

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



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

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

MUDr. Dominika Šťastná  
2023

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta,  
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Školitel: doc. MUDr. Dana Horáková, 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

## Obsah

1. Úvod.....	6
2. Hypotézy a cíle práce.....	7
3. Materiál a metodika .....	9
4. Výsledky .....	11
5. Diskuze .....	13
6. Závěry .....	14
7. Použitá literatura .....	16
8. Seznam publikací .....	18

# 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. 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 projevilo 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; 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).

## 2. Hypotézy a cíle práce

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 Českého celostátního registru pacientů s RS (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 vysoce účinnou chorobu modifikující terapií (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 magnetické rezonanci (MR) mozku a určení výskytu nových nebo zvětšujících se lézí na MR mozku u klinicky stabilních pacientů (bez relapsu či progresu disability dle Kurzkeho stupnice postižení – 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. Materiál a metodika**

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

Na základě dat z českého národního registru ReMuS k 31. prosinci 2021 jsme metodami popisné statistiky analyzovali data pacientů s RS k 31. prosinci jednotlivých let fungování registru (tedy 2013–2021). Zaměřili jsme se zejména na pacienty, kteří zahajovali svoji první DMT, a to buď základní (P-DMT: interferony, dimethyl fumarát, glatiramer acetát, teriflunomid) nebo HE-DMT (anti-CD20 DMT, sfingosin-1-fosfátové modulátory, natalizumab, alemtuzumab, kladribin).

### **3.2. RS a covid-19**

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

Od 1. března 2020 do 28. února 2021 hlásilo 12 RS center představujících 70 % české populace pacientů s RS laboratorně potvrzené případy covidu-19 prostřednictvím celostátního registru ReMuS. Primárním hodnoceným parametrem byl klinický stav pacienta v nejzávažnějším momentu průběhu infekce (na osmibodové ordinální stupnici), označovaný jako skóre závažnosti covidu-19. Údaje byly porovnávány mezi pacienty bez radiologicky potvrzené pneumonie (mírný covid-19; odpovídá skóre závažnosti covidu-19 jeden až tři) a

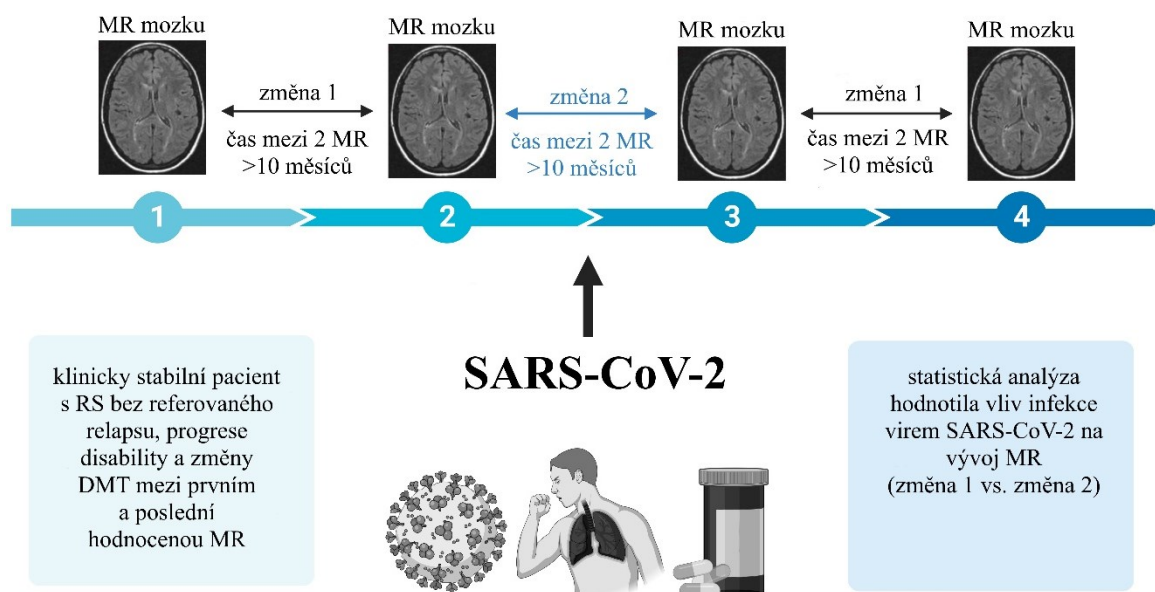
pacienty s radiologicky potvrzenou pneumonií, resp. skóre závažnosti covidu-19 čtyři a více (těžší covid-19). Na relevantní identifikované proměnné byl aplikován univariální logistický regresní model pro posouzení jejich souvislosti s průběhem covidu-19 (mírný vs. těžší covid-19). Následně byla provedena multivariální logistická regrese s cílem určit, které proměnné jsou nezávisle asociovány s těžším průběhem covidu-19. Výběr proměnných byl založen na výsledcích univariální 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 multivariálního logistického regresního modelu.

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

Data v další retrospektivní kohortové studii byla shromažďována prostřednictvím českého celostátního registru ReMuS od 1. března 2020 do 30. října 2021. Pomocí McNemarova párového testu jsme porovnávali podíl pacientů s alespoň jedním relapsem RS v 90 dnech po očkování nebo infekci covid-19 s 90denními intervaly během předchozího roku. 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.

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

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 progresu postižení dle EDSS, bez změny DMT a bez podání vysokých dávek kortikosteroidů ve vyhodnocovaném období) starší 18 let sledovaní ve Všeobecné fakulní 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 očkováni. Zahrnuti byli pouze pacienti, kteří podstoupili alespoň jednu MR mozku před i po infekci, přičemž rozestup mezi jednotlivými MR byl  $> 10$  měsíců (viz obr.). 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.



**Obr.: Design studie.**

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

## 4. Výsledky

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

Na základě dat z 31. prosince 2021 vzrostl celkový počet pacientů s RS sledovaných v ReMuS z 9 019 v roce 2013 (7 z 15 RS center) na 12 940 v roce 2016 (ze všech 15 českých RS center) a 17 478 v roce 2021. Podíl pacientů v ReMuS léčených DMT se v těchto letech pohyboval mezi 76 a 83 %, ale podíl pacientů léčených HE-DMT se zvýšil z 16,2 % v roce 2013 na 37,1 % v roce 2021. Během sledovaného období zahájilo svoji první DMT celkem 8 491 pacientů. Podíl terapeuticky naivních pacientů (všechny fenotypy RS), kteří začali užívat HE-DMT, se zvýšil z 2,1 % v roce 2013 na 18,5 % v roce 2021.

### 4.2. RS a covid-19

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

K 28. únoru 2021 bylo v registru ReMuS nahlášeno 958 pacientů s laboratorně potvrzeným covidem-19 se známým výsledkem akutní infekce (uzdravení/úmrtí). Celkem 50 pacientů s RS prodělalo pneumonii, tři pacienti zemřeli. Incidence covidu-19 u pacientů s RS se zdá být obdobná (nebo i nižší) než v běžné české populaci. Prostřednictvím multivariantního logistického regresního modelu jsme jako nezávislé proměnné asociované s těžším průběhem

covidu-19 prokázali vyšší věk (OR á 10 let 2,0; 95% CI 1,4–2,9), vyšší BMI (OR 1,1; 95% CI 1,0–1,1), anti-CD20 terapii (OR 7,0; 95% CI 3,1–15,9) a léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů během dvou měsíců před nástupem covidu-19 (OR 2,8; 95% CI 0,1–7,5). Zvýšená pravděpodobnost výskytu pneumonie u pacientů s RS léčených anti-CD20 terapií ve srovnání s pacienty na jiné DMT (stejný věk, pohlaví, BMI, léčba vysokými dávkami glukokortikoidů během 2 měsíců před nástupem covidu-19, přítomnost plicní komorbidity) byla potvrzena pomocí metody propensity score matching (OR 8,9; 95% CI 3,0–33,2).

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

K 30. říjnu 2021 jsme v RS centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze identifikovali 1661 očkovaných (90,11 % BNT162b2) pacientů s RS bez anamnézy covidu-19 a 495 neočkovaných pacientů s RS, kteří covid-19 prodělali. Časné nežádoucí účinky minimálně po podání jedné dávky vakcíny referovalo 1221 (73,5 %) pacientů. Celkem 3002 (93,3 %) nežádoucích účinků bylo mírných, 214 (6,7 %) středně těžkých a jeden (0,03 %) závažný. Dále jsme pozorovali mírné zvýšení podílu pacientů s alespoň jedním klinickým relapsem po očkování (-360 až -270 dnů: 4,5 %; -270 až -180 dnů: 4,3 %; - 80 až -90 dnů: 3,85 %; -90 až 0 dnů: 3,79 % oproti 0 až +90 dnů: 5,30 %) i po infekci covid-19 (-360 až -270 dnů: 4,4 %; -270 až -180 dnů: 5,1 %; -80 až -90 dnů: 4,7 %; -90 až 0 dnů: 6,9 % oproti 0 až +90 dnů: 7,3 %). S relapsem po očkování, stejně jako po infekci, byl spojen nižší věk.

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

Do poslední studie prezentované v této práci bylo zahrnuto 181 pacientů s celkem 443 MR snímky. 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). 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. 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:  $B = 0,17$ ;  $SE = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5. Diskuze

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 pojišťovnami 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.

## 6. Závěry

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

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

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

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***

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. Použitá literatura

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2020). Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.00851>



9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. Sormani, M., De Rossi, N., Schiavetti, I., Carmisciano, L., Cordioli, C., Moiola, L., Radaelli, M., Immovilli, P., Capobianco, M., Trojano, M., Zaratin, 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>
14. 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, Czechoslovakia*. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>

## 8. Seznam publikací

### 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

**Štastná, 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

**Štastná, 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/cccsnn202310>

IF = 0,411; přehledový článek

**Štastná, 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

**Štastná, 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

**Štastná, 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

**Štastná, 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

## Seznam publikací, které souvisí s tématem disertační práce

Andelova, M., Vodehnalova, K., Krasensky, J., Hardubejova, E., Hrnčiarova, T., Srpova, B., Uher, T., Menkyova, I., **Štastna, 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