

Časná vysoce účinná léčba roztroušené sklerózy: terapeutický úspěch navzdory bezpečnostním překážkám

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.¹, prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.², doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

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

²Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Prezentovaná kazuistika názorně ukazuje nasazení vysoce účinné terapie již v raných fázích roztroušené sklerózy jako efektivní strategii. Superiorní efektivitu tohoto přístupu potvrzují i četné studie z reálné klinické praxe. Vedle efektivity terapie je nicméně zcela zásadní sledovat i nežádoucí účinky a včasně zakročit. S rozšiřující se paletou chorobu modifikujících terapií (DMT) je další palčivou otázkou vhodná sekvence jednotlivých léčiv. U pacientů léčených některými DMT (S1P modulátory, natalizumab) je nutno při hledání další terapie pomýšlet také na riziko rebound fenoménu. Jednou z variant, která se z dostupných dat zdá být vhodnou, je následné nasazení okrelizumabu. Při vedení terapie nesmíme zapomínat ani na nefarmakologické přístupy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, vysoce účinná terapie, chorobu modifikující terapie, okrelizumab, natalizumab, nežádoucí účinky, bezpečnost, úhradová kritéria.

Early high efficacy multiple sclerosis treatment: therapeutic success despite safety barriers

The presented case report illustrates the use of high-efficacy therapy in the early stages of multiple sclerosis as an effective strategy. Numerous studies from real clinical practice confirm the superior effectiveness of this approach. However, in addition to the effectiveness of the therapy, it is crucial to monitor side effects and to intervene early. With the expanding range of disease-modifying therapies (DMT), the appropriate sequencing of individual drugs is another pressing issue. For patients treated with some DMT (S1P modulators, natalizumab) the risk of rebound phenomenon should also be considered when looking for subsequent therapy. One option that appears to be appropriate from the available data is the initiation of ocrelizumab. Non-pharmacological approaches must not be forgotten in the management of therapy, too.

Key words: multiple sclerosis, high efficacy therapy, disease-modifying therapy, ocrelizumab, natalizumab, adverse effects, safety, reimbursement criteria.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurologické onemocnění, které bez léčby vede u většiny pacientů během 10–20 let k závažné invaliditě. Podle rozsáhlé francouzské studie je medián dosažení hodnoty 4 dle Kurtzkeho škály (EDSS) u léčených pacientů s relaps-remitentní RS

(RRRS) 15,9 let, medián dosažení EDSS 6 pak 24,5 let. U primárně progresivní (PPRS) je tato doba ještě kratší (Debouverie et al., 2008). V současné době však naštěstí máme k dispozici širokou paletu chorobu modifikujících terapií (disease-modifying therapies – DMT), které průběh RS činí výrazně příznivějším. Nasazovány jsou v rámci dvou základních

terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou v první řadě využívány základní DMT s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl fumarát) a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na vysoce účinnou terapii (high-efficacy therapy – HET). Druhou vari-



MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
dominika.stastna@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):469–473

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 28. 11. 2023

antou je časná intenzivní strategie, kde je preferováno nasazení HET (S1P modulátory, DMT cílící na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) v co nejranější fázi nemoci (Šťastná et al., 2022).

Důkazů o superiorní efektivitě časného nasazení HET je mnoho (Brown et al., 2019; Harding et al., 2019; He et al., 2020; Hrciarova et al., 2023; Prosperini et al., 2020; Spelman et al., 2021; Uher et al., 2021) a stále přibývají. Pozitivem je také čím dál tím větší škála HET, které jsou v České republice hrazeny za splnění určitých podmínek již od první ataky RS. S tím souvisí i stále se zvyšující podíl pacientů na této terapii (Šťastná et al., 2023). Na druhou stranu nesmíme zapomínat na nevýhody zmiňovaného přístupu, zejména obecně méně příznivý bezpečnostní profil HET včetně rizika tzv. rebound fenoménu u pacientů léčených S1P modulátory nebo natalizumabem (Tab. 1).

Kazuistika

Dvacetiletá pacientka, jejíž přímý příbuzný trpí RS, dosud kromě nikotinu zcela zdravá, byla prvně vyšetřena neurologem v roce 2007 pro poruchu citlivosti s hranicí citlivosti v úrovni Th10. Neurologické vyšetření dále odhalilo mírnou hyperreflexii na dolních končetinách s pravostrannou převahou a snížení břišních reflexů. Na magnetické rezonanci byla prokázána vícečetná demyelinizační ložiska supra i infrotentoriálně, dvě enhancující (Obr. 1). Vyšetření likvoru prokázalo 12 oligoklonálních pásmů, z toho 8 bez korelátu v séru, a lymfocytární pleocytózu. Vzhledem k naplnění McDonalových kritérií byla pacientce stanovena diagnóza definitivní roztroušené sklerózy. Po zaléčení 3 g methylprednisolonu přetrvávala pouze lehká taktilní hypestezie plosek, více vpravo. Byla zahájena léčba interferonem beta-1a intramuskulárně. Pacientka zanechala kouření, byla jí doporučena pravidelná fyzická aktivita.

Zdravotní stav pacientky byl následně stabilní po dobu dvou let. V roce 2009 nicméně prodělala retrobulbární neuritidu, během dvou dní došlo na pravém oku k téměř kompletní ztrátě zraku. Byla zaléčena 3 g methylprednisolonu, po kterých došlo k parciální úpravě, nicméně po další zalé-

Tab. 1. Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy a jejich vybrané kontraindikace a nežádoucí účinky (upraveno dle Kim et al., 2023; Šťastná et al., 2023)

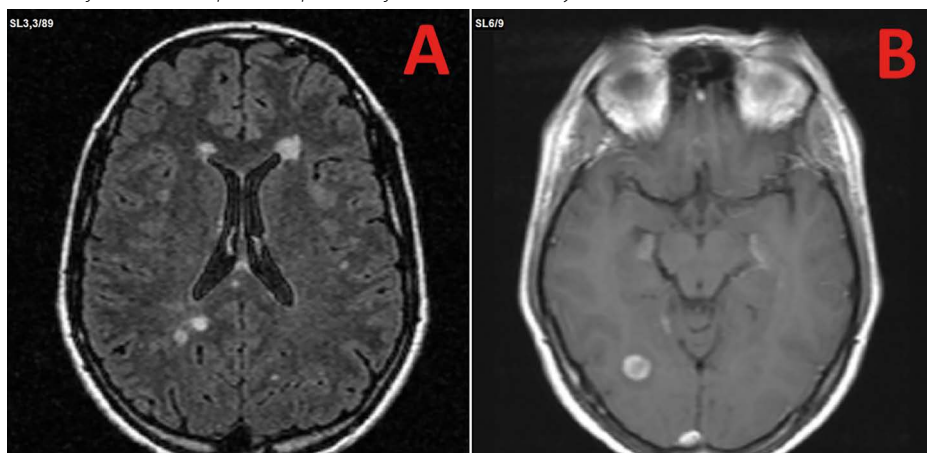
Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky
Interferon beta 1a (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44) Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia)	Závažná depresivní porucha a/ nebo suicidální myšlenky	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce, deprese; byly hlášeny případy tyreopatie, TTP a HUS
Glatiramer acetát (Copaxone)	Hypersenzitivita na mannitol	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce
Teriflunomid (Aubagio)	Hepatopatie (Child-Pugh třídy C), těhotenství a kojení, závažný imunodeficit, významně narušená funkce kostní dřeně, závažná aktivní infekce, renální selhání s hemodialýzou, závažná hypoproteinemie	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze
Dimethyl-fumarát (Tecfidera)	Lymfopenie	Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči
Natalizumab (Tysabri)	PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže	PML, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení
Alemtuzumab (Lemtrada)	Infekce virem lidské imunodeficiencie, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocelulární arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění	Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyreoidita), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění
Okrelizumab (Ocrevus) Ofatumumab (Kesimpta)	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace viru herpes simplex, VZV, HBV), malignity* (karcinom prsu?), imunitně podmíněná kolitida
Kladribin (Mavenclad)	Infekce virem lidské imunodeficiencie, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita	Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity, teratogenicita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace viru herpes simplex, VZV
Fingolimod (Gilenya) Siponimod (Mayzent) Ozanimod (Zeposia) Ponesimod (Ponvory)	Syndrom imunodeficiencie, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C)	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (mělo by být > 0,2*10 ⁹ /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace viru herpes simplex, VZV, HPV, kožní malignity, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, VZV – virus Varicelly zoster, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus
* – vzhledem k mechanismu účinku nelze riziko plně vyloučit, dostupná literatura uspokojivě výsledky zatím nepřinesla a je třeba dalších studií

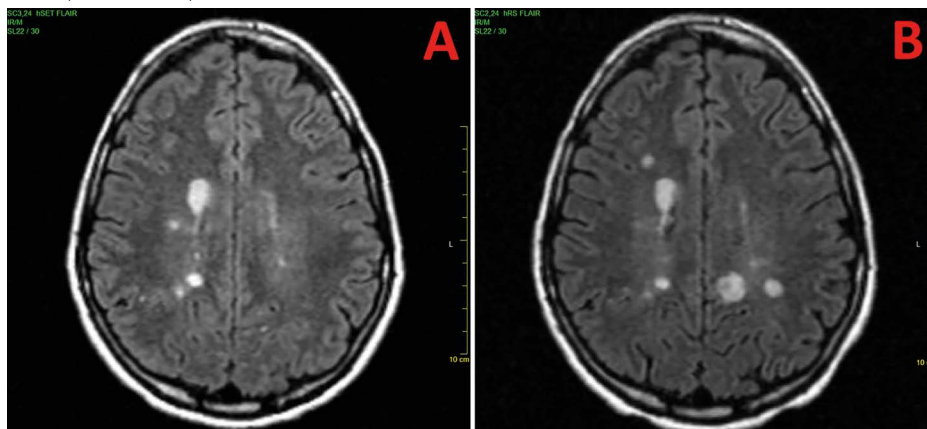
čené retrobulbární neuritidě vpravo v témže roce přetrvával reziduální centrální skotom.

Progrese nálezu byla patrna i na MR. Došlo k nárůstu počtu ložisek, lesion load (LL) se

Obr. 1. Diagnostická magnetická rezonance mozku. V oblasti bílé hmoty jsou patrná vícečetná ložiska, především periventrikulárně, dále v hluboké bílé hmotě, drobné ložisko ve spleniu corporis callosi (A), enhancující ložisko temporálně vpravo (B) jako známka aktivity onemocnění



Obr. 2. Porovnání ložiskového nálezu na magnetické rezonanci mozku, vstupní vyšetření (A) a patrný nárůst počtu ložisek při kontrole v roce 2009 (B)



zvýšil z 2,75 cm³ na 7,02 cm³ a snížila se brain parenchymal fraction (BPF) z 88,035 na 85,086 (Obr. 2). Vzhledem k rozvoji depresivní symptomatiky byl psychiatrem nasazen selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Pacientka byla eskalována na intravenózní natalizumab. V dalším průběhu byla dlouhodobě stabilizována s EDSS 3, nové relapsy se neobjevily. Stabilní byl i nález na MR. Protilátkový index viru Johna Cunninghama (JCV) se držel pod hodnotou 0,9.

Zlom nastal až v roce 2019. JCV index stoupl na 1,8 (resp. 1,7 v kontrolním odběru s odstupem měsíce), doplněné vyšetření mozkomíšního moku včetně polymerázové řetězové reakce (PCR) testu na detekci JCV bylo bez pozoruhodností, stejně tak byl stacionární nález rozsahu ložiskového poškození, bez podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) (Obr. 3). Z důvodu zvýšeného rizika možného rozvoje PML byla indikována změna terapie. I s ohledem na riziko rebound fenoménu volba padla na intravenózní okreli-

zumab a po zaočkování proti tetanu (z důvodu nedostatečné ochranné hladiny protilátek) byla za 52 dní po poslední infuzi natalizumabu terapie zahájena. Kromě opakovaných nekomplikovaných zaléčených labiálních herpetických infekcí (přibližně 2x ročně) a několika lehkých infekcí horních cest dýchacích byl zdravotní stav pacientky během dalšího sledování bez výskytu relapsů a zcela stacionární, a to včetně MR nálezu, kde byly od roku 2009 stacionární vedle počtu ložisek i hodnoty LL a BPF (Obr. 3). V roce 2023 přetrvává EDSS 3.

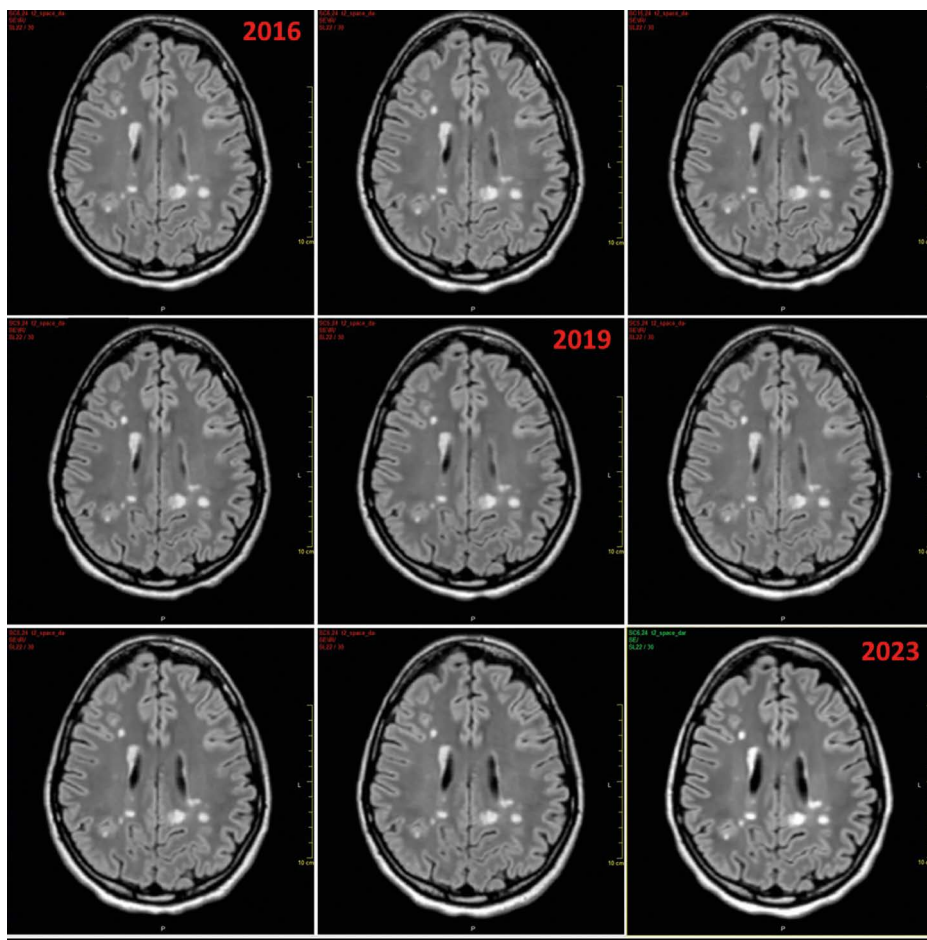
Diskuze

Popisovaná kazuistika se může zdát triviální, názorně však ukazuje hned několik skutečností. Jednak příznivý průběh RS po relativně časném nasazení HET (z hlediska klinických i paraklinických charakteristik), jednak bezpečnostní rizika plynoucí z využitích DMT a důležitost pravidelného sledování efektivity i nežádoucích událostí s včasnou reakcí ošetřujícího lékaře. Opomenout nesmíme ani

nutnost ostražitosti u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou – RS je sice onemocnění multifaktoriální, přímí příbuzní pacientů však mají riziko rozvoje tohoto onemocnění až sedmkrát vyšší (Nielsen et al., 2005). V neposlední řadě pak poukazuje na důležitost režimových opatření ze strany pacienta, konkrétně zde zanechání kouření a pravidelná fyzická aktivita.

Superiorní efektivitu časného nasazení HET prokázala již řada studií zejména z reálné klinické praxe. Příkladem jsou retrospektivní data z mezinárodního registru MSBase a švédského národního registru, která po 6–10 letech zaznamenala nižší nárůst EDSS u pacientů, kteří HET zahájili stejně jako pacientka v této kazuistice – do dvou let od začátku RS – oproti těm, kteří HET začali užívat až po 4–6 letech (He et al., 2020). Menší nárůst EDSS u pacientů časně léčených HET ve srovnání s těmi vedenými eskalačním přístupem potvrdila také populační studie z východního Walesu (Harding et al., 2019) nebo desetiletá multicentrická studie u dříve neléčených italských pacientů (Prosperini et al., 2020). Velmi zajímavou prací je pak studie porovnávající efektivitu časně intenzivní a eskalační strategie na základě dat ze švédského a dánského národního registru. Švédská strategie preferující časnou intenzivní terapii byla ve srovnání s dánskou strategií využívající více eskalační terapii spojena s o 29 % nižším výskytem 24týdenní konfirmované progresse, s o 24 % nižší mírou dosažení EDSS 3 a o 25 % nižší mírou dosažení EDSS 4 (Spelman et al., 2021). I v České republice byla, podobně jako v Dánsku, dlouhou dobou preferována strategie eskalační, a to dílem i kvůli úhradovým kritériím. Není proto divu, že při porovnání výstupu národních registrů švédská strategie preferující časnou intenzivní terapii přinesla ve srovnání s českou redukcí rizika dosažení EDSS 4 o 26 % a snížení rizika relapsu o 66 % (Hrnciarova et al., 2023). Zmiňovaná velmi slibná data z reálné klinické praxe by pak v budoucnu mohla podpořit i závěry z probíhajících randomizovaných klinických studií TREAT-MS (ClinicalTrials.gov, 2023) a DELIVER-MS (ClinicalTrials.gov, 2023) přímo porovnávajících klinické a radiologické dopady časně intenzivní a eskalační strategie. Jejich první výsledky lze očekávat v průběhu roku 2024.

Obr. 3. Stacionární ložiskový nález na magnetické rezonanci mozku, porovnání ročních kontrol od roku 2016, kdy byla změna přístroje, do roku 2023 (automatická kore registrace a subtrakce)



Zmiňovaná kazuistika však také ukazuje stinnou stránku DMT, a to výskyt nežádoucích událostí – ať už se zjevným vztahem k terapii, nebo se vztahem nejistým. V případě interferonů můžeme hovořit například o depresi, u HET je třeba vzhledem k výraznějším imunosupresivním, respektive imunomodulačním účinkům, dbát zvýšené opatrnosti hlavně s ohledem na oddálené malignity (zejména u antiCD20 terapie, S1P modulátorů, alemtuzumabu a kladribinu) a infekční komplikace (Šťastná et al., 2023). Velmi specifickou kategorií je PML – vzácná oportunní infekce způsobená reaktivací JCV u imunokompromitovaných pacientů s možnou následnou infekcí oligodendrocytů vedoucí k jejich destrukci s rozsáhlou progresivní demyelinizací. PML je závažné onemocnění s mortalitou až 20 %, ta ale může být správnou bezpečnostní monitorací výrazně snížena. Zcela zásadní je diagnostikovat onemocnění v subklinickém stadiu, v takovém případě je mortalita blízka nule a minimální je i reziduální klinické postižení. To je umožněno pravidelnou bezpečnostní MR monitorací (Dong-

-Si et al., 2014; Vaněčková et Horáková, 2016). Riziko vzniku PML je z DMT jednoznačně nejvyšší u pacientů na terapii natalizumabem (PML byla v ojedinělých případech popisována i u jiných DMT) a zvyšuje se zejména s délkou léčby (více než 2 roky). Přijetím řady opatření, zejm. stratifikace míry rizika (s ohledem na předchozí imunosupresivní terapii, dobu podávání natalizumabu a protilátkový JCV index) a prodloužený interval podávání, je výskyt klesající (Ho et al., 2017; Ryerson et al., 2019; Sørensen et al., 2012). Kromě pravidelného sledování protilátkového JCV indexu v krvi a event. následného průkazu JCV viru v mozkomíšním moku je zcela zásadní provádění pravidelných bezpečnostních MR v krátkém protokolu pro zachycení časných známek PML (u pacientů s pozitivním JCV indexem ideálně až 3 měsíce) (Vaněčková et al., 2019; Vaněčková et Horáková, 2016).

Při vysazování natalizumabu (nebo i S1P modulátorů) je třeba dbát i jiného rizika – rebound fenoménu (imunorekonstitučního zánětlivého syndromu po ukončení terapie)

(Fuentes-Rumí et al., 2020; Goncuoglu et al., 2021). I proto je třeba nasadit následně jinou, dostatečně účinnou DMT (u natalizumabu s odstupem optimálně 4–8 týdnů po poslední infuzi). Pacientce referované v rámci této kazuistiky byla z bezpečnostních důvodů změněna terapie z natalizumabu na jiný HET s velmi srovnatelnou účinností – okrelizumab (Boz et al., 2023). Vhodnost nasazení okrelizumabu po vysazení natalizumabu potvrdila recentní studie vycházející z dat MSBase. Sledovala 1 744 pacientů s RRRS léčených natalizumabem, kterým byla změněna léčba buď na dimethyl fumarát, fingolimod nebo natalizumab. Změna terapie na okrelizumab byla asociována s nejnižší následnou roční mírou relapsů (annualised relapse rate – ARR), nejvyšší perzistencí a nejdelší dobou do prvního relapsu (Zhu et al., 2023). Tato volba se ukázala jako velmi efektivní i v tomto konkrétním případě. Pacientka byla i nadále stabilizovaná a z možných nežádoucích účinků okrelizumabu dosud můžeme hovořit pouze o několika velmi lehkých infekcích. Jistě však bude třeba pacientku i nadále sledovat a v případě aktivity nemoci či bezpečnostních pochybnostech řádně reagovat.

Závěr

Nasazení HET již v raných fázích RS je efektivní strategií, která také vzhledem k rozvolnění úhradových kritérií začíná dominovat i v českých podmínkách. Vedle efektivy terapie je nicméně zcela zásadní sledovat i nežádoucí účinky a včasně zakročit. Při zachování těchto pravidel může pacient z HET profitovat za minimálních bezpečnostních rizik – to ukazuje i prezentovaná kazuistika. Do budoucna proto zůstává prioritou snaha o personalizovanou medicínu s hledáním rizikových faktorů těžšího průběhu nemoci a pečlivý systematický monitoring nežádoucích účinků umožňující včasný zásah i odhalení vzácnějších komplikací dlouhodobé terapie. V neposlední řadě pak nesmíme zapomínat na nefarmakologické přístupy podporující efektivitu a omezující výskyt nežádoucích událostí – zdravý životní styl, zanechání kouření nebo pravidelnou fyzickou aktivitu.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.

LITERATURA

1. Boz C, Ozakbas S, Terzi M, et al. The comparative effectiveness of fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2023;44(6):2121-2129. <https://doi.org/10.1007/S10072-023-06608-Z>.
2. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.20588>.
3. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):916-921. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2008.02241.X>.
4. Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS – Full Text View – ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved April 24, 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535298>.
5. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014;1(10):755-764. <https://doi.org/10.1002/ACN3.114>.
6. Fuentes-Rumí L, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E, et al. Prevention of rebound effect after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. Study of two high-dose methylprednisolone schedules. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44:102311. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102311>.
7. Goncuoglu C, Tuncer A, Bayraktar-Ekincioglu A, et al. Factors associated with fingolimod rebound: A single center real-life experience. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;56:103278. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.103278>.
8. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2019;76(5):536-541. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2018.4905>.
9. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(4):307-316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
10. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(11):925-933. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30282-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30282-X).
11. Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;76. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2023.104803>.
12. Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: a new safety risk. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2023;29(10):1275-1281. <https://doi.org/10.1177/13524585231195854>.
13. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(8):774-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi280>.
14. Vaněčková M, Horáková D. Role magnetické rezonance při detekci oportunních infekcí v souvislosti s léčbou roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi*. 2016;17(6):377-383. <https://doi.org/10.36290/NEU.2016.080>.
15. Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994-1004. <https://doi.org/10.1007/S13311-020-00847-0>.
16. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93(15):e1452-e1462. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008243>.
17. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(2):143-152. <https://doi.org/10.1177/1352458511435105>.
18. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs. Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*. 2021;78(10):1197-1204. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.2738>.
19. Štastná D, Drahota J, Lauer M, et al. 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*. 2023. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>.
20. Štastná D, Menkyová I, Horáková D. Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích. *Neurol. praxi*. 2022;23(4):312-316. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.030>.
21. Štastná D, Seňavová J, Andělová M, et al. Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy – don't be caught off guard! *Vnitřní Lekarství*. 2023;69(5):294-298. <https://doi.org/10.36290/VNL.2023.058>.
22. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial – Full Text View – ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved April 24, 2022. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500328>.
23. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2021;8(3). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000979>.
24. Vaněčková M, Martinková A, Tupý R, et al. The spectrum of MRI findings of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2019;82(4):381-390. <https://doi.org/10.14735/AM-CSNN2019381>.
25. Zhu C, Kalincik T, Horakova D, et al. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurology*. 2023;80(7):739-748. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2023.1542>.