

Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích

MUDr. Dominika Šťastná¹, MUDr. Ingrid Menkyová^{1,2}, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

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

²II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Při zahájení intenzivní léčby před uzavřením zánětu za hematoencefalickou bariérou je potenciál ovlivnění roztroušené sklerózy největší. Časné nasazení vysoce účinné terapie se tak jeví u většiny pacientů nejlepší terapeutickou strategií, a díky změně úhradových kritérií je možno ji volit již i v České republice. U minoritní skupiny pacientů s mírnou formou nemoci však není důvod podstupovat bezpečnostní riziko a vhodnou volbou je strategie eskalační. Volit lze na základě prognostických markerů, ty ale nefungují stoprocentně a cenou za nedostatečně intenzivní léčbu je nevratné poškození nervových struktur. Klíčová je proto monitorace a přehodnocování strategie s ohledem na její efektivitu i nežádoucí účinky.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, okrelizumab, vysoce účinná terapie, eskalační terapie, NEDA (No Evidence of Disease Activity), magnetická rezonance, prognostické markery, úhradová kritéria, monitorace, etiopatogeneze.

Ocrelizumab since the first multiple sclerosis attack – a milestone in reimbursement criteria

When intensive treatment is initiated before the inflammation behind the blood-brain barrier is closed, the potential to affect multiple sclerosis is the greatest. Thus, early initiation of high efficacy therapy appears to be the best therapeutic strategy for most patients, and thanks to the change in reimbursement criteria, this strategy can be chosen in the Czech Republic too. However, in a minority of patients with mild forms of the disease, there is no reason to take a safety risk and the appropriate choice is an escalation strategy. The choice can be made based on prognostic markers, but these are not perfect and the price for insufficiently intensive treatment is irreversible damage to nerve structures. Therefore, monitoring and re-evaluation of the strategy regarding its effectiveness and adverse effects is the key.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, high efficacy therapy, escalation therapy, NEDA (No Evidence of Disease Activity), magnetic resonance imaging, prognostic markers, reimbursement criteria, monitoring, etiopathogenesis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrální nervové soustavy (CNS), které bez léčby vede v průběhu let až dekád k závažné invaliditě. Hlavní úlohu v patogenezi RS hrají dvě složky – zánětlivá a degenerativní, přičemž podíl zmiňovaných procesů je v čase i interindividuálně variabilní. Čím více na miskách vah začíná převažovat neurodegenerace a kompartmentalizace zánětu za uzavřenou hematoencefalickou

bariérou (HEB), tím obtížnější je terapeutické ovlivnění nemoci. Časné zahájení léčby je proto pro zabránění nevratnému poškození CNS a oddálení disability zcela zásadní (Laffaldano et al., 2021; Rotstein et Montalban, 2019). Nad ideální strategií léčby se však stále vznášejí otázky, o to více s příchodem úhrady vysoce účinné terapie (HET – High Efficacy Therapy) již po první atace. Jak určit pacienty, kteří jsou ideálními kandidáty pro časnou intenzivní terapii? A jakých cílů budeme pomoci

brzkého nasazení HET potencionálně schopni dosáhnout?

Čas je mozek

Dlouhé roky byla RS považována za autoimunitní onemocnění zprostředkované výhradně T-lymfocyty. S postupem času se nicméně začaly objevovat důkazy o komplexnosti etiopatogeneze RS a důležitosti vzájemných interakcí mezi infiltrujícími (T i B-lymfocyty) a rezidentními buňkami CNS (zejména mi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Dominika Šťastná, dominika.stastna@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(4):312-316

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2022

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2022

krogliemi a astrocyty). V současnosti jsou za klíčové faktory zodpovídající za tkáňové poškození uznávány B-lymfocyty. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v okolí zánětlivých lézí ektopické lymfoidní folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu a ovlivnění dalších složek imunitního systému (včetně T-lymfocytů), sekrece prozánětlivých cytokinů, solubilních neurotoxických faktorů a produkce autoprotilátů (prokazatelnou přítomností zvýšené koncentrace imunoglobulinů a přítomností oligoklonálních pásov v likvoru).

Důležitou změnu paradigmatu RS přineslo i odhalení, že již od začátku onemocnění je přítomna jak zánětlivá, tak neurodegenerativní složka, přičemž relapsy jsou zprostředkovány B-lymfocyty a T-lymfocyty, které se do CNS dostávají z krevního řečiště, a progresie je poháněna různými imunitními buňkami uvězněnými v CNS (zejména B-lymfocyty bohatě zastoupenými v ektopických lymfoidních folikulech), které jsou relativně rezistentní vůči periferně podávané léčbě.

Díky pokrokům ve farmakoterapii je dnes do značné míry možné eliminovat zánětlivou aktivitu a s ní související relapsy. Do popředí zájmu se tak dostává snaha zpomalit progresi a ovlivnit neurodegeneraci. Terapie schopná snížit nebo zvrátit poškození pomocí opravných mechanismů včetně remyelinace, axonálního pučení nebo neurogeneze je zatím bohužel pouze nedosaženým ideálem. Cílem je tak prostřednictvím časného zásahu protizánětlivou terapií zabránit vzniku chronických zánětlivých nik CNS rezistentních na léčbu. Při časném zahájení terapie a zabránění přesunu a uzavření autoimunitního procesu za HEB by se tak teoreticky mohlo podařit aktivitu nemoci minimalizovat (Cree, Oksenberg et Hauser, 2022). K aplikaci této strategie by nicméně bylo optimální zachytit nemoc v preklinické fázi, která pravděpodobně předchází stanovení diagnózy nejméně v řádu let. Rozsáhlá studie analyzující krevní vzorky amerických armádních rekrutů prokázala zvýšení sérových hladin lehkých řetězců neurofilament v průměru již 6 let před klinickou manifestací RS (Bjornevik et al., 2020). To v reálné praxi, kde pacienta vidíme až při první klinické atace, zatím není možné. Maximální potlačení zánětlivých procesů hned po stanovení diagnózy tak zůstává naší nejlepší léčebnou strategií.

Eskalační versus časná intenzivní léčebná strategie

Aktuálně máme v léčbě RS k dispozici více než desítku chorobu modifikujících léků (DMD – Disease Modifying Drugs) s odlišnými mechanismy účinku i spektry nežádoucích příhod. Nasazovány jsou v rámci dvou základních terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou v první řadě využívány základní DMD s příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl fumarát), a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na HET. Druhou variantou je časná intenzivní strategie, kde je preferováno nasazení HET (S1P modulátory, DMD cílicí na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) hned na začátku onemocnění.

Rozhodnutí o tom, který přístup je lepší, zatím není jednoznačné. Data z klinických studií a dlouhodobá data z reálné klinické praxe

ale stále více ukazují, že použití vysoce účinné protizánětlivé terapie hned v úvodu přináší lepší klinický benefit (tabulka 1) (He et al., 2020; Harding et al., 2019; Brown et al., 2019; Uher et al., 2021; Simonsen et al., 2021; Prosperini et al., 2020; Buron et al., 2020; Spelman et al., 2021). K ožřejnění v rozhodovacím procesu by mohly být nápomocny závěry z probíhajících studií TREAT-MS (ClinicalTrials.gov, 2022) a DELIVER-MS (ClinicalTrials.gov, 2022). Tyto randomizované klinické studie si kladou za cíl přímo porovnat dopad časné intenzivní a eskalační strategie na klinické a radiologické výstupy. Jejich první výsledky lze ale očekávat nejdříve v roce 2024.

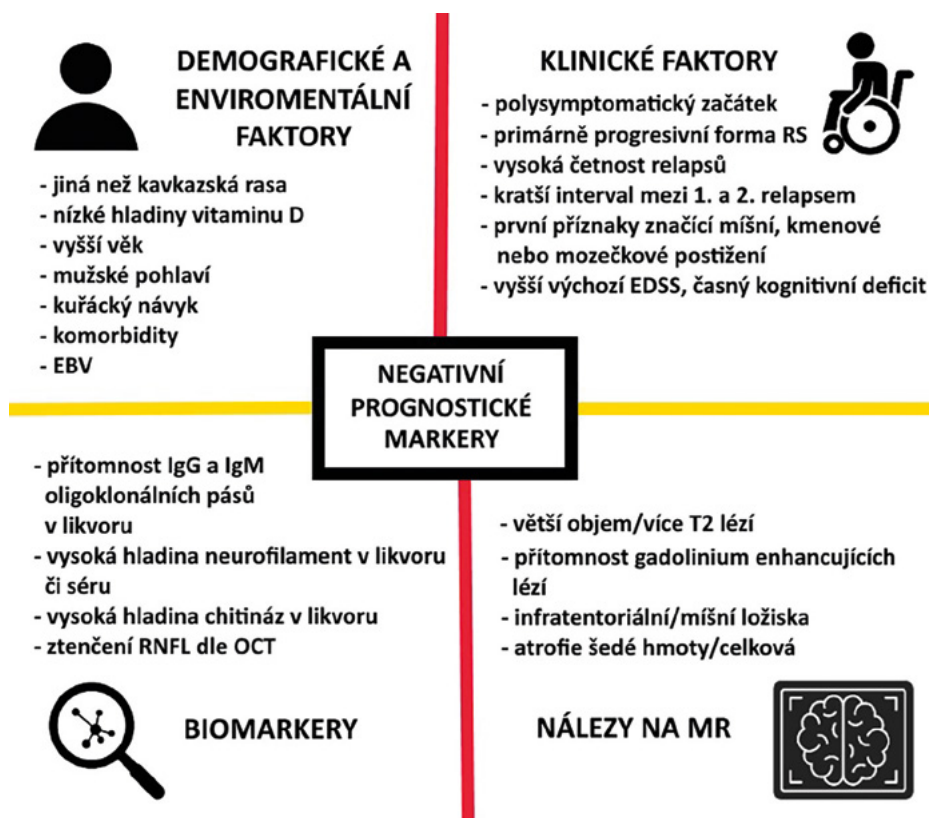
Druhou stranou mince je vědomí potenciálně horšího bezpečnostního profilu HET včetně rizika rebound fenoménu (Luna et al., 2020; Stastna et al., 2021) a vzhledem k jejich relativně krátkému působení na trhu i neznalost

Tab. 1. Studie prokazující příznivé výsledky při časném zahájení HET

Studie	Podrobnosti	Závěr
He et al., 2020	Retrospektivní data z mezinárodního registru MSBase a švédského národního registru	Studie zaznamenala po 6–10 letech nižší nárůst EDSS u pacientů, kteří HET zahájili do dvou let od začátku RS, oproti těm, kteří HET začali užívat až po 4–6 letech.
Harding et al., 2019	Populační studie na pacientech z východního Walesu vyhodnocovala data z let 1998–2016	U pacientů, u kterých byla zvolena časná intenzivní strategie, došlo k menšímu nárůstu EDSS oproti pacientům, u kterých byla zvolena strategie eskalační.
Brown et al., 2019	Prospektivní kohortová studie využívající data z 68 center ve 21 zemích	Studie prokazuje nižší riziko konverze do SPMS u časné intenzivní terapie.
Uher et al., 2021	Longitudinální studie	Studie prokázala účinnost HET na zpomalení progresie charakterizované úbytkem objemu mozku. Účinky byly měřitelné až dva roky po eskalaci na HET, což opět poukazuje na časovou ztrátu v případě eskalační strategie.
Simonsen et al., 2021	Retrospektivní data z norského národního registru	Dosažení NEDA 3 v prvním (HET 68 % vs. nonHET 36 %) a druhém roce (52,4 % vs. 19,4 %) je významně pravděpodobnější u pacientů na HET, přičemž nejdůležitější je první volba léčby. Včasná HET je vhodná pro většinu pacientů.
Prosperini et al., 2020	Desetiletá multicentrická studie u dříve neléčených pacientů	EDSS 6 a více dosáhlo ve sledovaném období více pacientů na eskalační než na časné intenzivní terapii.
Buron et al., 2020	Retrospektivní data z dánského národního registru	Studie potvrdila nižší pravděpodobnost šestiměsíční potvrzené progresie a nižší pravděpodobnost prvního relapsu u pacientů, kteří zahájili léčbu přímo HET.
Spelman et al., 2021	Studie porovnávala efektivitu časné 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 potvrzené progresie, s o 24 % nižší mírou dosažení EDSS 3 a o 25 % nižší mírou dosažení EDSS 4.

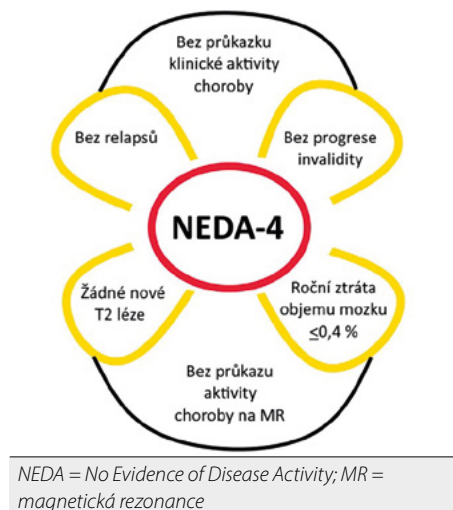
EDSS = Kurtzkeho škála; SPMS = sekundárně progresivní roztroušená skleróza; HET = vysoce účinná terapie; NEDA 3 = bez průkazu relapsů, bez průkazu progresie invalidity a bez známek aktivity onemocnění na magnetické rezonanci

Obr. 1. Negativní prognostické markery – upraveno dle Rotstein, Montalban 2019



EBV = virus Ebsteina a Barrové; RS = roztroušená skleróza; EDSS = Kurtzkeho škála; RNFL = vrstva nervových vláken sítnice; OCT = optická koherentní tomografie; MR = magnetická rezonance

Obr. 2. Schéma definice NEDA-4



důsledků dlouhodobého užívání, které z časného nasazení vyplývá. I do budoucna tak zůstane prioritní snaha o tzv. personalizovanou medicínu, tj. maximálně možný výběr léku dle individuálních charakteristik pacienta.

Prognostické markery

Jak vyplývá z výše uvedeného, většina pacientů pravděpodobně z časného nasazení HET profituje. Na druhou stranu nelze zapomínat na minoritu pacientů s mírným průběhem RS a také na rizika, která se zejmé-

na s dlouhodobým užíváním HET u chronického onemocnění mohou pojít. Při určování léčebné strategie je tak nutné brát v potaz plánování gravidity, preference pacienta, compliance a zejména pak prognostické markery (Obr. 1).

Vedle demografických, enviromentálních a klinických faktorů hrají zásadní roli i paraklinické markery. Zcela zlomový byl příchod MR (klasicky T1, T2, FLAIR sekvenční, postkontrastní vyšetření) (Traboulsee et al., 2016), která se rychle stala zlatým standardem v diagnostice i monitoraci a je i součástí posledních revidovaných McDonaldových diagnostických kritérií RS z roku 2017. 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. Zároveň přidává do balíčku prognostických markerů nové faktory a pomáhá vytipovat pacienty vhodné k intenzivnější terapii (Stankiewicz, Weiner, 2020; Bischof et al., 2022).

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 NEDA-4, který navíc zohledňuje i sledování atrofie (Obr. 2) (Pandit, 2019).

Co se biomarkerů týče, vedle hojně využívané přítomnosti intratékální syntézy oligoklonálních páسů a jejich počtu jsou předmětem intenzivního výzkumu i četné další analyty. Široce zkoumaným fenoménem je negativní prediktivní hodnota zvýšené hladiny lehkých řetězců neurofilament, případně gliálního fibrilárního kyselého proteinu (GFAP) v mozkomíšním moku, respektive séru (Rotstein et Montalban, 2019; Ayrignac et al., 2020). Dle některých prací může poukazovat na zvýšené riziko progresu i u pacientů bez klinické či MR aktivity (Benkert et al., 2022) nebo dokonce předvídat první klinickou manifestaci RS (Bjornevik et al., 2020). Mezi další slibné prognostické markery, zatím v praxi ne příliš rozšířené, patří měření tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer) a vnitřní plexiformní gangliové vrstvy (GCIP – Ganglion Inner Plexiform Layer) pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Nejlepší prediktivní hodnotu má pak samozřejmě kombinace výše uvedených markerů (Lin et al., 2021).

Indikační versus úhradová kritéria

V reálné praxi mnoha zemí včetně České republiky je kromě kritérií, na základě kterých byl lék zaregistrován (indikačních kritérií), bohužel nutno zohledňovat i dostupnost léku v dané zemi a kritéria úhradová. Evropská léková agentura (EMA – European Medicines Agency), stejně jako platné české klinické doporučené postupy pro léčbu RS (Havrdova et al., 2020) a doporučení evropská (Montalban et al., 2018), možnost léčby HET po první atace připouští. V České republice však stále u mnoha léků panuje rozpor mezi tím, jak je lék na základě výsled-

ků klinických studií registrován, respektive indikován, a jeho úhradou v rámci zdravotního pojištění.

Pozitivní změna nastává v roce 2022. Okrelizumab jako zástupce HET je nově hrazen u relaps-remitentní RS (RRRS) již po první dokumentované a léčené atace v případě, že jsou zároveň potvrzeny negativní rezonanční prognostické markery (konkrétně přítomnost T1 gadolinium enhancující léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze) (SÚKL, 2022). Infratentoriální nebo spinální léze se přitom týká až 80 % pacientů s RS (Dekker et al., 2020). Otevírá se tak zcela nový terapeutický prostor umožňující intenzivní zásah již v zárodku nemoci u většiny pacientů.

Sdružená analýza registračních studií OPERA I a II přinesla velmi slibné výsledky. Ve srovnání s pacienty zahajujícími léčbu interferonem beta 1a pacienti na terapii okrelizumabem (většinou jako prvním DMD) vykazovali v 96. týdnu 72% relativní zvýšení poměru NEDA-3 (Havrdova et al., 2018). Obdobně příznivé výsledky vyplývající z časného podávání okrelizumabu se pak objevují již i v reálné klinické praxi. Dlouhodobější data o efektivitě i bezpečnosti však přinese až čas a každodenní sledování cestou národních registrů.

Monitorace je základ

Časné zahájení HET umožňuje zvýšit efektivitu léčby a zamezit nevratnému poškození CNS. Její dostupnost již po první atace je tak jednoznačně vítaná, nicméně bez pečlivého sledování výskytu nežádoucích účinků a vývoje nemoci by negativa mohla převýšit benefity. Kromě klinického hodnocení pacienta pomocí EDSS je optimální zařadit do sledování i další klinické testy zaplňující nedostatky této škály. Minimem ve vyšetření kognice je Symbol Digit Modality Test (SDMT) hodnotící nejčastěji postiženou kognitivní doménu – rychlost zpracování informací. Standardem ve vyšetřování jemné motoriky je pak Nine-Hole Peg Test (9HPT) a pro vyšetření chůze Timed 25 Foot Walk Test (25FWT) (Goldman et al., 2019).

Klinický nálezn však mnohdy představuje pouze špičku ledovce aktivity RS. Pravidelná MR monitorace je tedy stěžejní. Kontrolní MR mozku a ideálně i krční míchy by měla být provedena po šesti měsících v prvním roce a následně opakována minimálně s ročním intervalem, a to pokud možno vždy na stejném přístroji. Zapomínat nesmíme ani na již zmiňované biomarkery.

Registrační klinické studie na jednotlivých DMD ze skupiny HET naznačují v krátkodobém horizontu relativně příznivý bezpečnostní profil, nicméně zejména při časném zahájení je třeba

osvětlit i nežádoucí účinky vyplývající z užívání léčivých přípravků i v rámci dekád. Zcela klíčovou roli proto hrají registry, konkrétně v České republice data ze všech 15 RS center sdružuje národní registr ReMuS. Každodenní zadávání dat stojí velké úsilí, benefitem jsou ale jedinečné výstupy, které jinou cestou prakticky nelze získat.

Závěr

Při časném zahájení intenzivní protizánětlivé terapie před přesunem a uzavřením autoimunitního procesu za HEB je potenciál léčby největší. Nasazení vysoce účinné terapie hned po stanovení diagnózy se tak jeví u většiny pacientů nejlepší terapeutickou strategií, a díky změně v úhradových kritériích je možno volit tuto strategii ve větším měřítku již i v České republice. Na druhou stranu u minoritní skupiny pacientů s mírnou formou nemoci není důvod podstupovat bezpečnostní riziko a vhodnou volbou je strategie eskalační. V rozhodovacím procesu lze částečně vycházet z prognostických markerů, ty však nefungují stoprocentně a cenou za nedostatečně intenzivní léčbu je nevratné poškození CNS. Klíčová je proto centralizace léčby, dodržování zásad farmakovigilance, monitorace a přehodnocování léčebné strategie s ohledem na její efektivitu i nežádoucí účinky.

LITERATURA

- Ayrignac X, Le Bars E, Duflos C, et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci Rep*. 2020;10(1):10923.
- Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al.; NfL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):246-257.
- Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, et al.; University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hauser SL, Henry RG. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022;91(2):268-281.
- Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):58-64.
- 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. [Accessed 6 April 2022]. DOI 10.1001/JAMA.2018.20588.
- Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):e1041-e1051.
- Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):211-214.
- Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? *Mult Scler*. 2020;26(11):1381-1391.
- Determining the Effectiveness of Early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535298>, navštíveno 24. 4. 2022.
- Goldman MD, LaRocca NG, Rudick RA, et al.; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology*. 2019;93(21):e1921-e1931.
- Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541.
- Havrdova E, Arnold DL, Bar-Or A, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(1):2055217318760642.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. 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. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254-60.
- Havrdova E, Pitka J, Nytrova P, et al. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra 2020. https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf, navštíveno 7. 4. 2022.
- He A, Merkel B, Brown JW, et al.; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
- Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network. *Mult Scler*. 2021;27(10):1543-1555.
- Lin TY, Vitkova V, Assesser S, et al. Increased Serum Neurofilament Light and Thin Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Are Additive Risk Factors for Disease Activity in Early Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1051.
- Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-191.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
- Ocrevus SPC. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222682&tab=prices>, navštíveno 7. 4. 2022.
- Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis – Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(3):261-263.
- Proserpio L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994-1004.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8. PMID: 30940920.
- Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, et al. 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. *Front Neurol.* 2021;12:693017.

25. 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 Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.

26. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;7(1):e636.

27. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103104.

28. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task

Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):394-401.

29. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500328>, navštíveno 24. 4. 2022.

30. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e979.