOT 12 pacientů (1,3 %), invazivní ventilaci jeden pacient (0,1 %) a tři pacienti zemřeli (0,3 %).

**Tab. 8: Četnost pacientů dle chorobu modifikující terapie a skóre závažnosti covidu-19.**

Převzato z (Stastna et al., 2021).

<b>DMT/SKÓRE ZÁVAŽNOSTI COVIDU-19</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Interferony	11	194	17	4	0	2	0	0
Glatiramer acetát	7	108	14	2	0	2	0	0
Teriflunomid	0	65	11	3	0	1	0	0
Dimethyl fumarát	7	60	11	0	0	1	0	0
Natalizumab	4	52	8	1	2	0	0	0
S1P modulátory	4	86	16	2	0	1	0	1
Anti-CD20	3	51	9	9	4	2	1	0
Alemtuzumab	0	3	0	0	0	0	0	0
Kladribin	0	22	2	0	0	1	0	1
Bez DMT	5	83	17	4	3	2	0	1
<b>Celkem (N = 920)</b>	<b>41</b>	<b>724</b>	<b>105</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

*DMT – chorobu modifikující terapie, anti-CD20 – ocrelizumab a rituximab, S1P modulátory – fingolimod, siponimod a ponesimod, 1 – asymptomatický pacient, 2 – symptomatický pacient, 3 – pacient s podezřením na pneumonii definovanou suchým kašlem a dušností, 4 – pacient s radiologicky potvrzenou pneumonií (rentgenový snímek nebo CT hrudníku), 5 – potřeba oxygenoterapie, 6 – potřeba neinvazivní ventilace nebo oxygenoterapie s vysokým průtokem kyslíku, 7 – potřeba invazivní ventilace, 8 – úmrtí*

Rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19 dle univariantsní analýzy jsou uvedeny v tab. 9. Proměnné asociované se zvýšeným rizikem těžšího průběhu covidu-19 ponechané pro analýzu prostřednictvím multivariantsního logistického regresního modelu jsou uvedeny v tab. 10. Z proměnných s výraznými vzájemnými korelacemi byly pro multivariantsní analýzu vybrány vždy ty s nejvyšší prediktivní hodnotou. Z vybraných parametrů se jako nezávislé proměnné asociované s těžším průběhem covidu-19 ukázaly vyšší věk (OR 1,10; 95% CI 1,0–1,2), vyšší BMI (OR 1,1; 95% CI 1,0–1,1), anti-CD20 terapie (OR 7,0; 95% CI 3,1–15,9) a léčba vysokými dávkami glukokortikoidů během dvou měsíců před nástupem covidu-19 (OR 2,8; 95% CI 0,1–7,5).

**Tab. 9: Rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19 – univariantní analýza.** Převzato z (Stastna et al., 2021).

SKUPINA	N	OR	95% CI	P hodnota
Věk á 10 let	924	2,2	1,6–2,8	<0,001
Mužské pohlaví	923	1,9	1,1–3,4	0,026
Jedna a více komorbidit	924	2,8	1,6–5,0	<0,001
Kardiovaskulární komorbidita	910	4,5	1,8–9,9	<0,001
Plicní komorbidita	912	4,2	1,4–10,9	0,005
Diabetes	912	3,4	0,8–10,6	0,060
Bývalí nebo současní kuřáci	833	1,4	0,7–2,7	0,370
BMI	744	1,1	1,0–1,1	0,003
EDSS	910			
EDSS < 4		—	—	
EDSS ≥ 4		2,4	1,34, 4,32	0,003
Kategorie DMT	921			
A. DMT kromě anti-CD20		—	—	
B. Bez DMT		2,8	1,2–5,8	0,009
C. Anti-CD20		7,4	3,7–14,6	<0,001
Doba trvání RS, roky	920	1,0	1,0–1,1	0,003
Vysoká dávka glukokortikoidů během dvou měsíců před začátkem covidu-19	882	3,5	1,5–7,3	0,002

OR – poměr šancí, CI – konfidenční interval, BMI – body mass index, EDSS – Kurzkeho stupnice postižení, DMT – chorobu modifikující terapie, anti-CD20 – ocrelizumab a rituximab

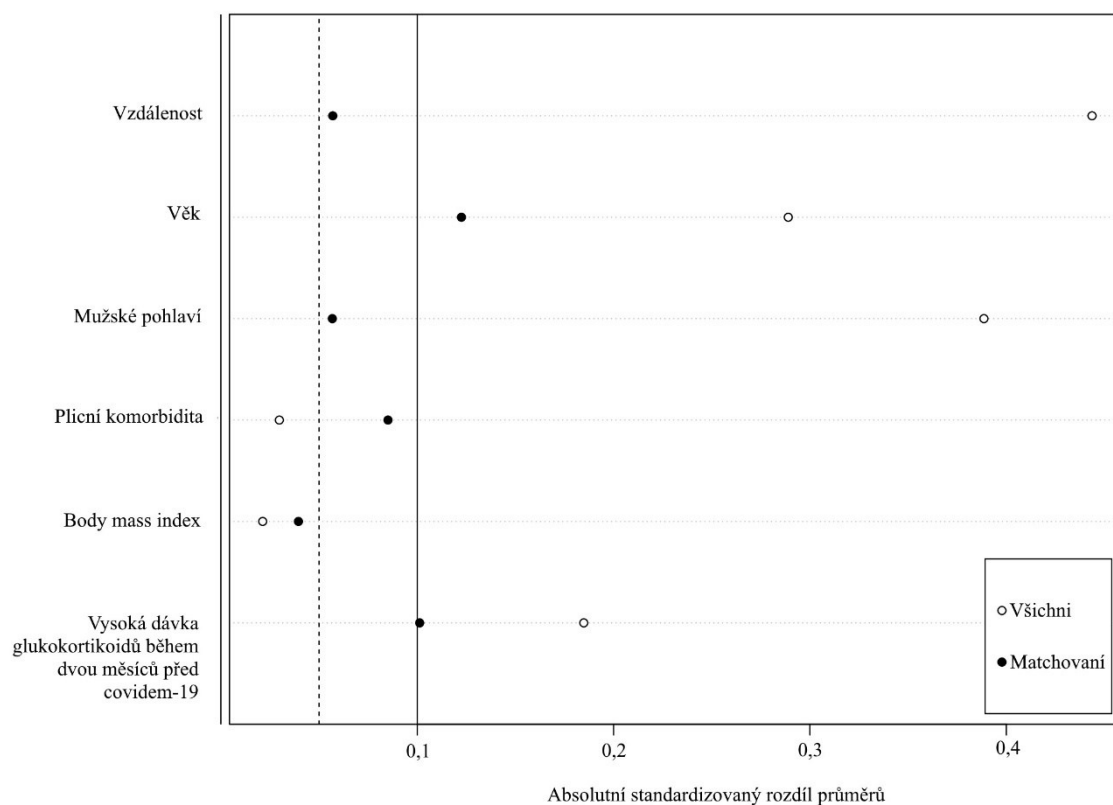
**Tab. 10: Rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19 – multivariantní analýza.** Převzato z (Stastna et al., 2021).

SKUPINA	OR	95% CI	P hodnota
Věk á 10 let	2,0	1,4–2,9	<0,001
Mužské pohlaví	1,5	0,7–3,0	0,295
Plicní komorbidita	3,1	0,7–10,6	0,092
BMI	1,1	1,0–1,1	0,033
Bez DMT	1,2	0,4–3,1	0,787
Anti-CD20	7,0	3,1–15,9	<0,001
Vysoká dávka glukokortikoidů během dvou měsíců před začátkem covidu-19	2,8	0,1–7,5	0,041

N = 738, OR – poměr šancí, CI – konfidenční interval, BMI – body mass index, DMT – chorobu modifikující terapie, anti-CD20 – ocrelizumab a rituximab

V rámci propensity score matching 1:2 (obr. 10) měli pacienti léčení anti-CD20 ve srovnání s pacienty stejného pohlaví, věku, přítomností plicních komorbidit, BMI a léčbou vysokými dávkami glukokortikoidů během dvou měsíců před nástupem covidu-19 téměř 9krát vyšší pravděpodobnost těžšího průběhu covidu-19 (OR 8,9; 95% CI 3,0–33,2;  $p < 0,00001$ ). Explorativní analýzy neodhalily žádnou souvislost mezi závažností covidu-19 a dobou, která uplynula od poslední infuze anti-CD20, ani délkou léčby anti-CD20.

Citlivostní analýza provedená metodou leave-one-out ukázala rizikové faktory konzistentní s hlavní analýzou.



**Obr. 10: Absolutní standardizovaný rozdíl průměrů kovariát před a po matchování.**  
Převzato z (Stastna et al., 2021).

#### **4.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19**

##### *Vakcinace a relapsy RS*

K 30. říjnu 2021 jsme v RS centru VFN Praha identifikovali 1661 očkovaných pacientů s RS bez anamnézy infekce covidu-19 (tab. 10). Většina (95,79 %) pacientů byla očkována mRNA vakcínou (98,87 % z nich dostalo dvě dávky). Všichni pacienti dostali stejný typ první i druhé dávky vakcíny. Po očkování bylo pozorováno mírné zvýšení ARR a PPR, ale ne všechny rozdíly byly statisticky významné. Po vyloučení pacientů se změnou DMT v příslušných 90denních obdobích se však zvýšení ARR a PPR zvýraznilo a stalo se statisticky signifikantním ve všech srovnáních (tab. 11). Výsledky ve validační skupině 394 očkovaných pacientů s RS z Nemocnice Teplice byly obdobné (tab. 12). Většina relapsů před i po očkování byla mírných nebo středně těžkých (tab. 11, obr. 11). Průměrná doba od první dávky vakcíny do prvního relapsu byla 41,1 dne (SD 26,8). Relapsy byly častěji diagnostikovány u pacientů mladšího věku a s kratším trváním RS. Zastoupení DMT se mezi skupinami s relapsem a bez relapsů po vakcinaci signifikantně nelišilo. Podrobné srovnání skupiny pacientů s relapsy a bez relapsů po vakcinaci poskytuje tab. 13.

##### *Bezpečnostní profil vakcín proti covidu-19 u pacientů s RS*

Časné NÚ minimálně po podání jedné dávky vakcíny referovalo 1221 (73,5 %) pacientů. Celkem 3002 (93,3 %) NÚ bylo mírných, 214 (6,7 %) středně těžkých a jeden (0,03 %) závažný (anafylaxe po druhé dávce vakcíny BNT162b2 u 47leté ženy léčené fingolimodem). Jedna žena zemřela ve věku 57 let 73 dní po první dávce vakcíny BNT162b2, jedna 66letá žena zemřela 62 dní po první dávce vakcíny BNT162b2. Dle lékařských zpráv příčina úmrtí nespojila s očkováním ani u jedné z pacientek. Počet a závažnost NÚ po první a druhé dávce byl srovnatelný. Obecně byly NÚ hlášeny po očkování vakcínou BNT162b2 méně často než po očkování vakcínou mRNA-1273 a vektorovými vakcínami. Spektrum a zastoupení NÚ jsou uvedeny v tab. 14.

##### *Covid-19 a relapsy RS*

Do další analýzy bylo zahrnuto celkem 469 neočkovaných pacientů s RS a anamnézou infekce covid-19. Celkem 99 (20,0 %) pacientů prodělalo suspektní (suchý kašel, horečka a dušnost) nebo radiologicky potvrzenou pneumonii. Jedna 69letá žena léčená ocrelizumabem v důsledku covidové pneumonie zemřela. Další charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tab. 10. Po infekci covid-19 bylo pozorováno mírné, ale statisticky nesignifikantní zvýšení ARR a PPR. Po vyřazení pacientů se změnou DMT v příslušných obdobích se však rozdíl

zvýraznil a s výjimkou srovnání 90denního období těsně před a po začátku infekce byly všechny hodnocené rozdíly statisticky signifikantní (tab. 11, obr. 11). Podobné výsledky jsme zjistili i ve validační skupině 268 pacientů s RS z Nemocnice Teplice (tab. 12). Většina relapsů před i po infekci covid-19 byla mírných nebo středně těžkých. Průměrná doba od začátku infekce do prvního relapsu byla 38,2 dne (SD 25,1) (tab. 11). Pacienti s relapsem byli v průměru mladší a byli častěji léčeni DMT první linie než pacienti bez relapsu po infekci covid-19 (tab.13).

**Tab. 10: Charakteristiky pacientů v době první dávky vakcíny nebo začátku infekce covid-19.** Převzato z (Stastna et al., 2022).

	<b>Očkovaní</b>	<b>Post-covid-19</b>
<b>Studijní populace</b>	1661	495
<b>Věk, průměr (SD), roky</b>	48,5 (11,4)	45,8 (11,0)
< 55	1188 (71,5 %)	382 (77,2 %)
>= 55	473 (28,5 %)	113 (22,8 %)
<b>Ženské pohlaví</b>	1202 (72,4 %)	365 (73,7 %)
<b>Trvání RS (SD), roky</b>	17,3 (10,2)	15,44 (9,5)
<b>EDSS<sup>1</sup></b>		
EDSS < 4	1029 (63,4 %)	342 (71,0 %)
EDSS >= 4	593 (36,6 %)	140 (29,1 %)
<b>DMT</b>	1259 (75,8 %)	396 (80,0 %)
Interferony	343 (20,5 %)	96 (19,4 %)
Glatiramer acetát	129 (7,8 %)	47 (9,5 %)
Teriflunomid	92 (5,5 %)	30 (6,1 %)
Dimethyl fumarát	92 (5,5 %)	22 (4,4 %)
Natalizumab	103 (6,2 %)	42 (8,5 %)
Fingolimod	273 (16,4 %)	79 (16,0 %)
Ocrelizumab	122 (7,3 %)	46 (9,3 %)
Rituximab	26 (1,6 %)	8 (1,6 %)
Alemtuzumab	19 (1,1 %)	6 (1,2 %)
Kladribin	60 (3,6 %)	20 (4,0 %)
<b>Bez DMT</b>	402 (24,2 %)	99 (20,0 %)
<b>Očkování proti covidu-19</b>		
BNT162b2 (Comirnaty) – mRNA	1495 (90,0 %) <sup>2</sup>	
Doba mezi dávkami (SD), dny	38,5 (13,1)	
mRNA-1273 (Spikevax) – mRNA	96 (5,8 %) <sup>3</sup>	
Doba mezi dávkami (SD), dny	36,5 (8,2)	
AZD1222 (Vaxzevria) – vektorová	57 (3,4 %) <sup>4</sup>	
Doba mezi dávkami (SD), dny	76,9 (16,8)	
Gam-COVID-Vac (Sputnik V) – vektorová	1 (0,1 %) <sup>5</sup>	
Doba mezi dávkami (SD), dny	21	
Ad26.COV2.S (Janssen) – vektorová	12 (0,7 %)	
<b>Tíže covidu-19</b>		
Úmrtí		1 (0,2 %)
Potřeba invazivní ventilace/ECMO		2 (0,4 %)
Potřeba NIV/HFOT		9 (1,8 %)
Potřeba oxygenoterapie		11 (2,2 %)
Radiologicky potvrzená pneumonie		25 (5,1 %)
Suspektní pneumonie <sup>6</sup>		45 (9,1 %)
Symptomatický průběh		389 (78,6 %)
Asymptomatický průběh		13 (2,6 %)



*RS – roztroušená skleróza, EDSS – Kurzkeho škála postižení, DMT – chorobu modifikující terapie, ECMO – extrakorporální membránová oxygenace, NIV – neinvazivní ventilace, HFOT – oxygenoterapie s vysokým průtokem kyslíku, 1 – hodnota EDSS není dostupná u všech pacientů, procentuální zastoupení vychází z počtu pacientů se známou hodnotou, 2 – 1477 (98,8 %) pacientů obdrželo dvě dávky vakcíny, 3 – všichni pacienti obdrželi dvě dávky vakcíny, 4 – 56 (98,3 %) pacientů obdrželo dvě dávky vakcíny, 5 – 2 (66,7 %) pacienti obdrželi dvě dávky vakcíny, 6 – suchý kašel, horečka a dušnost*

**Tab. 11: Výskyt relapsů u pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze<sup>1</sup>. Převzato z (Stastna et al., 2022).**

<b>POČET PACIENTŮ ALESPŇ S JEDNÍM RELAPSEM (VŠICHNI)</b>		P hodnota
<b>90 dní po očkování</b>	<b>88 (5,3 %)<sup>2</sup></b>	
Doba mezi první dávkou vakcíny a relapsem (SD), dny	41,1 (26,8)	
V období 0–90 dní před očkováním	63 (3,8 %) <sup>3</sup>	<b>0,043</b>
V období 90–180 dní před očkováním	64 (3,9 %) <sup>4</sup>	<b>0,039</b>
V období 180–270 dní před očkováním	71 (4,3 %) <sup>5</sup>	0,181
V období 360–270 dní před očkováním	74 (4,5 %) <sup>6</sup>	0,279
<b>90 dní po začátku covidu-19</b>	<b>36 (7,3 %)<sup>7</sup></b>	
Doba mezi začátkem covidu-19 a relapsem (SD), dny	38,2 (25,1)	
V období 0–90 dní před covidem-19	34 (6,9 %) <sup>8</sup>	0,896
V období 90–180 dní před covidem-19	23 (4,7 %) <sup>9</sup>	0,080
V období 180–270 dní před covidem-19	25 (5,1 %) <sup>10</sup>	0,185
V období 270–360 dní před covidem-19	22 (4,4 %) <sup>11</sup>	0,077
<b>ARR po očkování</b>	<b>0,22</b>	<b>0,036</b>
ARR před očkováním	0,17	
<b>ARR po covidu-19</b>	<b>0,29</b>	0,129
ARR před covidem-19	0,22	
<b>POČET PACIENTŮ ALESPŇ S JEDNÍM RELAPSEM (S VYLOUČENÍM PACIENTŮ SE ZMĚNOU DMT)</b>		
90 dní po očkování	79 (4,9 %)	<b>0,020</b>
<b>V období 0–90 dní před očkováním</b>	<b>52 (3,2 %)</b>	
90 dní po očkování	75 (4,8 %)	<b>&lt;0,001</b>
<b>V období 90–180 dní před očkováním</b>	<b>38 (2,4 %)</b>	
90 dní po očkování	71 (4,7 %)	<b>0,003</b>
<b>V období 180–270 dní před očkováním</b>	<b>39 (2,6 %)</b>	
90 dní po očkování	64 (4,4 %)	<b>&lt;0,001</b>
<b>V období 270–360 dní před očkováním</b>	<b>23 (1,6 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	32 (6,9 %)	0,665
<b>V období 0–90 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>28 (6,0 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	30 (6,7 %)	<b>0,006</b>
<b>V období 90–180 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>12 (2,7 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	28 (6,4 %)	<b>0,025</b>
<b>V období 180–270 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>13 (3,0 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	27 (6,5 %)	<b>0,003</b>
<b>V období 270–360 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>9 (2,2 %)</b>	
<b>ARR po očkování</b>	<b>0,18</b>	<b>&lt;0,001</b>
ARR před očkováním	0,09	
<b>ARR po covidu-19</b>	<b>0,26</b>	<b>0,009</b>
ARR před covidem-19	0,13	

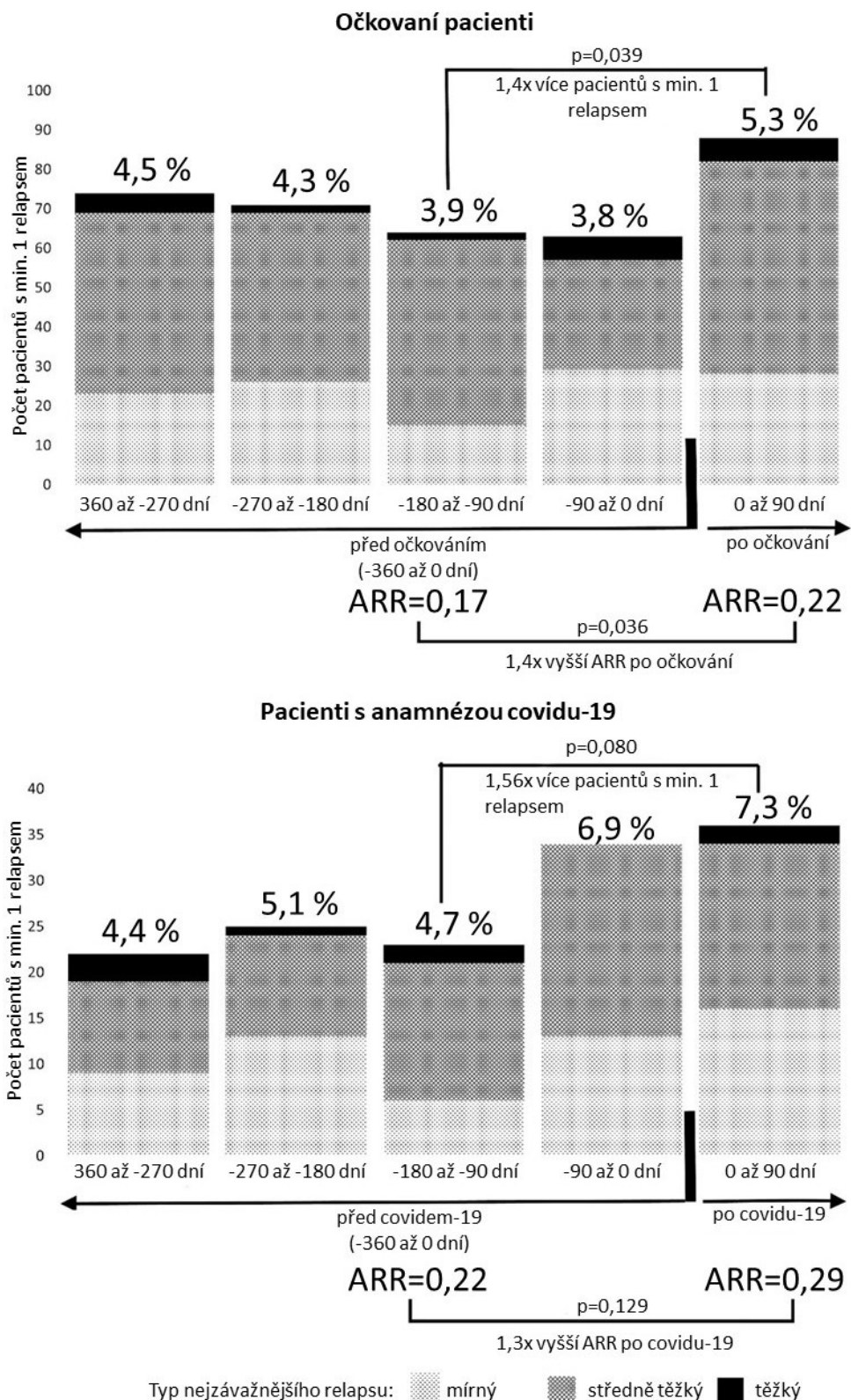
ARR – roční výskyt relapsů, DMT – chorobu modifikující terapie, 1 – 1661 pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bylo očkováno, 495 pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze prodělalo covid-19, 2 – tři pacienti prodělali dva relapsy, 29 (31,9 %)

*relapsů bylo mírných, 56 (61,5 %) středně těžkých a šest (6,6 %) těžkých, 3 – jeden pacient prodělal dva relapsy, 30 (46,9 %) relapsů bylo mírných, 28 (43,8 %) středně těžkých a šest (9,4 %) těžkých, 4 – jeden pacient prodělal dva relapsy, 16 (24,6 %) relapsů bylo mírných, 47 (72,3 %) středně těžkých a dva (3,1 %) těžké, 5 – tři pacienti prodělali dva relapsy, 28 (37,8 %) relapsů bylo mírných, 44 (59,5 %) středně těžkých a dva (2,7 %) těžké, 6 – dva pacienti prodělali dva relapsy, 25 (32,9 %) relapsů bylo mírných, 46 (60,5 %) středně těžkých a pět (6,6 %) těžkých, 7 – 16 (44,4 %) relapsů bylo mírných, 18 (50,0 %) středně těžkých a dva (5,6 %) těžké, 8 – jeden pacient prodělal dva relapsy, 14 (40,0 %) relapsů bylo mírných, 21 (60,0 %) středně těžkých a žádný nebyl těžký, 9 – 6 (26,1 %) relapsů bylo mírných, 15 (65,2 %) středně těžkých a dva (8,7 %) těžké, 10 – jeden pacient prodělal dva relapsy, 13 (50,0 %) relapsů bylo mírných, 12 (46,2 %) středně těžkých a jeden (3,9 %) těžký, 11 – jeden pacient prodělal dva relapsy, 9 (39,1 %) relapsů bylo mírných, 11 (47,8 %) středně těžkých a tři (13,1 %) těžké*

Tab. 12: Výskyt relapsů u pacientů z Nemocnice Teplice<sup>1</sup>. Převzato z (Stastna et al., 2022).

<b>POČET PACIENTŮ ALESPŇ S JEDNÍM RELAPSEM (VŠICHNI)</b>		P hodnota
<b>90 dní po očkování</b>	<b>15 (3,8 %)</b>	
Doba mezi první dávkou vakcíny a relapsem (SD), dny	9 (2,3 %)	0,307
V období 0–90 dní před očkováním	11 (2,8 %)	0,540
V období 90–180 dní před očkováním	7 (1,8 %)	0,135
V období 180–270 dní před očkováním	17 (4,3 %)	0,850
<b>90 dní po začátku covidu-19</b>	<b>12 (4,5 %)</b>	
Doba mezi začátkem covidu-19 a relapsem (SD), dny	14 (5,2 %)	0,844
V období 0–90 dní před covidem-19	15 (5,6 %)	0,663
V období 90–180 dní před covidem-19	11 (4,1 %)	1,000
V období 180–270 dní před covidem-19	10 (3,7 %)	0,831
<b>POČET PACIENTŮ ALESPŇ S JEDNÍM RELAPSEM (S VYLOUČENÍM PACIENTŮ SE ZMĚNOU DMT)</b>		
90 dní po očkování	13 (3,4 %)	0,264
<b>V období 0–90 dní před očkováním</b>	7 (1,8 %)	
90 dní po očkování	13 (3,4 %)	0,522
<b>V období 90–180 dní před očkováním</b>	9 (2,4 %)	
90 dní po očkování	13 (3,5 %)	<b>0,010</b>
<b>V období 180–270 dní před očkováním</b>	2 (0,5 %)	
90 dní po očkování	13 (3,5 %)	0,502
<b>V období 270–360 dní před očkováním</b>	9 (2,4 %)	
90 dní po začátku covidu-19	11 (4,4 %)	1,000
<b>V období 0–90 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>11(4,4 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	11 (4,7 %)	0,267
<b>V období 90–180 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>6 (2,6 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	11 (4,9 %)	0,332
<b>V období 180–270 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>6 (2,7 %)</b>	
90 dní po začátku covidu-19	11 (5,2 %)	<b>0,027</b>
<b>V období 270–360 dní před začátkem covidu-19</b>	<b>2 (0,9 %)</b>	

DMT – chorobu modifikující terapie, 1 – 394 pacientů z Nemocnice Teplice bylo očkováno, 268 pacientů z Nemocnice Teplice prodělalo covid-19



**Obr. 11: Počet pacientů s minimálně jedním relapsem po očkování nebo covidu-19.**

Převzato z (Stastna et al., 2022).

ARR – roční výskyt relapsů, 1661 pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bylo očkováno a 469 pacientů ze Všeobecné fakultní nemocnice prodělalo covid-19

**Tab. 13: Rizikové faktory relapsu po vakcinaci nebo infekci covid-19<sup>1</sup>. Převzato z (Stastna et al., 2022).**

	Bez relapsu po očkování	S relapsem po očkování	P hodnota <sup>2</sup>	Bez relapsu po covidu-19	S relapsem po covidu-19	P hodnota <sup>2</sup>
<b>Studijní populace</b>	1573	88		459	36	
<b>Věk, průměr (SD), roky</b>	<b>48,7 (11,4)</b>	<b>44,8 (11,6)</b>	<b>0,003</b>	<b>46,1 (11,0)</b>	<b>41,9 (10,4)</b>	<b>0,024</b>
< 55	<b>1114 (70,8 %)</b>	<b>74 (84,1 %)</b>	<b>0,007</b>	350 (76,3 %)	32 (88,9 %)	0,082
>= 55	<b>459 (29,2 %)</b>	<b>14 (15,9 %)</b>	0,367	109 (23,8 %)	4 (11,1 %)	0,830
<b>Ženské pohlaví</b>	1142 (72,6)	60 (68,2)		339 (73,9)	26 (72,2 %)	
<b>Trvání RS (SD), roky</b>	<b>17,55 (10,2)</b>	<b>13,37 (10,5)</b>	<b>&lt;0,001</b>	15,57 (9,4)	13,71 (9,6)	0,271
<b>EDSS</b>						
EDSS < 4	978 (63,4 %)	51 (63,8) <sup>3</sup>	0,953	317 (70,9 %)	25 (71,4 %)	0,949
EDSS >= 4	564 (36,6 %)	29 (36,3 %) <sup>3</sup>		130 (28,3 %)	10 (28,6 %)	
<b>DMT</b>	1195 (76,0 %)	64 (72,7 %)	0,511	<b>364 (79,3 %)</b>	<b>32 (88,9 %)</b>	0,011
Interferony	328 (20,9 %)	15 (17,1 %)		<b>88 (19,2 %)</b>	<b>8 (22,2 %)</b>	
Teriflunomid	86 (5,5 %)	6 (6,8 %)		<b>30 (6,5 %)</b>	<b>0</b>	
Glatiramer acetát	123 (7,8 %)	6 (6,8 %)		<b>42 (9,2 %)</b>	<b>5 (13,9 %)</b>	
Dimethyl fumarát	89 (5,7 %)	3 (3,4 %)		<b>16 (3,5 %)</b>	<b>6 (16,7 %)</b>	
Anti-CD20	138 (8,8 %)	10 (11,4 %)		<b>51 (11,1 %)</b>	<b>3 (8,3 %)</b>	
Fingolimod	263 (16,7 %)	10 (11,4 %)		<b>73 (15,9 %)</b>	<b>6 (16,7 %)</b>	
Jiná HE-DMT	168 (10,7 %)	14 (15,9 %)		<b>64 (13,9 %)</b>	<b>4 (11,1 %)</b>	
Bez DMT	378 (24,0 %)	24 (27,3 %)	<b>95 (20,7 %)</b>	<b>4 (11,1 %)</b>		
<b>Očkování proti covidu-19</b>			0,645			
<b>BNT162b2 (Comirnaty)</b>	1414 (88,9 %) <sup>4</sup>	81 (92,1 %) <sup>7</sup>				
Dny mezi dávkami (SD)	36,8 (10,1)	43,7 (19,2)				
<b>mRNA-1273 (Spikevax)</b>	91 (5,8 %) <sup>5</sup>	5 (5,7 %) <sup>5</sup>				
Dny mezi dávkami (SD)	36,1 (7,6)	42,2 (15,8)				
<b>Vektorové vakcíny</b>	68 (4,3 %) <sup>6</sup>	2 (2,3 %)				
Dny mezi dávkami (SD)	77,8 (17,9)	109,0				
<b>Závažnost covidu-19</b>						
Mírný covid-19				375 (81,7 %)	27 (8 %)	0,322
Těžší covid-19 <sup>8</sup>				84 (18,3 %)	9 (25,0 %)	

RS – roztroušená skleróza, EDSS – Kurzkeho stupnice postižení, DMT – chorobu modifikující terapie, anti-CD20 – ocrelizumab + rituximab, jiná HE-DMET – alemtuzumab + natalizumab + kladribin, 1 – ne všechna data jsou dostupná u všech pacientů, procentuální zastoupení vychází z počtu pacientů se známou hodnotou, 2 – porovnání skupin s relapsy a bez relapsů po vakcinaci nebo infekci covid-19, 3 – data chyběla u 9,1 % pacientů, 4 - 1400 (99,0 %) pacientů obdrželo dvě dávky vakcíny, 5 – všichni pacienti obdrželi dvě dávky vakcíny, 6 – 56 (82,4 %) pacientů obdrželo dvě dávky vektorové vakcíny,

*7 – 77 (95,1 %) pacientů obdrželo dvě dávky vakcíny, 8 – pacienti s laboratorně potvrzenou nebo suspektní pneumonií (suchý kašel, horečka a dušnost)*

**Tab. 14: Nežádoucí účinky časově navazující na vakcinaci proti covidu-19<sup>1</sup>. Převzato z (Stastna et al., 2022).**

Typ nežádoucího účinku	Celkem	1. dávka Comirnaty	2. dávka Comirnaty	1. dávka Spikevax	2. dávka Spikevax	1. dávka Vaxzevria	2. dávka Vaxzevria	Janssen
Únava	693	288	326	24	36	13	4	2
Bolest končetiny s aplikovanou vakcínou	626	342	234	22	20	2	4	2
Bolest v místě vpichu	569	295	216	26	18	8	6	0
Bolest hlavy	226	90	108	9	10	5	3	1
Zhoršení neurologických příznaků	207	94	93	6	9	2	2	1
Subfebrilie	181	64	89	8	12	6	2	0
Zimnice	164	54	85	5	10	5	2	3
Bolest kloubů	110	37	50	5	11	5	1	1
Horečka	97	21	48	5	14	6	1	2
Bolest svalů	91	37	45	3	3	2	0	1
Zarudnutí v místě vpichu	28	8	13	3	2	1	1	0
Lymfadenopatie	26	10	13	3	0	0	0	0
Nauzea	25	7	16	1	1	0	0	0
Infekce	23	12	9	0	0	1	1	0
Synkopa	22	9	9	1	3	0	0	0
Otok v místě vpichu	21	3	14	3	1	0	0	0
Úzkost	18	7	9	0	1	1	0	0
Lokální alergická reakce	16	4	5	2	4	1	0	0
Horkost v místě vpichu	13	2	8	0	2	1	0	0
Nespavost	9	2	6	1	0	0	0	0
Průjem	8	4	4	0	0	0	0	0
Pocení	6	1	4	1	0	0	0	0
Hematom v místě vpichu	6	2	3	0	0	1	0	0
Nechutenství	5	1	2	0	2	0	0	0
Zvracení	5	1	3	0	1	0	0	0
Změny menstruačního cyklu	4	0	4	0	0	0	0	0
Malátnost	3	1	2	0	0	0	0	0
Jiné	15	6	9	0	0	0	0	0

*1 – jen jeden pacient byl očkován vakcínou Sputnik V, nereferoval žádné nežádoucí účinky*



#### 4.2.3. Vliv covidu-19 na MR

##### Populace

Do studie bylo zahrnuto 181 pacientů s celkem 443 MR snímků. Celkem 86 pacientů absolvovalo alespoň dvě MR vyšetření před a jedno vyšetření po infekci SARS-CoV-2. Průměrná doba mezi dvěma po sobě jdoucími skeny byla 397 dní (medián 371; IQR 357; 405; minimum 308 a maximum 744 dní). Podrobný popis souboru je uveden v tab. 15.

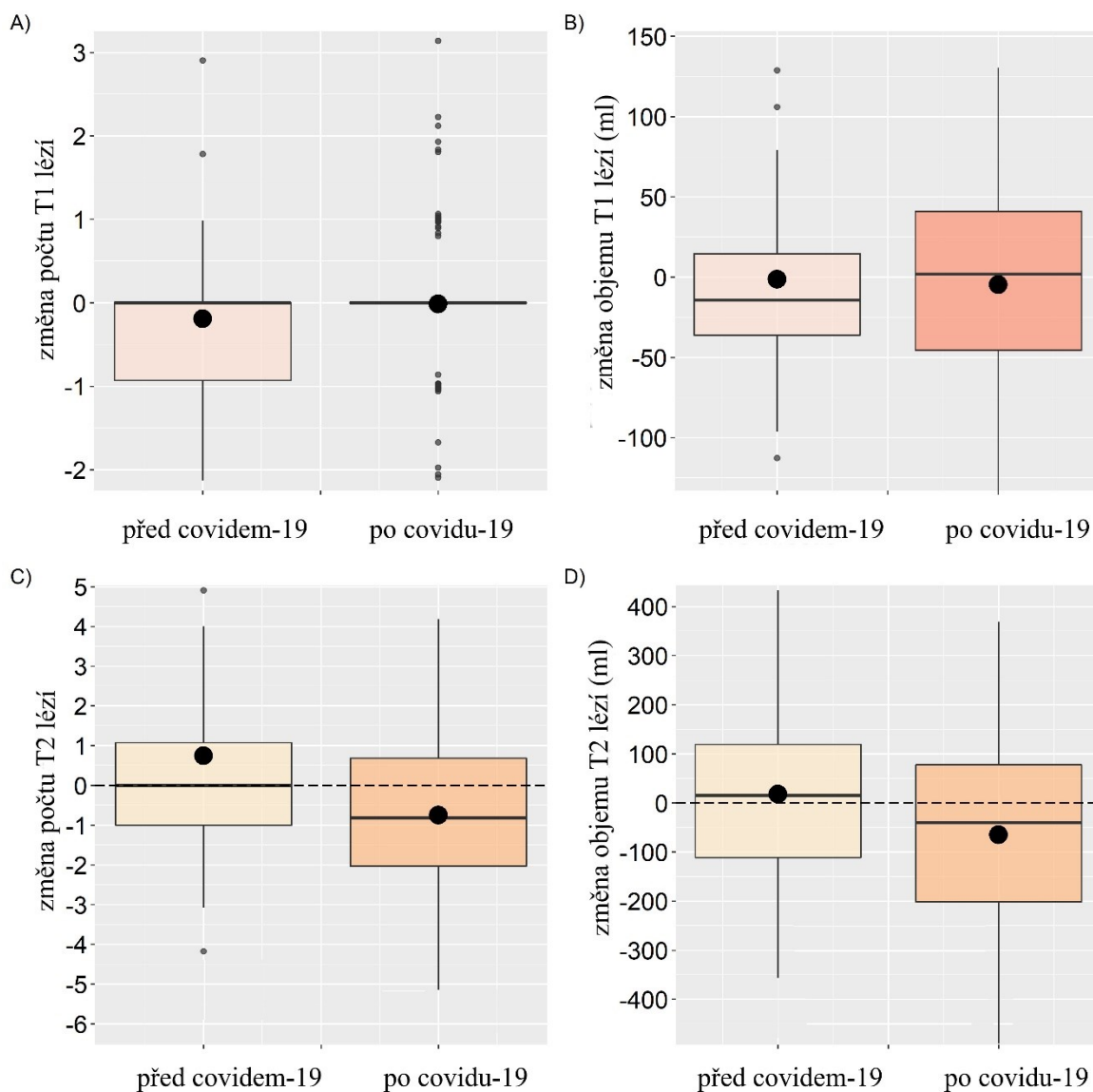
**Tab. 15: Charakteristiky analyzovaných 181 pacientů v době začátku covidu-19.**

	<b>Medián (IQR)</b>
Ženy (%)	136 (75,1 %)
Věk	44,7 (39,4; 51,5)
Trvání RS v letech	14,2 (9,7; 19,8)
EDSS	2,0 (1,5; 3,5)
Relabující RS (%)	147 (81,2 %)
Progresivní RS (%)	34 (18,8 %)
<b>DMT (%)</b>	
Injekční	73 (40,3 %)
Perorální	67 (37,0 %)
Vysoce účinné monoklonální protilátky	28 (15,5 %)
Bez DMT	13 (7,2 %)
<b>MR</b>	
Počet MR skenů	443
Počet MR skenů na pacienta	4,0 (3,0; 4,0)
Počet pacientů s MR aktivitou v průběhu posledních 12 měsíců	0
Počet T1 lézí na MR před covidem-19	6,0 (6,0; 13,0)
Počet T2 lézí na MR před covidem-19	16,0 (16,0; 23,0)
<b>Závažnost covidu-19</b>	
Asymptomatický průběh	6 (3,3 %)
Lehký symptomatický průběh	149 (82,3 %)
Suspektní pneumonie definovaná suchým kašlem a dušností	13 (7,2 %)
Radiologicky potvrzená pneumonie	9 (5,0 %)
Potřeba oxygenoterapie	2 (1,1 %)
Potřeba neinvazivní plicní ventilace nebo HFOT	2 (1,1 %)
<b>Počet pacientů s terapií cílenou na SARS-CoV-2</b>	
Antivirotika	10 (5,5 %)
Rekonvalescentní plasma	3 (1,7 %)
Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)	2 (1,1 %)
Bamlanivimab	3 (1,7 %)
Remdesivir	2 (1,1 %)

*IQR – mezikvartilové rozpětí, RS – roztroušená skleróza, EDSS – Kurzkeho stupnice postižení, DMT – chorobu modifikující terapie, MR – magnetická rezonance, MUCCA – průměrná plocha průřezu horní části krční míchy, HFOT – oxygenoterapie s vysokým průtokem kyslíku*

*Nárůst počtu nových nebo zvětšujících se lézí*

Infekce covid-19 nevedla ke zvýšení počtu nebo objemu T1 a T2 lézí (obr. 12).



**Obr. 12: Změna počtu MR lézí před a po infekci covid-19 (zobrazeny jsou výsledky pouze pro 86 pacientů s min. dvěma magnetickými rezonancemi před a jednou po infekci).**

*Černý bod – průměr, černá horizontální linie – medián, box – mezikvartilové rozpětí*

### Změny objemu mozku a míchy

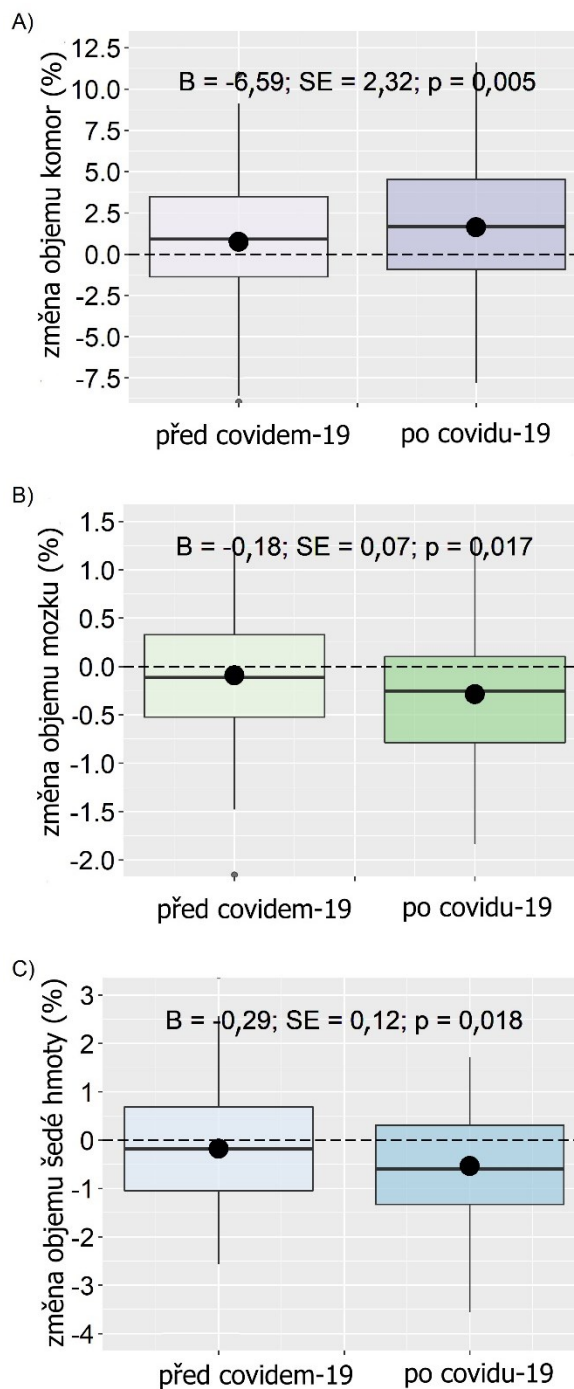
Infekce virem SARS-CoV-2 byla spojena se zvýšením míry úbytku celkového objemu mozku (nestandardizovaný beta koeficient z lineárního smíšeného modelu  $B = -0,18$ ; směrodatná chyba  $SE = 0,07$ ;  $p = 0,017$ ), šedé hmoty ( $B = -0,29$ ;  $SE = 0,12$ ;  $p = 0,018$ ) a kortikální šedé hmoty ( $B = -0,62$ ;  $SE = 0,23$ ;  $p = 0,009$ ) a se zvětšením objemu komor ( $B = -6,59$ ;  $SE = 2,32$ ;  $p = 0,005$ ) (tab. 16, obr. 13). Covid-19 nebyl spojen se změnami objemu jiných regionálních struktur mozku nebo krční páteře (tab. 16).

Vliv SARS-CoV-2 na objem mozkových komor závisel u pacientů s RS na věku. Na skupinové úrovni došlo u starších pacientů po infekci SARS-CoV-2 k výraznějšímu zvětšení komor než u pacientů mladších (interakce věk vs. zvětšení objemu komor:  $B = 0,17$ ;  $SE = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tab. 16: Vliv covidu-19 na magneticko-rezonanční nálezy u pacientů s roztroušenou sklerózou.**

MR		Statistická analýza		
		B	SE	P hodnota
Mozek	Změna objemu komor (%)	-6,59	2,32	0,005
	Změna celkového objemu mozku (%)	-0,18	0,07	0,017
	Změny objemu šedé hmoty (%)	-0,29	0,12	0,018
	Změny objemu kortikální šedé hmoty (%)	-0,62	0,23	0,009
	Změny objemu bílé hmoty (%)	NS	NS	NS
Mícha	Změny MUCCA	NS	NS	NS

MR – magnetická rezonance, B – nestandardizovaný beta koeficient z lineárního smíšeného modelu, SE – směrodatná chyba, MUCCA – průměrná plocha průřezu horní části krční míchy



**Obr. 13: Změny objemu mozku před a po infekci covid-19 (zobrazeny jsou výsledky pouze pro 86 pacientů s min. dvěma magnetickými rezonancemi před a jednou po infekci).**

*Černý bod – průměr, černá horizontální linie – medián, box – mezikvartilové rozpětí, B – nestandardizovaný beta koeficient z lineárního smíšeného modelu, SE – směrodatná chyba*

## 5. Diskuze

### 5.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021

Český národní registr ReMuS dosáhl v roce 2021 počtu 17 478 aktivně sledovaných pacientů (z odhadovaného počtu 22 000 pacientů v ČR) a poskytuje komplexní přehled o reálné klinické praxi. Vzhledem k tomu, že důkazů o benefitech časného zahájení HE-DMT přibývá (Brown et al., 2019; Buron et al., 2020; Harding et al., 2019; He et al., 2020; Prosperini et al., 2020; Simonsen et al., 2021; Spelman et al., 2021; Uher et al., 2021), cílem této studie bylo vyhodnotit včasnost a zastoupení DMT v reálné klinické praxi, kde jsou možnosti omezeny i úhradovými kritérii. Dobrou zprávou je, že i přes četné překážky v reálné klinické praxi dochází k nárůstu počtu pacientů léčených HE-DMT. Toto zjištění je v souladu s trendem v mnoha dalších zemích (Filippi et al., 2023; Leblanc et al., 2022; Spelman et al., 2021). Podíl pacientů léčených HE-DMT se v ČR zvýšil z 16,2 % v roce 2013 na 37,1 % v roce 2021. Tempo nárůstu se ještě zvýraznilo po roce 2018, kdy byla schválena první HE-DMT pro léčbu pacientů s PPRS. S ohledem na rostoucí poznatky o výhodách agresivnějšího přístupu a stále příznivější úhradová kritéria se dá očekávat pokračování tohoto rostoucího trendu.

Kromě nárůstu celkového podílu pacientů léčených HE-DMT došlo také k nárůstu podílu terapeuticky naivních pacientů, u nichž byla zahájena HE-DMT: z 2,1 % v roce 2013 na 18,9 % v roce 2020 a 18,5 % v roce 2021, přičemž nejvýraznější nárůst byl zaznamenán v roce 2018, kdy bylo umožněno zahájení HE-DMT velké části pacientů s PPRS. Změna úhradových kritérií, která se odráží v poměru fenotypů RS mezi pacienty léčenými DMT, vysvětluje i další jevy. Pacienti, kteří zpočátku začínali s HE-DMT, byli spíše mladší, ale tento trend se v roce 2018 změnil. V témže roce došlo k významnému prodloužení průměrné doby od začátku RS do zahájení první DMT, což je důsledek nového přístupu k DMT u pacientů s PPMS. Nicméně i přes vliv pacientů s PPMS lze od založení ReMuS pozorovat pozitivní kontinuální klesající trend průměrné doby od začátku RS do první DMT.

S výjimkou let 2012 a 2017 začalo HE-DMT užívat více terapeuticky naivních mužů, a to zejména po roce 2018. Důvody jsou pravděpodobně tři. Za prvé, při výběru DMT se často zvažuje plánování těhotenství. Za druhé, podíl mužů je vyšší u primárně progresivní než u relabující RS (Coyle, 2021) a za třetí, mužské pohlaví je považováno za negativní prognostický faktor (Rotstein & Montalban, 2019).

Terapeuticky naivní pacienti, kteří začínali HE-DMT, měli ve všech analyzovaných letech vyšší EDSS při zahájení DMT a delší dobu od začátku RS do zahájení DMT. Tento jev poukazuje na zohledňování negativních prognostických markerů (Rotstein & Montalban, 2019) jak lékaři, tak úhradovými kritérii. Na druhou stranu existovala také skupina pacientů, kteří teoreticky mohli splňovat kritéria úhrady HE-DMT, ale tuto léčbu nedostali – ti, kteří před zahájením DMT prodělali více než jeden relaps. Ve srovnání s pacienty, kteří původně začali užívat HE-DMT, měli P-DMT 2+R méně negativních prognostických markerů (Rotstein & Montalban, 2019) – nižší EDSS a s výjimkou roku 2015 kratší dobu od začátku RS do zahájení DMT. Výraznější byl také rozdíl mezi pohlavími – terapeuticky naivní pacienti, kteří zahájili HE-DMT, byli ve srovnání s P-DMT 2+R častěji muži. Důvodem může být opět zastoupení primárně progredujících pacientů ve skupině HE-DMT a také plánování těhotenství.

Naše zjištění ukazují pozitivní trend – zvyšování podílu pacientů léčených HE-DMT – zejména u dosud neléčených pacientů (i pokud vyloučíme pacienty s PPMS). Nesmíme však zapomínat na druhou stranu mince. Ačkoli časné zahájení HE-DMT může přinést značnou efektivitu léčby, nese s sebou také větší potenciální rizika. V úvahu je třeba vzít také komorbidity, vyšší věk a další faktory, které se v klinických studiích obvykle nezohledňují. Důsledné dlouhodobé sledování pacientů v reálné klinické praxi, které umožňují pouze registry včetně ReMuS, má proto zásadní význam.

Tato studie má několik limitací. Za prvé, cílem bylo popsat pouze trendy mezi lety 2013 a 2021. K rozlišení účinnosti a bezpečnosti jednotlivých léčebných strategií by bylo třeba provést podrobnější analýzu. Za druhé, jelikož naše stratifikace pacientů částečně závisela na počtu relapsů před zahájením léčby DMT, mohla být ovlivněna neúplnou evidencí relapsů. Další potenciální limitací bylo nezohlednění fenotypu RS při stratifikaci. Přesto se domníváme, že předložená práce poskytuje cenný pohled na vývoj léčby v reálné klinické praxi v České republice.

## 5.2. RS a covid-19

### 5.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS

V rámci další studie prezentované v této disertační práci představujeme rozsáhlý homogenní soubor pacientů s RS a anamnézou covidu-19 shromážděný prostřednictvím českého celostátního registru ReMuS. Pacientská základna využitá v této studii reprezentuje téměř 70 % českých pacientů s RS. Sběr dat byl navíc zahájen 1. března 2020, tedy v době, kdy byl v ČR zaznamenán první případ covidu-19. Většina pacientů však infekci prodělala v období mezi říjnem 2020 a lednem 2021 (88,7 %). V analyzovaném období ČR patřila k zemím s nejvyšším počtem nakažených covidem-19 v přepočtu na osobu, přesto ale dostupnost laboratorních testů na covid-19 byla v této době dostatečná. Na rozdíl od předchozích studií (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; M. Sormani et al., 2021) jsme díky tomu nemuseli zahrnovat suspektní (laboratorně nepotvrzené) případy infekce. Tato skutečnost je také pravděpodobně důvodem, proč je v našem souboru ve srovnání s předchozími studii vyšší podíl asymptomatických pacientů. Rovněž jsme nepoužili žádné imputace dat a všechny hodnoty byly zjišťovány přímo zdravotníky.

Na rozdíl od předchozích publikací (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; M. Sormani et al., 2021) byla naše analýza založena na tehdy platné WHO (World Health Organisation, 2020) definici závažnosti covidu-19 a odrážela přítomnost pneumonie, nikoli hospitalizaci. Tímto způsobem je možné eliminovat zkreslení způsobené hospitalizacemi z důvodu ztráty soběstačnosti nebo z důvodu preventivní léčby covidu-19 (např. rekonvalescentní plazmou). Někteří pacienti se navíc během pandemie vyhýbali hospitalizaci v přeplněných nemocnicích, a to i přes pneumonii nebo těžký zdravotní stav. Zejména v prvních měsících pandemie se měnila také míra závažnosti průběhu covidu-19, která vedla k hospitalizaci. Na začátku pandemie byl téměř každý pacient izolován v nemocnici. A v neposlední řadě je argumentem pro tuto stratifikaci fakt, že přítomnost pneumonie hraje důležitou roli v dlouhodobém dopadu covidu-19 (George et al., 2020).

V prvním kroku analýzy jsme v souladu s dříve uveřejněnými publikacemi potvrdili, že má většina pacientů s RS mírný průběh covidu-19. V našem souboru byl dokonce o něco nižší podíl pacientů s těžším průběhem covidu-19 a výrazně nižší procento zemřelých, a to jak ve srovnání se severoamerickým registrem pacientů s RS (COViMS) (3,3 %) (Salter et al., 2021), tak francouzským registrem RS (Covisep) (3,5 %) (Louapre et al., 2020), italskou kohortou (Musc-19) (1,5 %) (M. Sormani et al., 2021), přehledovým článkem německých

autorů (4,0 %) (Möhn et al., 2020), přehledovým článkem kanadských a íránských autorů (1,8 %) (Sharifian-Dorche et al., 2021) a obecnou českou populací (1,8 %) (Komenda et al., 2021). Důvodem může být odlišná definice těžšího průběhu covidu-19 a také vyšší podíl asymptomatických a minimálně symptomatických pacientů v našem souboru. Další příčinou je pravděpodobně nízké zastoupení vysoce rizikových starších pacientů bez DMT, s komorbiditami a dlouhým trváním RS, kteří nejsou v ReMuS sledováni (průměrný věk v COViMS je 47,7 let, v ReMuS 43,46 let; jedna a více komorbidit je přítomna u poloviny pacientů v COViMS oproti třetině v ReMuS). Zahrnuli jsme také pouze laboratorně potvrzené případy. U starších pacientů s vyšším EDSS byla vzhledem k jejich omezené pohyblivosti nižší pravděpodobnost, že podstoupí laboratorní vyšetření. Navíc se někteří pacienti mohli vzhledem ke svému chronickému onemocnění chovat obezřetněji a přísněji dodržovat preventivní epidemiologická opatření. Opomenout nesmíme ani nekonzistentní míru úmrtnosti mezi publikacemi – pravděpodobně díky nízkému referovanému počtu úmrtí.

V dalším kroku jsme pomocí multivariantní logistické regrese identifikovali nezávislé rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19. Podobně jako z analýz dat jiných registrů RS a obecné populace, i z naší analýzy vyplynuly jako nezávislé rizikové faktory těžšího průběhu covidu-19 vyšší věk a vyšší BMI (Goumenou et al., 2020; Louapre et al., 2020; Möhn et al., 2020; Salter et al., 2021; Sharifian-Dorche et al., 2021; M. Sormani et al., 2021). Ve shodě s COViMS (Salter et al., 2021), Musc-19 (M. Sormani et al., 2021) a se zjištěními u jiných autoimunitních onemocnění (Gianfrancesco et al., 2020) jsme také potvrdili, že je s těžším průběhem covidu-19 asociována i léčba vysokými dávkami glukokortikoidů během dvou měsíců před nástupem této infekce. Vzhledem k imunosupresivní povaze glukokortikoidů nebylo toto zjištění větším překvapením.

Čtyři největší předchozí publikované práce (Louapre et al., 2020; Möhn et al., 2020; Salter et al., 2021; M. Sormani et al., 2021) nicméně nebyly konzistentní v otázce vlivu DMT, zejména anti-CD20 terapie, na průběh covidu-19. Analýza vycházející z registru Covisep (Louapre et al., 2020), stejně jako německý přehledový článek analyzující 873 pacientů (Möhn et al., 2020), neuvádějí žádnou souvislost anti-CD20 terapie s těžším průběhem covidu-19. Limitací těchto prací nicméně byla inkonzistence a nedostatečná velikost souboru. Naopak ve studii vycházející z registru Musc-19 (M. Sormani et al., 2021) zvýšená frekvence těžšího průběhu covidu-19 u pacientů léčených anti-CD20 terapií pozorována byla, stejně jako v naší analýze, kde z 81 pacientů léčených anti-CD20 DMT celkem 16 prodělalo covidovou pneumonii. Předpoklad asociace anti-CD20 terapie s těžším



průběhem covidu-19 jsme prokázali i pomocí multivariantní logistické regrese a propensity score matching. Žádný pacient na této terapii ale naštěstí nezemřel. Vysvětlení této asociace je nasnadě. Nejčastějšími NÚ u pacientů na anti-CD20 terapii jsou virové respirační infekce. Anti-CD20 DMT se vážou na molekulu CD20 na povrchu B-lymfocytů, čímž dochází k jejich depleci a ovlivnění tvorby protilátek. Deplece B-lymfocytů proto může potenciálně ohrozit protivirovou imunitu, včetně tvorby protilátek proti SARS-CoV-2 (Mehta et al., 2020; Syed, 2018).

Souvislost mezi dobou od poslední infuze anti-CD20 nebo délkou léčby anti-CD20 DMT a průběhem covidu-19 nebyla prokázána. Důvodem může být jak nedostatečná velikost vzorku, tak předpoklad, že imunologický efekt anti-CD20 terapie přesahuje šest měsíců. Je třeba také zmínit vyšší podíl pacientů s relapsem následujícím po infekci covid-19 mezi pacienty s těžším průběhem (tab. 7). Ke zhodnocení dlouhodobých důsledků infekce covidu-19 včetně vlivu na aktivitu RS jsou však zapotřebí další, longitudinální, studie.

Limitací této práce je vzhledem k jejich minimálnímu zastoupení v registru ReMuS nízké procento pacientů v dětském věku a starších pacientů bez DMT, s komorbiditami a dlouhým trváním RS. U starších pacientů s vyšším EDSS je také kvůli jejich omezené mobilitě menší pravděpodobnost, že podstoupí laboratorní vyšetření přítomnosti viru SARS-CoV-2. Ne všichni pacienti podstoupili CT nebo rentgenový snímek hrudníku, což mohlo vést k podhodnocení výskytu závažnějších případů. Na druhou stranu, výskyt těžších forem covidu-19 v této specifické populaci může být snížen větší compliance pacientů s RS k epidemiologickým doporučením z důvodu obav souvisejících s primárním onemocněním. A konečně, přestože multivariantní analýza a propensity score matching omezily vliv zavádějících proměnných, nemůžeme vyloučit, že nezohledněné veličiny mohou částečně vysvětlit pozorované asociace.

### **5.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19**

Vakcíny z principu fungují prostřednictvím stimulace imunitního systému. U pacientů s autoimunitními chorobami, mezi které RS patří, je proto kromě rizika klasických NÚ potenciální riziko další – riziko exacerbace primárního onemocnění. To se potvrdilo i v naší analýze 1661 očkováných pacientů s RS, u kterých jsme prokázali mírný nárůst PPR a ARR v 90 dnech po první dávce vakcíny. Po vyřazení pacientů se změnou DMT v analyzovaných obdobích (méně stabilní pacienti) se tento nárůst ještě zvýraznil.

To ovšem nekoresponduje s výsledky dvou předchozích publikovaných prací zabývajících se touto problematikou (Achiron et al., 2021; Di Filippo et al., 2022). Izraelská observační studie (Achiron et al., 2021) na 555 pacientech s RS srovnávala výskyt relapsů po podání vakcíny BNT162b2 s výskytem relapsů u neočkovaných pacientů ve stejné části roku v prepandemickém období. Výraznou limitací této studie je ale nestejná doba sledování jednotlivých pacientů (přibližně 20 % pacientů s relapsy bylo sledováno méně než 14 dní po očkování), což mohlo snížit počet zaznamenaných relapsů. Navíc mohly skupiny očkováných a neočkovaných pacientů v této studii (Achiron et al., 2021) zahrnovat pacienty s různou aktivitou RS. Italská studie (Di Filippo et al., 2022) s 324 pacienty s RS srovnávala výskyt relapsů 60 dní před a po očkování vakcínou BNT162b2. Hlavními limitacemi této studie byly relativně malá velikost souboru spojená s malým počtem relapsů, heterogenita vzorku (8,6 % pacientů prodělalo před očkováním infekci covid-19) a krátké referenční období před očkováním. Kromě toho je přinejmenším problematické i provedené srovnání PPR po vakcinaci s obdobím bezprostředně před podáním vakcíny. Výskyt relapsů přímo před vakcinací může být totiž uměle nižší – mezinárodní i mnohá národní doporučení nabádala vyhnout se vakcinaci krátce po relapsu léčeném glukokortikoidy (Horakova, 2021; Multiple sclerosis international federation, 2021). A zejména z tohoto důvodu považujeme za hlavní výstup naší studie rozdíl PPR 90 dní po vakcinaci s obdobím mezi 90 a 180 dny před očkováním (to znamená 1,4násobné zvýšení, resp. dvojnásobné zvýšení při vyloučení pacientů se změnou DMT).

Dalším cílem naší studie bylo identifikovat pacienty ve vyšším riziku relapsu po vakcinaci. Jak jsme předpokládali, relapsy se častěji vyskytovaly u pacientů mladšího věku (<55 let) a s kratší dobou trvání RS. To je pravděpodobně způsobeno obecně aktivnějším imunitním systémem mladších jedinců (Müller et al., 2019; Sadighi Akha, 2018; Uher et al., 2021). Pokud jde o NÚ související s očkováním, naše výsledky odpovídají předchozím publikacím (Achiron et al., 2021; Lotan et al., 2021), tedy jejich spektrum bylo srovnatelné

se spektrem reportovaným u běžné populace (Baden et al., 2021; Meo et al., 2021; Polack et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Safety of COVID-19 Vaccines | European Medicines Agency, 2021; Voysey et al., 2021). Stejně jako v běžné populaci, i z našich dat také vyplývá menší četnost NÚ po podání vakcíny BNT162b2 (Meo et al., 2021). Hovoříme-li však o frekvenci NÚ, na základě naší analýzy i již dříve publikovaných prací se zdá být výskyt NÚ u pacientů s RS nižší než v běžné populaci (Achiron et al., 2021; Baden et al., 2021; Lotan et al., 2021; Meo et al., 2021; Polack et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Safety of COVID-19 Vaccines | European Medicines Agency, 2021; Voysey et al., 2021). To lze potenciálně vysvětlit vysokým zastoupením pacientů léčených DMT s imunosupresivním účinkem.

Pro komplexní pohled na tuto problematiku je nutné zabývat se i riziky spojenými se samotou infekcí covid-19 vedoucí k vyšší morbiditě a mortalitě, a dle našich zjištění také k vyššímu výskytu relapsů. Po vyřazení pacientů se změnou DMT byl nárůst ARR a PPR v příslušných obdobích s výjimkou srovnání 90denního období těsně před a po začátku infekce statisticky signifikantní. Domníváme se, že zvýšení PPR před covidem-19 bylo způsobeno vyšším rizikem infekce covidu-19 v důsledku vysokých dávek glukokortikoidů indikovaných k léčbě relapsů. Naše zjištění podporuje studie u 41 pacientů s RS srovnávající výskyt relapsů po infekci covidem-19 s výskytem v předchozích dvou letech (Barzegar et al., 2021). V další menší studii s 54 pacienty však vyšší výskyt relapsů po infekci covid-19 prokázán nebyl (Etemadifar et al., 2021). Autoři zmiňované práce nicméně porovnávali období po infekci covid-19 pouze se šesti předcházejícími měsíci. Limitací studie je tak vedle malého souboru i větší zkreslení způsobené zvýšením počtu relapsů krátce před infekcí.

Benefity této práce jsou zejména rozsah a homogenita souboru a také nezávislé ověření výsledků zopakováním analýzy na datech z Nemocnice Teplice. Mezi limitace naopak patří nízký počet pacientů očkovanych vektorovými vakcínami znemožňující vyhodnotit vliv typu očkovací látky, ale i potenciální navýšení počtu zaznamenaných relapsů po vakcinaci či infekci s ohledem na možné větší zaměření pacientů na zdravotní obtíže v tomto období. Dále by hodnocení ARR po baseline mohlo být reprezentativnější v případě delšího sledování. Zmínit je jistě příhodné i fakt, že vzhledem k odlišným charakteristikám očkovanych pacientů a pacientů s anamnézou covidu-19 není možné tyto dvě kohorty přímo srovnávat. Porovnání by bylo možné provést pouze na základě známých a shromážděných faktorů jako je věk nebo EDSS. Výběrové zkreslení způsobené například vakcinační strategií

u pacientů s RS však nelze odstranit statistickou metodou a mohlo by vést k nesprávné interpretaci.

### 5.2.3. *Vliv covidu-19 na MR*

Poslední prezentovaná studie prokázala zvýšenou míru globální i regionální ztráty objemu mozku a zvýšenou míru zvětšení mozkových komor po infekci virem SARS-CoV-2 u klinicky stabilních pacientů s RS. Tyto výsledky korespondují s dříve publikovanou rozsáhlou studií na zdravých osobách (Douaud et al., 2022). Recentní studie využívající data 14 pacientů s RS sice zrychlení úbytku celkového objemu mozku po covidu-19 neprokázala, prokázala však ve shodě se studií na zdravých osobách (Douaud et al., 2022) regionální úbytek objemu mozku v oblasti parahipokampálních gyrů (Rebsamen et al., 2023). Předpokládáme, že absence asociace SARS-CoV-2 s dalšími objemovými změnami může souviset s nízkou statistickou silou způsobenou malou velikostí vzorku. Ve shodě se studií na zdravé populaci (Douaud et al., 2022) jsme také potvrdili, že strukturální změny mozku související s infekcí jsou závislé na věku. Vyšší věk byl spojen s větším zvětšením mozkových komor a větší ztrátou objemu mozku po SARS-CoV-2 ve srovnání s věkem mladším.

Identifikace klinicky stabilních pacientů bez anamnézy vakcinace proti covidu-19 a s dostatečným množstvím obrazového materiálu sice umožňuje vyhodnotit souvislost mezi virem SARS-CoV-2 a změnami objemu mozkové tkáně bez dominantních rušivých vlivů, nicméně je zároveň i hlavní limitací této práce omezující reprezentativnost skupiny. Výběr pouze stabilních pacientů bez změny DMT také pravděpodobně vysvětluje absenci změny nárůstu počtu nových nebo zvětšujících se T1 a T2 lézí. Nové léze dominantně vypovídají o zánětlivé aktivitě ovlivnitelné DMT, úbytek mozkové tkáně je naopak dominantně známkou neurodegenerace terapeuticky hůře ovlivnitelné (Chard et al., 2002). Co se limitací týče, zapomínat nesmíme ani na možné další nezohledněné matoucí faktory.

Přesto doufáme, že naše výsledky, zejména budou-li potvrzeny dalším výzkumem, mohou mít řadu klinických důsledků. Akcentace ztráty celkového objemu mozku u klinicky stabilního pacienta po infekci covid-19 nemusí být vždy spojena se selháním DMT, ale může být vysvětlena například i touto infekční komorbiditou. Naše práce by proto mohla přispět k lepšímu pochopení interpretace úbytku mozkové tkáně pozorované u pacientů s RS. Lepší pochopení trajektorií úbytku objemu mozkové tkáně v průběhu RS by také mohlo zlepšit hodnocení atrofie mozku v rámci výzkumu. A v neposlední řadě naše zjištění podporuje důležitost preventivních opatření proti šíření i těžšímu průběhu covidu-19 v této specifické populaci. Zcela zásadní jsou pak tato opatření, zejména vakcinace, u starších osob. Jak již bylo prokázáno, vyšší věk je spojen s výrazně horší prognózou a vyšší mortalitou na

covid-19 (Dadras et al., 2022). Dle naší práce je však v této populaci akcentována v souvislosti s infekcí virem SARS-CoV-2 i ztráta objemu mozku. Na druhou stranu rizika plynoucí z vakcinace jsou v této populaci nejnižší (Stastna et al., 2022).

## 6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

### 6.1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021

Hypotéza č. 1: Podíl pacientů léčených HE-DMT v České republice má mezi lety 2013 a 2021 vzrůstající trend. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 2: Podíl dosud neléčených pacientů zahajujících léčbu RS HE-DMT v České republice má mezi lety 2013 a 2021 vzrůstající trend. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Trendy ve vedení terapie RS mezi lety 2013 a 2021 v ČR se zaměřením zejména na terapeuticky naivní pacienty jsme díky datům z registru ReMuS vyhodnotili (Stastna et al., 2023), cíle prvního okruhu disertační práce tedy byly naplněny. Zvyšující se podíl pacientů, kteří zahajují léčbu HE-DMT, může významně zvýšit účinnost léčby. Přináší však také větší potenciální rizika. Důsledné dlouhodobé sledování pacientů v reálné klinické praxi, které umožňují pouze registry, má proto zásadní význam.

### 6.2. RS a covid-19

#### 6.2.1. Průběh covidu-19 u pacientů s RS

Hypotéza č. 3: Průběh covidu-19 je u většiny pacientů s RS mírný (bez pneumonie). – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 4: Pacienti s RS léčení v průběhu dvou měsíců před covidem-19 vysokými dávkami glukokortikoidů jsou ve vyšším riziku těžšího průběhu covidu-19 (pneumonie). – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 5: Pacienti s RS léčení DMT cílicími na molekulu CD20 na povrchu lymfocytů jsou ve vyšším riziku těžšího průběhu covidu-19 (pneumonie). – **Hypotéza byla potvrzena.**

Cílem první práce (Stastna et al., 2021) zmíněné ve druhém tematickém okruhu bylo stanovit tíži průběhu covidu-19 a určit rizikové faktory covidové pneumonie v populaci pacientů s RS. Tyto cíle byly naplněny. Prezentovaná studie potvrzuje, že většina pacientů

s RS má mírný průběh covidu-19. Anti-CD20 terapie, vysoké dávky glukokortikoidů v průběhu dvou měsíců před nástupem infekce a rizikové faktory známé v běžné populaci, jako je vyšší BMI a vyšší věk, byly spojeny s těžším průběhem covidu-19.

### **6.2.2. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19**

Hypotéza č. 6: Větší podíl pacientů prodělá relaps RS v 90 dnech po vakcinaci proti covidu-19 než mezi 90 a 180 dny před vakcinací. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 7: Většina nežádoucích účinků dostupných vakcín proti covidu-19 je u pacientů s RS mírných. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 8: Průměrný věk pacientů, kteří prodělají relaps RS v 90 dnech po vakcinaci proti covidu-19 je nižší než průměrný věk pacientů, kteří relaps v 90 dnech po vakcinaci neprodělají. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Hypotéza č. 9: Větší podíl pacientů prodělá relaps RS v 90 dnech po prokázané infekci virem SARS-CoV-2 než mezi 90 a 180 dny před infekcí. – **Hypotéza byla potvrzena u pacientů bez změny DMT.**

Hypotéza č. 10: Průměrný věk pacientů, kteří prodělají relaps RS v 90 dnech po prokázané infekci virem SARS-CoV-2 je nižší než průměrný věk pacientů, kteří relaps v 90 dnech po infekci neprodělají. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Cílem další prezentované studie (Stastna et al., 2022) bylo vyhodnotit výskyt a rizikové faktory relapsu RS jednak v návaznosti na vakcinaci proti viru SARS-CoV-2, jednak v návaznosti na infekci tímto patogenem. Tyto cíle byly splněny, stejně jako cíl sekundární – vyhodnocení obecného bezpečnostního profilu mRNA vakcín v této specifické populaci. Souhrnně lze říci, že po očkování proti covidu-19 dochází u pacientů s RS k mírnému zvýšení výskytu relapsů, a to především u pacientů mladších 55 let. Toto zvýšení se však dá hodnotit jako klinicky jen minimálně významné. K vyššímu výskytu relapsů však vede také infekce covid-19. Ta s sebou navíc přináší i rizika plynoucí z infekce samotné – zejména u pacientů starších a pacientů léčených anti-CD20 terapií (Stastna et al., 2021). Největší riziko těžkého průběhu covidu-19 tedy hrozí těm, kteří jsou po očkování naopak v nejnižším riziku relapsu.



### 6.2.3. Vliv covidu-19 na MR

Hypotéza č. 11: Nárůst počtu nových nebo zvětšujících se lézí na první MR mozku po covidu-19 byl u klinicky stabilních pacientů větší než nárůst na MR předcházející infekci a druhé MR po infekci. – **Hypotéza nebyla potvrzena.**

Hypotéza č. 12: Změna některých volumetrických parametrů na první MR mozku po covidu-19 byla u klinicky stabilních pacientů větší než změna na MR předcházející infekci a druhé MR po infekci. – **Hypotéza byla potvrzena.**

Poslední prezentovaná práce si kladla za cíl vyhodnotit i subklinickou aktivitu a známky progresu RS v návaznosti na infekci covid-19. Ačkoliv naše práce neprokázala u klinicky stabilních pacientů s RS v souvislosti s covidem-19 zvýšenou aktivitu ve smyslu většího nárůstu nových nebo zvětšujících se T1 či T2 lézí, prokázala zvýšenou míru úbytku objemu mozku a zvětšení mozkových komor.

## 7. Souhrny

### 7.1. Souhrn a klinický význam

Tato disertační práce předkládá čtyři studie, které názorně ukazují význam sledování klinických i paraklinických markerů a vyhodnocování faktorů potenciálně ovlivňujících průběh roztroušené sklerózy v reálné klinické praxi. Nástrojem, který tento nesnadný úkol dokáže splnit, jsou patientské registry. V České republice je již od roku 2013 zaveden celostátní registr ReMuS sledující k 31. prosinci 2021 více než 17 000 pacientů s RS. Na základě dat tohoto registru bylo například možné vyhodnotit trendy ve vedení terapie v České republice a poskytnout tak zpětnou vazbu pro zdravotníky v běžné klinické praxi, specialisty připravující odborná doporučení i osoby zodpovědné za jednání se zdravotními pojišťovny a poskytovatele zdravotní péče. Zjištěné informace o nárůstu podílu HE-DMT jsou vzhledem k narůstajícím důkazům o benefitech tohoto terapeutického přístupu dobrou zprávou, přináší s sebou ale i rizika, která je nutno monitorovat a prevenovat. Příkladem je vyšší riziko těžšího průběhu covidu-19 u pacientů na anti-CD20 terapii prokázané mj. pomocí dat z registru ReMuS. Díky zavedené infrastruktuře registru a schopnosti rychle reagovat na nástup pandemie se tato data mohla již velmi časně stát podkladem pro zavedení přednostní vakcinace rizikových pacientů a také jejich zahrnutí do skupiny indikované k podávání monoklonálních protilátek i antivirotik cílících proti viru SARS-CoV-2.

Vzhledem k tomu, že vakcinace ze svého principu stimuluje imunitní systém, vyvstala však u pacientů s RS vzhledem k její autoimunitní povaze další otázka – bezpečnost vakcinace ve vztahu k aktivitě primárního onemocnění. I na rozklíčování této otázky posloužila data registru, která potvrdila příznivý bezpečnostní profil zejména nejfrekventovaněji podávaných očkovacích látek. Po vakcinaci sice došlo k mírnému signifikantnímu nárůstu relapsů (zejména u pacientů starších 55 let), tento rozdíl byl však jen minimální (-180 až -90 dnů: 3,9 %; -90 až 0 dnů: 3,8 % oproti 0 až +90 dnů: 5,3 %) a klinicky je jeho význam omezený. K vyššímu výskytu nejen relapsů, ale i progresu magneticko-rezonančních nálezů u klinicky stabilních pacientů, však vede dle našich zjištění také infekce covid-19. Ta s sebou navíc přináší i rizika plynoucí z infekce samotné – zejména u pacientů starších a pacientů léčených anti-CD20 terapií. Největší riziko těžkého průběhu covidu-19 tedy hrozí těm, kteří jsou po očkování naopak v nejnižším riziku relapsu a vakcinace i další preventivní opatření jsou tedy v této skupině zcela jistě na místě.

## 7.2. Summary and clinical implications

This thesis presents four studies that illustrate the importance of monitoring clinical and paraclinical markers and evaluating factors potentially influencing the course of multiple sclerosis in real clinical practice. Patient registries are a tool that can accomplish this difficult task. In the Czech Republic, a nationwide ReMuS registry has been in place since 2013, tracking more than 17,000 MS patients as of 31 December 2021. Based on the data from this registry, it has been possible, for example, to evaluate therapeutic trends in the Czech Republic and thus provide feedback to healthcare professionals in routine clinical practice, experts preparing recommendations and those responsible for dealing with health insurance companies and healthcare providers. The findings on the increase in the proportion of HE-DMT are good news given the growing evidence of the benefits of this therapeutic approach, but they also bring with them risks that need to be monitored and prevented. One example is the higher risk of more severe covid-19 in patients on anti-CD20 therapy, as demonstrated by data from the ReMuS registry. Thanks to the established infrastructure of the registry and its ability to respond quickly to the onset of a pandemic, these data could have been used early to prioritise vaccination of patients at risk and include them in the group indicated for monoclonal antibodies and antivirals targeting SARS-CoV-2.

However, since vaccination inherently stimulates the immune system, another question arose in MS patients due to its autoimmune nature - the safety of vaccination concerning the activity of the primary disease. Data from the registry also helped to resolve this question, confirming the favourable safety profile of the most commonly administered vaccines. Although there was a slight significant increase in relapse incidence after vaccination (especially in patients over 55 years of age), this difference was only minimal (-180 to -90 days: 3.9%; -90 to 0 days: 3.8% versus 0 to +90 days: 5.3%) and of limited clinical significance. However, our findings suggest that covid-19 infection also leads to a higher incidence not only of relapses but also of progression of MRI findings in clinically stable patients. Moreover, this carries risks from the infection itself – especially in elderly patients and those treated with anti-CD20 therapy. Thus, those at highest risk of a severe course of covid-19 are those at lowest risk of relapse after vaccination, and vaccination and other preventive measures are certainly appropriate in this group.

## 8. Seznam literatury

1. Achiron, A., Dolev, M., Menascu, S., Zohar, D. N., Dreyer-Alster, S., Miron, S., Shirbint, E., Magalashvili, D., Flechter, S., Givon, U., Guber, D., Stern, Y., Polliack, M., Falb, R., & Gurevich, M. (2021b). COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(6), 864–870. <https://doi.org/10.1177/13524585211003476>
2. Alfredsson, L., & Olsson, T. (2019). Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A028944>
3. Andelova, M., Uher, T., Krasensky, J., Sobisek, L., Kusova, E., Srpova, B., Vodehnalova, K., Friedova, L., Motyl, J., Preiningerova, J. L., Havrdova, E. K., Horakova, D., & Vaneckova, M. (2019). Additive Effect of Spinal Cord Volume, Diffuse and Focal Cord Pathology on Disability in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10(JUL), 820. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2019.00820>
4. Andelova, M., Vodehnalova, K., Krasensky, J., Hardubejova, E., Hrciarova, T., Srpova, B., Uher, T., Menkyova, I., Stastna, D., Friedova, L., Motyl, J., Preiningerova, J. L., Havrdova, E. K., Maréchal, B., Fartaria, M. J., Kober, T., Horakova, D., & Vaneckova, M. (2022). Brainstem lesions are associated with diffuse spinal cord involvement in early multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 22(1), 270. <https://doi.org/10.1186/S12883-022-02778-Z>
5. Andělová, M., Vodehnalová, K., Krásenský, J., Uher, T., Šťastná, D., Menkyová, I., Horáková, D., & Vaněčková, M. (2021). Clinical-radiological paradox in multiple sclerosis – the role of the spinal cord examination. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 84(6), 547–554. <https://doi.org/10.48095/CCCSNN2021547>
6. Ariño, H., Heartshorne, R., Michael, B. D., Nicholson, T. R., Vincent, A., Pollak, T. A., & Vogrig, A. (2022). Neuroimmune disorders in COVID-19. *Journal of Neurology* 2022 269:6, 269(6), 2827–2839. <https://doi.org/10.1007/S00415-022-11050-W>
7. Arneth, B. (2020). Multiple Sclerosis and Smoking. *The American Journal of Medicine*, 133(7), 783–788. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2020.03.008>
8. Ayrygnac, X., le Bars, E., Duflos, C., Hirtz, C., Maleska Maceski, A., Carra-Dallière, C., Charif, M., Pinna, F., Prin, P., Menjot de Champfleury, N., Deverdun, J., Kober, T., Marechal, B., Fartaria, M. J., Corredor Jerez, R., Labauge, P., & Lehmann, S. (2020).

- Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67934-2>
9. Baden, L. R., el Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2035389>
  10. Barzegar, M., Vaheb, S., Mirmosayyeb, O., Afshari-Safavi, A., Nehzat, N., & Shaygannejad, V. (2021). Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 52, 102947. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102947>
  11. Beecham, A. H., Patsopoulos, N. A., Xifara, D. K., Davis, M. F., Kempainen, A., Cotsapas, C., Shah, T. S., Spencer, C., Booth, D., Goris, A., Oturai, A., Saarela, J., Fontaine, B., Hemmer, B., Martin, C., Zipp, F., D'Alfonso, S., Martinelli-Boneschi, F., Taylor, B., ... McCauley, J. L. (2013). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 45(11), 1353–1362. <https://doi.org/10.1038/NG.2770>
  12. Benedict, R. H. B., Deluca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., & Rudick, R. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
  13. Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M. G., Ramasamy, D., & Jakimovski, D. (2021). A deep learning-based approach for simultaneously segmenting T2 lesions and T1 hypointensities in multiple sclerosis regulatory clinical trials. *AAN: Neurology* 96 (15 Supplement) , 4379. <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/48875>
  14. *Big Multiple Sclerosis Data Network – The home of MS Real World Evidence!* (2022). Retrieved December 17, 2022, from <https://bigmsdata.org/>
  15. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6578), 296–301. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABJ8222>

16. Bjornevik, K., Munger, K. L., Cortese, M., Barro, C., Healy, B. C., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Kuhle, J., & Ascherio, A. (2020). Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, *77*(1), 58–64. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2019.3238>
17. Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A., Girard, M., Duquette, P., Trojano, M., Lugaresi, A., Bergamaschi, R., Grammond, P., Alroughani, R., Hupperts, R., McCombe, P., van Pesch, V., Sola, P., Ferraro, D., Grand'Maison, F., ... Robertson, N. (2019). Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*, *321*(2), 175–187. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.20588>
18. Buron, M. D., Chalmer, T. A., Sellebjerg, F., Barzinji, I., Christensen, J. R., Christensen, M. K., Hansen, V., Illes, Z., Jensen, H. B., Kant, M., Papp, V., Petersen, T., Rasmussen, P. V., Schäfer, J., Theódórsdóttir, Á., Weglewski, A., Sorensen, P. S., & Magyari, M. (2020). Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*, *95*(8), E1041–E1051. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010135>
19. Cárdenas-Robledo, S., Otero-Romero, S., Passarell-Bacardit, M. A., Carbonell-Mirabent, P., Sastre-Garriga, J., Montalban, X., & Tintoré, M. (2021). Multiple sclerosis is associated with higher comorbidity and health care resource use: A population-based, case-control study in a western Mediterranean region. *European Journal of Neurology*, *28*(12), 4124–4134. <https://doi.org/10.1111/ENE.15030>
20. Cerqueira, J. J., Compston, D. A. S., Geraldes, R., Rosa, M. M., Schmierer, K., Thompson, A., Tinelli, M., & Palace, J. (2018). Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *89*(8), 844–850. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2017-317509>
21. Český statistický úřad. (2021). *Obyvatelstvo*. [https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo\\_lide](https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide)
22. Chard, D. T., Griffin, C. M., Parker, G. J. M., Kapoor, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Brain*, *125*(2), 327–337. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWF025>

23. Correale, J., Fiol, M., & Gilmore, W. (2006). The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology*, *67*(4), 652–659. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000233834.09743.3B>
24. Coyle, P. K. (2021). What Can We Learn from Sex Differences in MS? *Journal of Personalized Medicine*, *11*(10), 1006. <https://doi.org/10.3390/JPM11101006>
25. Cree, B. A. C., Oksenberg, J. R., & Hauser, S. L. (2022). Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet Neurology*, *21*(3), 211–214. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00040-0)
26. Dadras, O., SeyedAlinaghi, S. A., Karimi, A., Shamsabadi, A., Qaderi, K., Ramezani, M., Mirghaderi, S. P., Mahdiabadi, S., Vahedi, F., Saeidi, S., Shojaei, A., Mehrtak, M., Azar, S. A., Mehraeen, E., & Voltarelli, F. A. (2022). COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: A systematic review. *Health Science Reports*, *5*(3). <https://doi.org/10.1002/HSR2.657>
27. De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M. P., & Sormani, M. P. (2016). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *87*(1), 93–99. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2014-309903>
28. Di Filippo, M., Cordioli, C., Malucchi, S., Annovazzi, P., Cavalla, P., Clerici, V. T., Ragonese, P., Nociti, V., Radaelli, M., Laroni, A., Buttari, F., Lorefice, L., Ferraro, D., Gajofatto, A., Prosperini, L., Fantozzi, R., Boffa, L., Lanzillo, R., Moccia, M., ... Tortorella, C. (2022). mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *93*(4), 448–450. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2021-327200>
29. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ENE.13819>
30. Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F., Arthofer, C., Wang, C., McCarthy, P., Lange, F., Andersson, J. L. R., Griffanti, L., Duff, E., Jbabdi, S., Taschler, B., Keating, P., Winkler, A. M., Collins, R., Matthews, P. M., Allen, N., Miller, K. L., Nichols, T. E., & Smith, S. M. (2022). SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, *604*(7907), 697. <https://doi.org/10.1038/S41586-022-04569-5>
31. Dwyer, M. G., Bergsland, N., & Zivadinov, R. (2014). Improved longitudinal gray and white matter atrophy assessment via application of a 4-dimensional hidden Markov

- random field model. *NeuroImage*, 90, 207–217.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.12.004>
32. Dymont, D. A., Dessa Sadnovich, A., & Ebers, G. C. (1997). Genetics of multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 6(10), 1693–1698.  
<https://doi.org/10.1093/HMG/6.10.1693>
33. Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D., Alijotas-Reig, J., Zinserling, V., Semenova, N., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2020). Covid-19 and autoimmunity. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 19, Issue 8, p. 102597). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
34. Elliott, C., Wolinsky, J. S., Hauser, S. L., Kappos, L., Barkhof, F., Bernasconi, C., Wei, W., Belachew, S., & Arnold, D. L. (2019). Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(14), 1915–1925.  
<https://doi.org/10.1177/1352458518814117>
35. Etemadifar, M., Sedaghat, N., Aghababae, A., Kargar, P. K., Maracy, M. R., Ganjalikhani-Hakemi, M., Rayani, M., Abhari, A. P., Khorvash, R., Salari, M., & Nouri, H. (2021). COVID-19 and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis Patients: A Fight with No Bystander Effect? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, 102915.  
<https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102915>
36. Feys, P., Lamers, I., Francis, G., Benedict, R., Phillips, G., Larocca, N., Hudson, L. D., & Rudick, R. (2017). The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 711–720. <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>
37. Filippi, M., Danesi, R., Derfuss, T., Duddy, M., Gallo, P., Gold, R., Eva, ·, Havrdová, K., Kornek, B., Saccà, F., Mar Tintoré, ·, Weber, J., & Trojano, M. (2023). Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 269, 1670–1677. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10836-8>
38. *FSL - FslWiki*. (2023). Retrieved April 30, 2023, from <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
39. George, P. M., Barratt, S. L., Condliffe, R., Desai, S. R., Devaraj, A., Forrest, I., Gibbons, M. A., Hart, N., Jenkins, R. G., McAuley, D. F., Patel, B. V., Thwaite, E., & Spencer, L.



- G. (2020). Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, 75(11), 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2020-215314>
40. Geraldès, R., Ciccarelli, O., Barkhof, F., De Stefano, N., Enzinger, C., Filippi, M., Hofer, M., Paul, F., Preziosa, P., Rovira, A., DeLuca, G. C., Kappos, L., Yousry, T., Fazekas, F., Frederiksen, J., Gasperini, C., Sastre-Garriga, J., Evangelou, N., & Palace, J. (2018). The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature Reviews. Neurology*, 14(4), 199–213. <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2018.14>
41. Gianfrancesco, M., Hyrich, K. L., Al-Adely, S., Al-Adely, S., Carmona, L., Danila, M. I., Gossec, L., Izadi, Z., Jacobsohn, L., Katz, P., Lawson-Tovey, S., Lawson-Tovey, S., Mateus, E. F., Rush, S., Schmajuk, G., Simard, J., Strangfeld, A., Trupin, L., ... Robinson, P. C. (2020). Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 859–866. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-217871>
42. Giovannoni, G., Popescu, V., Wuerfel, J., Hellwig, K., Iacobescu, E., Jensen, M. B., García-Domínguez, J. M., Sousa, L., de Rossi, N., Hupperts, R., Fenu, G., Bodini, B., Kuusisto, H. M., Stankoff, B., Lycke, J., Airas, L., Granziera, C., & Scalfari, A. (2022). Smouldering multiple sclerosis: the “real MS.” *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15. <https://doi.org/10.1177/17562864211066751>
43. Goumenou, M., Sarigiannis, D., Tsatsakis, A., Anesti, O., Docea, A. O., Petrakis, D., Tsoukalas, D., Kostoff, R., Rakitskii, V., Spandidos, D. A., Aschner, M., & Calina, D. (2020). COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(1), 20–32. <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11079>
44. Granziera, C., Wuerfel, J., Barkhof, F., Calabrese, M., De Stefano, N., Enzinger, C., Evangelou, N., Filippi, M., Geurts, J. J. G., Reich, D. S., Rocca, M. A., Ropele, S., Rovira, À., Sati, P., Toosy, A. T., Vrenken, H., Gandini Wheeler-Kingshott, C. A. M., & Kappos, L. (2021). Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 144(5), 1296–1311. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAB029>
45. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang,

- J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
46. Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. v. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS One*, 5(9), 1–5. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012496>
47. Harding, K., Williams, O., Willis, M., Hrastelj, J., Rimmer, A., Joseph, F., Tomassini, V., Wardle, M., Pickersgill, T., Robertson, N., & Tallantyre, E. (2019). Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 76(5), 536–541. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2018.4905>
48. Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M., & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 43–47. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2017.12.015>
49. Havrdova, E., Galetta, S., Hutchinson, M., Stefoski, D., Bates, D., Polman, C. H., O'Connor, P. W., Giovannoni, G., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Pace, A., Kim, R., & Hyde, R. (2009). Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet. Neurology*, 8(3), 254–260. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3)
50. He, A., Merkel, B., Brown, J. W. L., Zhovits Ryerson, L., Kister, I., Malpas, C. B., Sharmin, S., Horakova, D., Kubala Havrdova, E., Spelman, T., Izquierdo, G., Eichau, S., Trojano, M., Lugaresi, A., Hupperts, R., Sola, P., Ferraro, D., Lycke, J., Grand'Maison, F., ... Kalincik, T. (2020). Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, 19(4), 307–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3)
51. Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., & Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 6), 1461–1465. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWH471>

52. Horáková, D. (2020). Jaká data nabízí celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS? *Http://Solen.Cz/Doi/10.36290/Neu.2020.101.Html*, 21(5), 410–413. <https://doi.org/10.36290/NEU.2020.101>
53. Horakova, D. (2021, March 6). *Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP*. [https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2021/03/2021\\_3\\_6-dh-doporuceni-update.pdf](https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2021/03/2021_3_6-dh-doporuceni-update.pdf)
54. Horakova, D., Rockova, P., Jircikova, J., Dolezal, T., Vachova, M., Hradilek, P., Valis, M., Sucha, J., Martinkova, A., Ampapa, R., Grunermelova, M., Stetkarova, I., Stourac, P., Mares, J., Dufek, M., Kmetova, E., Adamkova, J., & Hrciarova, T. (2019). Initiation of first disease-modifying treatment for multiple sclerosis patients in the Czech republic from 2013 to 2016: Data from the national registry ReMuS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 35, 196–202. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2019.08.003>
55. Horáková, D., Vachová, M., Tvaroh, A., Drahota, J., Mazouchová, A., Mareš, J., Woznicová, I., Zimová, D., Libertínová, J., Martinková, A., Recmanová, E., Grünermelová, M., Vališ, M., Adámková, J., Ampapa, R., Benešová, Y., Dufek, M., Peterka, M., & Havrdová, E. K. (2021). Oral cladribine in the treatment of multiple sclerosis – data from the national registry ReMuS® registry. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 84(6), 555–561. <https://doi.org/10.48095/CCCSNN2021555>
56. Hradilek, P., Meluzinova, E., Zapletalova, O., Hanulikova, P., Horakova, D., Woznicova, I., Pavliska, L., Stetkarova, I., Valis, M., Stourac, P., Adamkova, J., Ampapa, R., Vachova, M., & Mares, J. (2022). Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real World evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 59, 103391. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.103391>
57. Jersild, C., Svejgaard, A., & Fog, T. (1972). HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 1(7762), 1240–1241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90962-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90962-2)
58. Jia, X., Madireddy, L., Caillier, S., Santaniello, A., Esposito, F., Comi, G., Stuve, O., Zhou, Y., Taylor, B., Kilpatrick, T., Martinelli-Boneschi, F., Cree, B. A. C., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L., & Baranzini, S. E. (2018). Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 84(1), 51–63. <https://doi.org/10.1002/ANA.25263>

59. Kalincik, T., & Butzkueven, H. (2019). The MSBase registry: Informing clinical practice. *https://doi.org/10.1177/1352458519848965*, 25(14), 1828–1834. <https://doi.org/10.1177/1352458519848965>
60. Kalinowski, A., Cutter, G., Bozinov, N., Hinman, J. A., Hittle, M., Motl, R., Odden, M., & Nelson, L. M. (2022). The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(2), 289–299. <https://doi.org/10.1177/13524585211017013>
61. Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A. K., Beiki, O., Glaser, A., & Hillert, J. (2017). Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1233–1240. <https://doi.org/10.1177/1352458516675039>
62. Keyhanian, K., Umeton, R. P., Mohit, B., Davoudi, V., Hajighasemi, F., & Ghasemi, M. (2021). SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 350). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>
63. Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., & Eriksson, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), 1123–1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
64. Komenda, M., Karolyi, M., Bulhart, V., Žofka, J., Brauner, T., Hak, J., Jarkovský, J., Mužík, J., Blaha, M., Kubát, J., Klimeš, D., Langhammer, P., Daňková, Š., Májek, O., Bartůňková, M., & Dušek, L. (2021). *Onemocnění aktuálně [online]*. <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
65. Kubala Havrdová, E., & Piťha, J. (2020). *Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra*. [https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs\\_odborna-2.0\\_final\\_pub\\_web-2.pdf](https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf)
66. Leblanc, S., Lefort, M., le Page, E., Michel, L., & Leray, E. (2022). Trends in disease-modifying therapy use in patients with multiple sclerosis using a 10-year population-based cohort study in France. *https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2061950*, 22(5), 411–418. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2061950>
67. Lincoln, M. R., Montpetit, A., Cader, M. Z., Saarela, J., Dymont, D. A., Tiislar, M., Ferretti, V., Tienari, P. J., Sadovnick, A. D., Peltonen, L., Ebers, G. C., & Hudson, T. J. (2005). A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC

- region with multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 37(10), 1108–1112. <https://doi.org/10.1038/NG1647>
68. Loosen, S. H., Doege, C., Meuth, S. G., Luedde, T., Kostev, K., & Roderburg, C. (2022). Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Frontiers in Immunology*, 13, 937583. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.937583/XML/NLM>
69. Lotan, I., Wilf-Yarkoni, A., Friedman, Y., Stiebel-Kalish, H., Steiner, I., & Hellmann, M. A. (2021). Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in multiple sclerosis (MS): Early experience from a tertiary MS center in Israel. *European Journal of Neurology*, 28(11), 3742–3748. <https://doi.org/10.1111/ENE.15028>
70. Louapre, C., Collongues, N., Stankoff, B., Giannesini, C., Papeix, C., Bensa, C., Deschamps, R., Créange, A., Wahab, A., Pelletier, J., Heinzlef, O., Labauge, P., Guilloton, L., Ahle, G., Goudot, M., Bigaut, K., Laplaud, D. A., Vukusic, S., Lubetzki, C., & De Sèze, J. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 77(9), 1079–1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>
71. Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>
72. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
73. Luchetti, S., Fransen, N. L., van Eden, C. G., Ramaglia, V., Mason, M., & Huitinga, I. (2018). Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathologica*, 135(4), 511–528. <https://doi.org/10.1007/S00401-018-1818-Y/FIGURES/9>
74. Luna, G., Alping, P., Burman, J., Fink, K., Fogdell-Hahn, A., Gunnarsson, M., Hillert, J., Langer-Gould, A., Lycke, J., Nilsson, P., Salzer, J., Svenningsson, A., Vrethem, M., Olsson, T., Piehl, F., & Frisell, T. (2020). Infection Risks Among Patients With Multiple

- Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurology*, 77(2), 184–191. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2019.3365>
75. Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES7030056>
76. Maggi, E., Canonica, G. W., & Moretta, L. (2020). COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>
77. Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2020). Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.00851>
78. Manouchehrinia, A., Huang, J., Hillert, J., Alfredsson, L., Olsson, T., Kockum, I., & Constantinescu, C. S. (2022). Smoking Attributable Risk in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 845. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.840158/BIBTEX>
79. Marrie, R. A., Horwitz, R. I., Cutter, G., Tyry, T., & Vollmer, T. (2011). Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(2), 135–141. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.2010.01436.X>
80. Marrie, R. A., Patten, S. B., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Svenson, L. W., Jette, N., & Fisk, J. (2016). Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*, 86(14), 1279–1286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002481>
81. Marrie, R. A., Rudick, R., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2010). Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(13), 1041. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181D6B125>
82. Martin, S. J., McGlasson, S., Hunt, D., & Overell, J. (2019). Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis of case-control studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(9), 1059–1067. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2018-319190>
83. Matušková, V., Preiningrová, J. L., Vysloužilová, D., Michalec, M., Kasl, Z., & Vlková, E. (2016). Použití optické koherenční tomografie u roztroušene sklerózy. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 79(1), 33–40. <https://doi.org/10.14735/AMCSNN201633>

84. McKay, K. A., Kwan, V., Duggan, T., & Tremlett, H. (2015). Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: A systematic review. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/817238>
85. Mehta, P., Porter, J. C., Chambers, R. C., Isenberg, D. A., & Reddy, V. (2020). B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: where do we stand? *The Lancet Rheumatology*, 2(10), e589–e590. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30270-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30270-8)
86. Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1663–1679. [https://doi.org/10.26355/EURREV\\_202102\\_24877](https://doi.org/10.26355/EURREV_202102_24877)
87. Möhn, N., Konen, F. F., Pul, R., Kleinschnitz, C., Prüss, H., Witte, T., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2020). Experience in Multiple Sclerosis Patients with COVID-19 and Disease-Modifying Therapies: A Review of 873 Published Cases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/JCM9124067>
88. Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
89. Moreno-Torres, I., Meca Lallana, V., Costa-Frossard, L., Oreja-Guevara, C., Aguirre, C., Alba Suárez, E. M., Gómez Moreno, M., Borrega Canelo, L., Sabín Muñoz, J., Aladro, Y., Cárcamo, A., Rodríguez García, E., Cuello, J. P., Monreal, E., Sainz de la Maza, S., Pérez Parra, F., Valenzuela Rojas, F., López de Silanes de Miguel, C., Casanova, I., ... García Domínguez, J. M. (2021). Risk and outcomes of COVID-19 in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 28(11), 3712–3721. <https://doi.org/10.1111/ENE.14990>
90. Müller, L., di Benedetto, S., & Pawelec, G. (2019). The Immune System and Its Dysregulation with Aging. *Sub-Cellular Biochemistry*, 91, 21–43. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_2)

91. Multiple sclerosis international federation. (2022). *The coronavirus and MS – updated global advice*. Retrieved February 6, 2022, from <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>
92. Novakova, L., Zetterberg, H., Sundström, P., Axelsson, M., Khademi, M., Gunnarsson, M., Malmeström, C., Svenningsson, A., Olsson, T., Piehl, F., Blennow, K., & Lycke, J. (2017). Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*, *89*(22), 2230–2237. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004683>
93. Oh, J., Ontaneda, D., Azevedo, C., Klawiter, E. C., Absinta, M., Arnold, D. L., Bakshi, R., Calabresi, P. A., Crainiceanu, C., Dewey, B., Freeman, L., Gauthier, S., Henry, R., Inglese, M., Kolind, S., Li, D. K. B., Mainero, C., Menon, R. S., Nair, G., ... Reich, D. S. (2019). Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: A consensus statement from NAIMS. *Neurology*, *92*(11), 519–533. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007099>
94. Ontaneda, D., Fox, R. J., & Chataway, J. (2015). Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 208–223. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
95. Palacios, N., Alonso, A., Brønnum-Hansen, H., & Ascherio, A. (2011). Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Annals of Epidemiology*, *21*(7), 536–542. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEPIDEM.2011.03.001>
96. Pandit, L. (2019). No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis - Shifting the Goal Posts. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *22*(3), 261. [https://doi.org/10.4103/AIAN.AIAN\\_159\\_19](https://doi.org/10.4103/AIAN.AIAN_159_19)
97. Pavelek, Z., Sobíšek, L., Šarláková, J., Potužník, P., Peterka, M., Štětkárová, I., Štourač, P., Mareš, J., Hradílek, P., Ampapa, R., Grünermelová, M., Vachová, M., Recmanová, E., Angelucci, F., Halúsková, S., & Vališ, M. (2021). Comparison of Therapies in MS Patients After the First Demyelinating Event in Real Clinical Practice in the Czech Republic: Data From the National Registry ReMuS. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.593527>
98. Peeters, L. M., Parciak, T., Walton, C., Geys, L., Moreau, Y., De Brouwer, E., Raimondi, D., Pirmani, A., Kalincik, T., Edan, G., Simpson-Yap, S., De Raedt, L., Dauxais, Y.,



- Gautrais, C., Rodrigues, P. R., McKenna, L., Lazovski, N., Hillert, J., Forsberg, L., ... Rijke, N. (2020). COVID-19 in people with multiple sclerosis: A global data sharing initiative. *https://doi.org/10.1177/1352458520941485*, 26(10), 1157–1162. <https://doi.org/10.1177/1352458520941485>
99. Persson, R., Lee, S., Ulcickas Yood, M., Wagner, USN, MC, C. M., Minton, N., Niemcryk, S., Lindholm, A., Evans, A. M., & Jick, S. S. (2020). Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 41. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.101982>
100. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. v., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034577>
101. Prat, E., Tomaru, U., Sabater, L., Park, D. M., Granger, R., Kruse, N., Ohayon, J. M., Bettinotti, M. P., & Martin, R. (2005). HLA-DRB5\*0101 and -DRB1\*1501 expression in the multiple sclerosis-associated HLA-DR15 haplotype. *Journal of Neuroimmunology*, 167(1–2), 108–119. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2005.04.027>
102. Preiningerova, J. L., Zakostelska, Z. J., Srinivasan, A., Ticha, V., Kovarova, I., Kleinova, P., Tlaskalova-Hogenova, H., & Havrdova, E. K. (2022). Multiple Sclerosis and Microbiome. *Biomolecules* 2022, Vol. 12, Page 433, 12(3), 433. <https://doi.org/10.3390/BIOM12030433>
103. Prosperini, L., Mancinelli, C. R., Solaro, C. M., Nociti, V., Haggiag, S., Cordioli, C., de Giglio, L., de Rossi, N., Galgani, S., Rasia, S., Ruggieri, S., Tortorella, C., Capra, R., Mirabella, M., & Gasperini, C. (2020). Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*, 17(3), 994. <https://doi.org/10.1007/S13311-020-00847-0>
104. Prosperini, L., Tortorella, C., Haggiag, S., Ruggieri, S., Galgani, S., & Gasperini, C. (2022). Increased risk of death from COVID-19 in multiple sclerosis: a pooled analysis of observational studies. *Journal of Neurology*, 269(3), 1114–1120. <https://doi.org/10.1007/S00415-021-10803-3>

105. Pugliatti, M., Berger, T., Hartung, H. P., Oreja-Guevara, C., & Bar-Or, A. (2022). Multiple sclerosis in the era of COVID-19: Disease course, DMTs and SARS-CoV2 vaccinations. *Current Opinion in Neurology*, 35(3), 319–327. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001066>
106. Ramagopalan, S. v., Dobson, R., Meier, U. C., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet. Neurology*, 9(7), 727–739. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70094-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70094-6)
107. Ramanujam, R., Zhu, F., Fink, K., Karrenbauer, V. D., Lorscheider, J., Benkert, P., Kingwell, E., Tremlett, H., Hillert, J., Manouchehrinia, A., Shirani, A., Zhao, Y., Evans, C., van der Kop, M. L., Gustafson, G., Petkau, J., & Oger, J. (2021). Accurate classification of secondary progression in multiple sclerosis using a decision tree. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(8), 1240–1249. <https://doi.org/10.1177/1352458520975323>
108. Rebsamen, M., Friedli, C., Radojewski, P., Diem, L., Chan, A., Wiest, R., Salmen, A., Rummel, C., & Hoepner, R. (2023). Multiple sclerosis as a model to investigate SARS-CoV-2 effect on brain atrophy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29(2), 538–543. <https://doi.org/10.1111/CNS.14050>
109. Reder, A. T., Centonze, D., Naylor, M. L., Nagpal, A., Rajbhandari, R., Altincatal, A., Kim, M., Berdofe, A., Radhakrishnan, M., Jung, E., Sandrock, A. W., Smirnakis, K., Popescu, C., & de Moor, C. (2021). COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*, 35(3), 317–330. <https://doi.org/10.1007/S40263-021-00804-1>
110. Rosso, M., & Chitnis, T. (2020). Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA Neurology*, 77(2), 245–253. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2019.4271>
111. Rotstein, D., & Montalban, X. (2019). Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 15(5), 287–300. <https://doi.org/10.1038/S41582-019-0170-8>
112. Sadighi Akha, A. A. (2018). Aging and the immune system: An overview. *Journal of Immunological Methods*, 463, 21–26. <https://doi.org/10.1016/J.JIM.2018.08.005>
113. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truysers, C., Fennema, H., Spiessens, B., Offergeld, K., Scheper, G., Taylor, K. L., Robb, M. L., Treanor, J., Barouch, D. H., Stoddard, J., Ryser, M. F.,

- Marovich, M. A., ... Douoguih, M. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2101544>
114. *Safety of COVID-19 vaccines* | European Medicines Agency. (2022). Retrieved January 9, 2022, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>
115. Saidha, S., Al-Louzi, O., Ratchford, J. N., Bhargava, P., Oh, J., Newsome, S. D., Prince, J. L., Pham, D., Roy, S., van Zijl, P., Balcer, L. J., Frohman, E. M., Reich, D. S., Crainiceanu, C., & Calabresi, P. A. (2015). Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Annals of Neurology*, 78(5), 801–813. <https://doi.org/10.1002/ANA.24487>
116. Salter, A., Fox, R. J., Newsome, S. D., Halper, J., Li, D. K. B., Kanellis, P., Costello, K., Bebo, B., Rammohan, K., Cutter, G. R., & Cross, A. H. (2021). Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0688>
117. Schmidt, H., Williamson, D., & Ashley-Koch, A. (2007). HLA-DR15 Haplotype and Multiple Sclerosis: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 165(10), 1097–1109. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWK118>
118. Sharifian-Dorche, M., Sahraian, M. A., Fadda, G., Osherov, M., Sharifian-Dorche, A., Karaminia, M., Saveriano, A. W., La Piana, R., Antel, J. P., & Giacomini, P. S. (2021). COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 50. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102800>
119. Simonsen, C. S., Flemmen, H. Ø., Broch, L., Brunborg, C., Berg-Hansen, P., Moen, S. M., & Celius, E. G. (2021). Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.693017>
120. Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy*, 7(1), 59–85. <https://doi.org/10.1007/S40120-017-0086-4>

121. Sormani, M., De Rossi, N., Schiavetti, I., Carmisciano, L., Cordioli, C., Moiola, L., Radaelli, M., Immovilli, P., Capobianco, M., Trojano, M., Zaratini, P., Tedeschi, G., Comi, G., Battaglia, M., Patti, F., & Salvetti, M. (2021). Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 89(4), 780–789. <https://doi.org/10.1002/ANA.26028>
122. Sormani, M. P., Kappos, L., Radue, E. W., Cohen, J., Barkhof, F., Sprenger, T., Piani Meier, D., Häring, D., Tomic, D., & De Stefano, N. (2017). Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 656–664. <https://doi.org/10.1177/1352458516659550>
123. Spelman, T., Magyari, M., Piehl, F., Svenningsson, A., Rasmussen, P. V., Kant, M., Sellebjerg, F., Joensen, H., Hillert, J., & Lycke, J. (2021). Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*, 78(10), 1197–1204. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.2738>
124. Stastna, D., Drahota, J., Lauer, M., Mazouchova, A., Menkyova, I., Adamkova, J., Ampapa, R., Dufek, M., Grunermelova, M., Hradilek, P., Kubala Havrdova, E., Mares, J., Martinkova, A., Pavelek, Z., Peterka, M., Recmanova, E., Rockova, P., Stetkarova, I., Stourac, P., ... Horakova, D. (2023). The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>
125. Šťastná, D., & Horáková, D. (2021). Ovlivnění dlouhodobé progrese roztroušené sklerózy - svítá na lepší časy? *Neurologie pro Praxi*, 22(1), 40–44. <https://doi.org/10.36290/NEU.2020.104>
126. Stastna, D., Menkyova, I., Drahota, J., Hrciarova, T., Kubala Havrdova, E., Vachova, M., Andelova, M., Kleinova, P., Kovarova, I., Krasulova, E., Preiningerova, J. L., Novakova, I., Novotna, K., Novotna, M., Nytrova, P., Pavlickova, J., Srpova, B., Storey, K., Ticha, V., ... Horakova, D. (2022). To be or not to be vaccinated: The risk of MS or NMOSD relapse after COVID-19 vaccination and infection. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 65. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2022.104014>
127. Stastna, D., Menkyova, I., Drahota, J., Mazouchova, A., Adamkova, J., Ampapa, R., Grunermelova, M., Peterka, M., Recmanova, E., Rockova, P., Rous, M., Stetkarova, I., Valis, M., Vachova, M., Woznicova, I., & Horakova, D. (2021). Multiple sclerosis,

- neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 54, 103104. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103104>
128. Šťastná, D., Menkyová, I., & Horáková, D. (2021). RS a NMOSD v době pandemie covid-19 - co vše jsme se již naučili? *Neurologie pro Praxi*, 22(4), 289–293. <https://doi.org/10.36290/NEU.2021.039>
129. Šťastná, D., Menkyová, I., & Horáková, D. (2022). Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy - milník v úhradových kritériích. *Neurologie pro Praxi*, 23(4), 312–316. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.030>
130. Šťastná, D., Menkyová, I., & Horáková, D. (2023). Progresivní roztroušená skleróza ve světle nejnovějších poznatků. *Cesk Slov Ne Urol N*, 86(1). <https://doi.org/10.48095/cccsnn202310>
131. Šťastná, D., Menkyová Ingrid, & Horáková, D. (2023). Vysoce účinná terapie již od první ataky - důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurologie pro Praxi*, 24(1), 40–44. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.068>
132. Sun, M. J., Liu, N., Xie, Q. F., Li, X., Sun, J., Wang, H., & Wang, M. X. (2021). A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102870>
133. Syed, Y. Y. (2018). Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 32(9), 883–890. <https://doi.org/10.1007/S40263-018-0568-7/METRICS>
134. Takewaki, D., & Yamamura, T. (2021). Gut microbiome research in multiple sclerosis. *Neuroscience Research*, 168, 28–31. <https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2021.05.001>
135. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
136. Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

137. Thompson, A. J., Carroll, W., Ciccarelli, O., Comi, G., Cross, A., Donnelly, A., Feinstein, A., Fox, R. J., Helme, A., Hohlfeld, R., Hyde, R., Kanellis, P., Landsman, D., Lubetzki, C., Marrie, R. A., Morahan, J., Montalban, X., Musch, B., Rawlings, S., ... Coetzee, T. (2022). Charting a global research strategy for progressive MS-An international progressive MS Alliance proposal. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(1), 16–28. <https://doi.org/10.1177/13524585211059766>
138. Uher, T., Krasensky, J., Malpas, C., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Kubala Havrdova, E., Vaneckova, M., Horakova, D., Zivadinov, R., & Kalincik, T. (2021b). Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(3). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000979>
139. Vaneckova, M., Piredda, G. F., Anellova, M., Krasensky, J., Uher, T., Srpova, B., Havrdova, E. K., Vodehnalova, K., Horakova, D., Hilbert, T., Maréchal, B., Fartaria, M. J., Ravano, V., & Kober, T. (2022). Periventricular gradient of T1 tissue alterations in multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 34. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2022.103009>
140. Vitkova, M., Diouf, I., Malpas, C., Horakova, D., Kubala Havrdova, E., Patti, F., Ozakbas, S., Izquierdo, G., Eichau, S., Shaygannejad, V., Onofrj, M., Lugaresi, A., Alroughani, R., Prat, A., Larochele, C., Girard, M., Duquette, P., Terzi, M., Boz, C., ... Kalincik, T. (2022). Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation With Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. *Neurology*, 98(24), E2401–E2412. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200545>
141. Voskuhl, R. R. (2020). The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(5), 554–560. <https://doi.org/10.1177/1352458519892491>
142. Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1/ATTACHMENT/BD910DFE-2C8A-4512-A277-6B1DBA6322EE/MMC2.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1/ATTACHMENT/BD910DFE-2C8A-4512-A277-6B1DBA6322EE/MMC2.PDF)

143. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., la Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
144. Wattjes, M. P., Ciccarelli, O., Reich, D. S., Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Gasperini, C., Hachohen, Y., Kappos, L., Li, D. K. B., Mankad, K., Montalban, X., Newsome, S. D., Oh, J., Palace, J., Rocca, M. A., ... Tintore, M. (2021). 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *20*(8), 653–670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8)
145. Weier, K., Mazraeh, J., Naegelin, Y., Thoeni, A., Hirsch, J. G., Fabbro, T., Bruni, N., Duyar, H., Bendfeldt, K., Radue, E. W., Kappos, L., & Gass, A. (2012). Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *18*(11), 1560–1569. <https://doi.org/10.1177/1352458512442754>
146. Wesnes, K., Myhr, K. M., Riise, T., Kvistad, S. S., Torkildsen, Ø., Wergeland, S., Holmøy, T., Midgard, R., Bru, A., Edland, A., Eikeland, R., Gosal, S., Harbo, H. F., Kleveland, G., Sørenes, Y. S., Øksendal, N., & Bjørnevik, K. (2021). Low vitamin D, but not tobacco use or high BMI, is associated with long-term disability progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *50*, 102801. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.102801>
147. Wildner, P., Stasiołek, M., & Matysiak, M. (2020). Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *37*. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2019.101452>
148. World Health Organisation. (2020). *Clinical management of COVID-19*. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1328457/retrieve>
149. Zabalza, A., Cárdenas-Robledo, S., Tagliani, P., Arrambide, G., Otero-Romero, S., Carbonell-Mirabent, P., Rodríguez-Barranco, M., Rodríguez-Acevedo, B., Restrepo Vera, J. L., Resina-Salles, M., Midaglia, L., Vidal-Jordana, A., Río, J., Galan, I., Castillo, J., Cobo-Calvo, Á., Comabella, M., Nos, C., Sastre-Garriga, J., ... Montalban, X. (2021). COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and

serological response. *European Journal of Neurology*, 28(10), 3384–3395.  
<https://doi.org/10.1111/ENE.14690>

150. Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>



## 9. Seznam publikací

### 9.1. Seznam publikací, které jsou podkladem disertační práce

**Stastna, D.**, Menkyova, I., Drahota, J., Mazouchova, A., Adamkova, J., Ampapa, R., Grunermelova, M., Peterka, M., Recmanova, E., Rockova, P., Rous, M., Stetkarova, I., Valis, M., Vachova, M., Woznicova, I., & Horakova, D. (2021). Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 54. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103104>  
IF = 4,808; originální práce

**Stastna, D.**, Menkyova, I., Drahota, J., Hrciarova, T., Kubala Havrdova, E., Vachova, M., Andelova, M., Kleinova, P., Kovarova, I., Krasulova, E., Preiningerova, J. L., Novakova, I., Novotna, K., Novotna, M., Nytrova, P., Pavlickova, J., Srpova, B., Storey, K., Ticha, V., ... Horakova, D. (2022). To be or not to be vaccinated: The risk of MS or NMOSD relapse after COVID-19 vaccination and infection. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 65. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2022.104014>  
IF = 4,808; originální práce

**Stastna, D.**, Drahota, J., Lauer, M., Mazouchova, A., Menkyova, I., Adamkova, J., Ampapa, R., Dufek, M., Grunermelova, M., Hradilek, P., Kubala Havrdova, E., Mares, J., Martinkova, A., Pavelek, Z., Peterka, M., Recmanova, E., Rockova, P., Stetkarova, I., Stourac, P., Vachova, M., ... Horakova, D. (2023). The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 10.5507/bp.2023.015. Advance online publication. <https://doi.org/10.5507/bp.2023.015>  
IF = 1,648; originální práce

**Šťastná, D.**, Menkyová, I., & Horáková, D. (2023). Progresivní roztroušená skleróza ve světle nejnovějších poznatků. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 86(1). <https://doi.org/10.48095/cccsnm202310>  
IF = 0,411; přehledový článek

**Šťastná, D.**, & Horáková, D. (2021). Ovlivnění dlouhodobé progresse roztroušené sklerózy – svítá na lepší časy? *Neurologie pro praxi*, 22(1), 40–44.

<https://doi.org/10.36290/NEU.2020.104>

přehledový článek

**Šťastná, D.**, Menkyová, I., & Horáková, D. (2021). RS a NMOSD v době pandemie covid-19 – co vše jsme se již naučili? *Neurologie pro praxi*, 22(4): 289–294.

<https://doi.org/10.36290/NEU.2021.039>

přehledový článek

**Šťastná, D.**, Menkyová, I., & Horáková, D. (2022). Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích. *Neurologie pro praxi*, 23(4), 312–316. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.030>

přehledový článek

**Šťastná, D.**, Menkyová I., & Horáková, D. (2023). Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurologie pro Praxi*, 24(1), 40–44.

<https://doi.org/10.36290/NEU.2022.068>

přehledový článek

## 9.2. Seznam publikací, které souvisí s tématem disertační práce

Andelova, M., Vodehnalova, K., Krasensky, J., Hardubejova, E., Hrciarova, T., Srpova, B., Uher, T., Menkyova, I., **Stastna, D.**, Friedova, L., Motyl, J., Preiningerova, J. L., Havrdova, E. K., Maréchal, B., Fartaria, M. J., Kober, T., Horakova, D., & Vaneckova, M. (2022). Brainstem lesions are associated with diffuse spinal cord involvement in early multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 22(1), 270. <https://doi.org/10.1186/S12883-022-02778-Z>

IF = 2,903; originální práce

Andělová, M., Vodehnalová, K., Krásenský, J., Uher, T., **Šťastná, D.**, Menkyová, I., Horáková, D., & Vaněčková, M. (2021). Clinical-radiological paradox in multiple sclerosis – the role of the spinal cord examination. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 84(6), 547–554. <https://doi.org/10.48095/CCCSNN2021547>

IF = 0,411; originální práce

Novotná, K., Větrovská, R., Strusková, E., Menkyová, I., Šťastná, D., & Kubala Havrdová, E. (2022). Despite the COVID-19 Pandemic, People with Chronic Neurological Disease (Multiple Sclerosis) are Trying to Maintain Physical Activity. *Studia Sportiva*, 16(2), 46–52. <https://doi.org/10.5817/StS2022-2-6>  
originální práce