

Léčba polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou

Martina Petrášová^{1,2}, Jan Kočica^{1,2,3}

¹Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

³Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Brno

Přehled shrnuje praktické zásady léčby polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou. Komorbidity jsou časté a zásadně ovlivňují diagnostiku, prognózu i volbu chronické léčby (DMT); radiografickou aktivitu u vaskulárních komorbidit je proto nutné interpretovat v kontextu dalších biomarkerů. U vysoce aktivních forem má své místo časná vysoce účinná terapie (např. anti-CD20 protilátky, cladribin či natalizumab), vždy s důslednou farmakovigilancí. Překryvné diagnózy lze bezpečně adresovat paralelně na komorbiditu cílenou léčbou (např. anti-CGRP u migrény), zatímco některým monoklonálními protiláčkami je vhodné se u roztroušené sklerózy vyhnout (např. anti-TNFα). Věk a imunosenescence snižují očekávaný efekt některých DMT a zvyšují rizika; u stabilních nemocných lze uvažovat o opatrné de-eskalaci, zároveň však i ve vyšším věku vidáme relapsy a je třeba léčbu individualizovat. Doporučen je systematický přístup s využitím standardizovaných check-listů, aktivním vyhledáváním a léčením komorbidit a multidisciplinárním sdíleným rozhodováním s pacientem s důrazem na výslednou kvalitu života.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, komorbidity, kombinovaná farmakoterapie, monoklonální protilátky.

Treatment of multimorbid patients with multiple sclerosis

The review summarises practical principles for treating polymorbid patients with multiple sclerosis. Comorbidities are common and strongly influence diagnosis, prognosis, and the choice of chronic disease-modifying therapy (DMT); radiographic activity in the setting of vascular comorbidities should therefore be interpreted in the context of additional biomarkers. In highly active disease, early high-efficacy therapy (e.g., anti-CD20 antibodies, cladribine, or natalizumab) has a clear role, always coupled with rigorous pharmacovigilance. Overlapping conditions can be managed safely with parallel, comorbidity-targeted treatment (e.g., anti-CGRP for migraine), whereas some monoclonal antibodies are best avoided in multiple sclerosis (e.g., anti-TNFα). Age and immunosenescence attenuate the expected effect of some DMTs and increase risks; in stable patients, cautious de-escalation may be considered, yet relapses still occur at older ages and therapy should remain individualised. A systematic approach using standardised checklists, active screening and management of comorbidities, and multidisciplinary shared decision-making with the patient, focused on overall quality of life, is recommended.

Key words: multiple sclerosis, comorbidity, drug therapy, combination, monoclonal antibodies.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního

nervového systému (CNS) charakterizované zánětlivou demyelinizací a postupnou neurodegenerací. Klíčovým mechanismem se jeví

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(3):165-170

<https://doi.org/10.36290/far.2025.060>

Článek přijat redakcí: 24. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 13. 10. 2025

MUDr. Jan Kočica, Ph.D.

kocica.jan@fnbrno.cz

aktivace autoreaktivních T-lymfocytů, mikrogliie, porušení hematoencefalické bariéry a poškození myelinových pochev i oligodendrocytů samotných, což vede k narušení nejen axonální signalizace (1). Patogeneze zahrnuje komplexní interakci genetických predispozic a environmentálních faktorů. Mezi dobře etablované rizikové faktory patří například infekce virem Epstein–Barrové (EBV), nízká hladina vitamínu D, kouření a obezita v adolescenci (2, 3). Významně se uplatňují i genetické faktory, zejména HLA-DRB1*15:01 alela, ale také faktory ovlivňující imunitní odpověď a mikrobiotu (4). RS je jednou z nejčastějších příčin neurologické invalidity u mladých, socioekonomicky aktivních dospělých. Celosvětově je podle Atlas of MS (2023) postiženo přibližně 2,9 milionu osob, s výraznými geografickými rozdíly v prevalenci (5). V České republice se prevalence odhaduje na 160–180/100 000 obyvatel a incidence na 6–8 případů na 100 000 obyvatel ročně, přičemž onemocnění častěji postihuje ženy (poměr cca 3 : 1) (6). Onemocnění se projevuje širokým spektrem neurologických symptomů, od motorických a senzitivních poruch přes poruchy zraku (typická optická neuritida) a rovnováhy až po kognitivní dysfunkci a chronickou únavu (7). Výsledný klinický obraz se také může lišit podle fenotypu onemocnění:

- relaps-remitentní forma (RRRS) – nejčastější, cca 85 % pacientů při diagnóze; střídání atak a remisí,
- sekundárně progresivní forma (SPRS) – postupný přechod z RRMS, s nárůstem disability nezávisle na relapsech,
- primárně progresivní forma (PPMS) – asi 10–15 % případů; od počátku kontinuální progresse bez jasných relapsů (8, 9).

Moderní pohled chápe RS spíše jako kontinuum patologických procesů, než výše popsané fenotypy, kdy zánět a neurodegenerace probíhají paralelně od časných stadií, byť s různou klinickou manifestací v čase (10). Na výsledné disability pacientů se tak podílí nejenom vlastní relapsy onemocnění (tzv. relaps associated worsening (RAW)), ale i část disability narůstající mimo zjevnou zánětlivou aktivitu onemocnění (tzv. progresse nezávislá na relapsech (PIRA)) (11, 12). Diagnóza spočí-

vá v kombinaci typického klinického obrazu, zobrazovacích metod (zejména magnetické rezonance), analýzy mozkomíšního moku (průkaz oligoklonálních páسů či pozitivní index volných řetězců kappa), a pomocných testů, jako jsou evokované potenciály či jiná paraklinická vyšetření. Základním vodítkem jsou McDonaldova kritéria (2017, aktuálně diskutované revize z roku 2024) (13, 14). Rozšíření možností diagnostiky a dostupnosti vysoce účinné terapie prodloužilo očekávanou délku života pacientů a snížilo míru těžké invalidity (15). S tím však přichází i nové výzvy – narůstá počet pacientů vyššího věku a pacientů s více souběžnými onemocněními, což má zásadní dopad na volbu léčby, bezpečnostní profil a farmakovigilanci.

Komorbidity a polymorbidita pacientů s roztroušenou sklerózou

Komorbiditou označujeme přítomnost jiného onemocnění, které existuje současně s RS, aniž by šlo o přímou komplikaci základní choroby (16). Prevalence komorbidit u pacientů s RS je vysoká a zahrnuje široké spektrum stavů – od kardiovaskulárních a metabolických onemocnění přes psychiatrické poruchy až po další autoimunitní choroby. Aktuálně je známo, že komorbidity mohou:

- ovlivnit fenotyp a průběh RS (17),
- zkomplikovat a prodloužit diagnostiku (např. únavu či kognitivní deficit lze připsat jak RS, tak depresi, anémii nebo spánkové apnoe) (18),
- ovlivnit výběr a bezpečnost chronické léčby (19),
- zhoršit prognózu, zvýšit mortalitu a zhoršit kvalitu života (18, 20).

Zvláštní pozornost zasluhuje odlišení mezi projevem RS, nežádoucím účinkem léčby a projevem komorbidit. Například tranzitorní zhoršení příznaků při infekci (pseudoataka) může být zaměněna za aktivitu základní choroby (21). Nejčastější komorbidity a jejich výskyt zmiňuje tabulka 1.

Polymorbidita je definována jako přítomnost dvou a více chronických onemocnění u jednoho pacienta (27). U RS je její prevalence v čase rostoucí, a to zejména v důsledku stárnutí populace pacientů a prodlužování doby přežití s chorobou.

Specifickým problémem u RS je radiografická progresse bez klinických relapsů a progresse nezávislá na relapsech (PIRA), které mohou být ovlivněny jak vlastní neurodegenerací, tak přítomností komorbidit (např. cévní leukoencefalopatie) (11, 21, 28). Zmíněný fakt může být matoucí i při rozhodování o eskalaci léčby na základě samotné radiografické aktivity.

Únava je příkladem symptomu s multifaktoriální etiologií – od vlastní RS přes spánkovou apnoe (OSA) a depresi až po lékové nežádoucí účinky; proto je nutné aktivně pátrat a řešit všechny potenciálně zvrtné příčiny (29). Dalším častým příkladem je migréna. Na vstupním zobrazení magnetickou rezonancí může vytvářet léze bílé hmoty (WML), které matou při diferenciální diagnostice; u migreniků je popisována ~3–4× vyšší pravděpodobnost WML oproti zdravým kontrolám, typicky v hluboké bílé hmotě hemisfér spíše než periventrikulárně (30). Migréna může být navíc zhoršena či vyvolána i nežádoucími účinky některých chronických léčiv RS (např. interferony, S1P modulátory) (7).

Tab. 1. Vliv nejčastějších komorbidit roztroušené sklerózy (upraveno podle 22, 23, 24, 25, 26)

Skupina komorbidit	Příklady	Klinický dopad u RS
Kardiovaskulární onemocnění	Arteriální hypertenze Ischemická choroba srdeční Cerebrovaskulární onemocnění	Přítomnost i jediné kardiovaskulární komorbiditě při diagnóze zkracuje dobu do invalidity o několik let
Metabolické poruchy	Diabetes mellitus 2. typu Dyslipidemie Obezita	Obezita je rizikovým faktorem pro vznik RS a zhoršuje její průběh
Psychiatrické poruchy	Deprese Úzkostné poruchy	Zvyšují riziko relapsu, zhoršují adherenci k léčbě, vyšší mortalita
Další autoimunitní onemocnění	Autoimunitní tyreoiditida Idiopatické střevní záněty Lupus erythematoses	Mohou ovlivnit výběr DMT a bezpečnostní profil
Onkologická onemocnění	Různé solidní nádory Hematologické malignity	Ovlivňují volbu a sledování při imunosupresivní terapii

Farmakoterapie roztroušené sklerózy

Farmakoterapii RS lze rozdělit na tři základní pilíře:

- **Akutní léčba** relapsu onemocnění
- **Chronická** (tzv. disease modifying therapy, DMT) s cílem modulovat imunitní reakce ke snížení aktivity onemocnění
- **Symptomatická terapie** s cílem zmírnit potíže, které pacientům ztěžují každodenní život

V rozsahu tohoto sdělení nelze pojmut nežádoucí účinky veškeré používané léčby roztroušené sklerózy. Při akutní léčbě relapsu využíváme vysokých dávek kortikosteroidů (např. methylprednisolonu), stejně tak jako plazmaferézy. Podání však může být spojeno s nežádoucími účinky (například hypokalcémie, hyperglykémie, riziko tromboembolické nemoci, prohloubení deprese, nespavosti), které navíc přítomné komorbidity či polymorbidita pacienta umocňuje a je třeba bližší monitorace či profylaxe specifických komplikací (např. nízkomolekulární heparin jako prevence tromboembolické nemoci).

V posledních letech získává na významu DMT s vysokou účinností (HET – High Efficacy Therapy), zahrnující dominantně monoklonální protilátky (např. ocrelizumab, ofatumumab, natalizumab či alemtuzumab), které dramaticky snižují aktivitu onemocnění již v počátečních fázích (31, 32, 33). Tyto terapie se vyznačují schopností rychle a účinně omezit zánětlivé procesy, snížit frekvenci relapsů a zpomalit progresi invalidity, což z nich činí klíčový nástroj v managementu pacientů s agresivní nebo vysoce aktivní formou RS.

S rostoucím důrazem na personalizovanou medicínu se léčba RS stává stále více „šitou na míru“ – výběr terapie je přizpůsoben na základě individuálních charakteristik pacienta, včetně klinického obrazu, aktivity onemocnění a přítomnosti biomarkerů. Tento přístup umožňuje nejen maximalizovat účinnost léčby, ale také minimalizovat rizika spojená s nežádoucími účinky, čímž se výrazně zlepšuje dlouhodobá péče o pacienty.

Broad-spectrum či pan-autoimunitní terapie

Jistou výhodou při výběru léčby může být tzv. broad-spectrum efekt využitelný například spektrem autoimunitních onemocnění. Modulátory S1P receptorů (např. ozanimod) funkčně limitují přesun lymfocytů z uzlin do krevní cirkulace a tlumí tak jejich zánětlivou aktivitu. Ozanimod má současně i registraci v léčbě ulcerózní kolitidy (34). Deplece B-buněk nesoucích CD20 pomocí monoklonálních protilátek má již dlouhodobou tradici vzhledem k hojně užívanému rituximabu při léčbě revmatologických chorob. Úhradu pro léčbu RS má aktuálně humanizovaný ocrelizumab (35), humánní ofatumumab (36) a evropskou komisí byl recentně schválen i ublituximab (37). Jejich využití při léčbě pacientů s RS a revmatoidní artritidou tak může být benefitem (38, 39). Za 'broad-spectrum' lze považovat i kladribin. Vedle RS se testuje u generalizované myasthenie gravis (probíhá fáze III MyClad; pilotní otevřená studie u refrakterní myasthenie gravis ukázala klinické zlepšení), což může být výhodou u překryvu obou onemocnění (40, 41). Natalizumab je monoklonální protilátkou blokující vstup lymfocytů do

CNS, nadále patří k nejúčinnějším volbám pro léčbu vysoce aktivní RS. Podobný efekt léčby se také uplatňuje při léčbě idiopatických střevních chorob (42, 43). Aktuálně probíhající studie s inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) představují nadějnou třídu léčby s duálním zásahem do řad B-lymfocytů i mikroglii, neboť jejich indikací je i léčba některých typů leukémií. Naopak anti-TNFα protilátky mohou zvyšovat riziko demyelinizačních příhod a výskyt RS obecně (38, 39, 44, 45). Upravený přehled přináší tabulka 2 a 3.

Kombinace monoklonálních protilátek v klinické praxi

Vývoj cílené léčby pomocí monoklonálních protilátek u některých zmíněných onemocnění výrazně postoupil a léčivé přípravky jsou již k dispozici. Problémem zůstává zatím nedostatečná zkušenost při jejich kombinaci (tzv. dual biologic therapy). V klinické praxi nejčastěji sledujeme kombinaci DMT a **anti-CGRP protilátek** (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) využívaných při léčbě migrény. Tato kombinace se jeví bezpečná a účinná (47, 48), byť z osobních zkušeností doporučujeme neaplikovat léčbu v tentýž den (ideálně i týden). Kazuistická sdělení o dobré toleranci i účinku existují i na poli kombinace léčby lupénky a Bechtěrevovy choroby s využitím **anti-interleukinu 17A** (sekukinumab) a DMT pro léčbu RS, zejména pak dimethylfumarátu (49, 50). Kýženou informací by byly studie posuzující účinnost i bezpečnost kombinace DMT s monoklonálními hypolipidemiky typu anti-PCSK9 (alirokumab, evolokumab), neboť i s těmito se v reálné klinické praxi setkáváme, bohužel tyto studie stále chybí.

Tab. 2. Průnik léčby autoimunitních onemocnění (podle Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) (upraveno podle 38, 39)

	RS	IBD	PsO	RA	SpA	SLE	SS	GCA	GPA	PAN	EGPA	MPA	BD	SARC
CORT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IFN	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-
TERIF	+	-	+	+	(+)	-	-	-	(+)	-	(+)	(+)	-	-
DMF	+	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S1PR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NATA	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALEMT	+	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-CD20	+	+	-	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-	-

+ FDA schváleno; (+) používáno off-label; - neužíváno/neschváleno

CORT – kortikosteroidy; IFN – interferony; TERIF – teriflunomid; DMF – dimethylfumarát; NATA – natalizumab; ALEMT – alemtuzumab; RS – roztroušená skleróza; IBD – idiopatické střevní záněty; PsO – psoriáza; RA – revmatoidní artritida; SpA – ankylozující spondylitida (Morbus Bechtěrev); SLE – systémový lupus erythematosus; SS – Sjögrenův syndrom; GCA – Hortonova obrovskobuněčná arteritida; GPA – granulomatóza s polyangiitidou; PAN – polyarteritis nodosa; EGPA – eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou; MPA – mikroskopická polyangiitida; BD – Behcetova nemoc; SARC – sarkoidóza

Tab. 3. Účinnost a bezpečnost DMT u četných autoimunitních onemocněních (upraveno dle 38, 39, 46)

DMT/Imunosupresivum	RS	IBD	PsO	RA
Methotrexát	+	+	+	++
Azathioprin	+	++	+	+
Mykofenolát mofetil	+	+	+	+
Mesalazin	(+/-)	++	(-)	+
Hydroxychlorochin	(+)	(+)	-	+
Tacrolimus	+	++	++	++
Interferony	++	(-)	(-)	(-)
Teriflunomid a leflunomid	++	(-)	++	++
Dimetylfumarát	++	(+)	++	(+)
S1P receptorové inhibitory	++	++	+	(+)
Tocilizumab	(+/-)	(+)	(-)	+++
Kladribin	+++	(+/-)	+	+
Sekukinumab	+	+/-	+++	(+)
Anti-TNFα inhibitory	---	+++	+++	+++
Natalizumab	+++	++	+	(-)
Anti-CD20 inhibitory	+++	-	(-)	+++

+ efektivní; ++ velmi efektivní; +++ vysoce efektivní; +/- smíšený či neznámý efekt
 - škodící; --- kontraindikované; (+) limitováno bezpečnostním profilem léčby; (-) potencionálně škodící

Chronická terapie šitá na míru a specifika farmakovigilance

Dlouhodobé vedení léčby RS dnes stojí na personalizaci a systematické bezpečnostní kontrole. V praxi se osvědčují **standardizované check-listy** pro vstupní screening a pro monitoraci během léčby (51). Součástí vstupu může být i screening dysfagie (např. dotazník DYMUS), který pomůže rozhodnout o vhodnosti perorálních DMT (52). Protože polymorbidita zasahuje více orgánových systémů, rozhodování by mělo probíhat ideálně multidisciplinárně (sdílené rozhodování) např. formou komisí a takto být i periodicky hodnoceno (53). Konečné rozhodnutí je však prakticky vždy doplněno o představy a anamnézu pacienta (např. injekční tolerance, představy o těhotenství, možnosti dojíždění do centra anebo pracovní podmínky).

Imunosenescence a obecný vliv věku na léčbu roztroušené sklerózy

Pohled na imunosenescenci není jednotný: část autorů zdůrazňuje, že se s věkem mění imunitní odpověď a klesá skupinově průměrná účinnost DMT (54), zatímco jiní zmiňují, že DMT může být účinná i u vyššího věku – jen s menším efektem a s nutností přísnějšího „risk–benefit“ (55). V této souvislosti někteří autoři u stabilních pacientů ≥ 55 let zvažují de-eskalaci či dokonce drug-holiday, ale evidence je smíšená: ve studii DISCOMS (discontinue disease-modifying therapies in MS) bylo po vysazení více nové MRI aktivity (56) a studie DOT-MS (Discontinuation of First-Line DMT in patients with stable MS) byla ukončena předčasně pro návrat zánětlivé aktivity po vysazení (57). Zároveň platí, že se i ve vyšším věku setkáváme s atakami a s pozdním nástu-

pem RS, což vyžaduje individualizaci – včetně uvážení zahájení DMT u 50–55+ při aktivním průběhu; opatrnost je na místě zejména u silně imunosupresivních strategií, jako jsou anti-CD20 protilátky (58).

Závěr

Léčba polymorbidních pacientů s RS vyžaduje individualizaci na základě fenotypu, aktivity a komorbidit, s oporou o jednoduché check-listy pro vstupní screening i následnou monitoraci a o multidisciplinární, sdílené rozhodování s pacientem. Radiografickou progresi je nutné interpretovat v kontextu ostatních biomarkerů (vč. možných vaskulárních), aby eskalace terapie vycházela z reálné aktivity onemocnění. U vysoce aktivních forem má své místo časná vysoce účinná léčba (HET), současně ale pečlivá farmakovigilance. Komorbidity někdy vyžadují kombinace zaměřené na doprovodná onemocnění (např. anti-CGRP při migréně), zatímco některé biologické léčbě je vhodné se vyhnout (např. anti-TNFα). Řada používaných DMT (např. modulátory S1P či anti-CD20) má přesah do jiných autoimunitních chorob, což lze při volbě terapie využít ve prospěch pacienta s překryvem diagnóz. Klíčové je se komorbiditám aktivně věnovat: cíleně po nich pátrat, průběžně je reevaluovat a adekvátně léčit ruku v ruce se základním onemocněním RS. S přibývajícím věkem a vlivem imunosenescence se mění poměr přínosu a rizik; u stabilních nemocných lze uvažovat o opatrné de-eskalaci, zároveň ale i ve vyšším věku vidáme relapsy onemocnění, a proto je nezbytné pravidelně přehodnocovat cíle léčby a směřovat k nejbezpečnější účinné strategii s důrazem na kvalitu života.

LITERATURA

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-180.
2. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296-301.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. Ann Neurol. 2018;83(6):1039-1052.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.
5. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2023;29(3):286-294.
6. Horáková D, Kalincik T, Doležal O, et al. Multiple sclerosis in the Czech Republic: prevalence, incidence and survival. Eur J Neurol. 2019;26(1):160-168.
7. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-286.
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
10. Lebrun-Frenay C, Kappos L, Cree BAC, et al. Understanding the continuum of multiple sclerosis: Clinical relevance and therapeutic implications. Lancet Neurol. 2023;22(8):668-681.
11. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression to disability in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26(3):386-395.
12. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progressi-

- on in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 2019;85(5):653-666.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.
14. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented atECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria.
15. Koch-Henriksen N, Magyari M, Laursen B. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Mult Scler. 2019;25(6):807-819.
16. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis 1970;23(7):455-468.
17. Kowalec K, McKay KA, Scott BP, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2017;89(24):2455-2461.

INZERCE

18. Thormann A, Sřrensen PS, Koch-Henriksen N, et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017;89(16):1668-1675.
19. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy initiation and choice in MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:146-152.
20. Magyari M, Sřrensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:851.
21. Geraldes R, Ciccarella O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Pract Neurol*. 2018;18(6):441-452.
22. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-1047.
23. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):234-240.
24. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, et al. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507-517.
25. Tetley P, Simpson S Jr, Taylor BV, et al. An approach to studying co-occurring autoimmune diseases in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):254-265.
26. 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.
27. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:48.
28. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing MS. *Ann Neurol*. 2019;85(5):653-666.
29. Braley TJ, Segal BM. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(2):155-162.
30. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population-based Epidemiology of Vascular Ageing–MRI study. *BMJ*. 2011;342:c7357.
31. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in MS. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541.
32. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
33. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, et al. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy agents. *J Neurol*. 2024;271(1):105-115.
34. Zeposia (ozanimod) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf.
35. Ocrevus (ocrelizumab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf.
36. Kesimpta (ofatumumab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_en.pdf.
37. Briumvi (ublituximab) – Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [cited 2025-08-08]. European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_en.pdf.
38. Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211035542.
39. Koenen FF, Witte T, Ernst D, et al. Management of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid rheumatoid arthritis. *Neurol Res Pract*. 2025;7(1):48.
40. Rejdak K, Szklemer S, Korchut A, et al. Cladribine in myasthenia gravis: a pilot open-label study. *Eur J Neurol*. 2020;27(3):586-589.
41. Efficacy and Safety of a New Formulation of Oral Cladribine Compared With Placebo in Participants With Generalized Myasthenia Gravis (MyClad) [Internet]. [cited 2025-08-11]. Merck Healthcare KgaA. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463587/>.
42. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1912-1925.
43. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. ENCORE trial – natalizumab for active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-1683.
44. Delcoigne B, Kopp TI, Arkema EV, et al. Exposure to specific tumour necrosis factor inhibitors and risk of demyelinating and inflammatory neuropathy in cohorts of patients with inflammatory arthritis: a collaborative observational study across five Nordic rheumatology registers. *RMD Open*. 2023;9(1):e002924.
45. Li L, Aviña-Zubieta JA, Bernstein CN, et al. Risk of Multiple Sclerosis Among Users of Antitumor Necrosis Factor α in 4 Canadian Provinces: A Population-Based Study. *Neurology*. 2023;100(6):e558-e567.
46. Koenen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103312.
47. Mason A, Fraga-pane L, Toledo-Nieves Z, et al. Use of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies for the Treatment of Migraines in Individuals With Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2024;26(3):104-107.
48. Nociti V, Romozzi M, Annovazzi P, et al. Effectiveness, safety, and impact on multiple sclerosis course of anti-CGRP monoclonal antibodies. *J Neurol Sci*. 2025;469:123392.
49. Di Tullio F, Odorici G, Lasagni C, et al. Combination treatment with secukinumab and dimethyl fumarate in a patient with psoriasis and recent diagnosis of multiple sclerosis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13943.
50. Eksin MA, Erden A, Güven SC, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis or ankylosing spondylarthritis with multiple sclerosis: a case series with literature review. *Immunotherapy*. 2022;14(6):401-408.
51. Elgenidy A, Elkady A, El-Dahshan M, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 patients. *Front Neurol*. 2024;15:1380654.
52. Kolčava J, Lasotová N, Vlčková E, et al. Validation of Dysphagia in Multiple Sclerosis questionnaire – Czech version of DYMUS. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 2020;83/116(3):285-290.
53. 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.
54. Thakolwiboon S, Mills EA, Yang J, et al. Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration. *Front Aging*. 2023;4:1234572.
55. van der Walt A, Strijbis EMM, Bridge, F et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat Rev Neurol*. 2025;21:432-448.
56. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):568-577.
57. Coerver EME, Fung WH, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of First-Line Disease-Modifying Therapy in Patients With Stable Multiple Sclerosis: The DOT-MS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2025;82(2):123-131.
58. Lee S, Scheu R, Mateen FJ. Adults 55 Years and Older with Multiple Sclerosis (MS) Treated with Ocrelizumab: Characteristics and Outcomes Over More Than 13,000 Person-Months (Abstract P10-1.013). *Neurology*. 2025;104(7):Suppl1.