

Interní komorbidita a komplikace terapie roztroušené sklerózy – nenechte se zaskočit!

Dominika Šťastná¹, Jana Seňavová^{2,3}, Michaela Andělová¹, Ingrid Menkyová^{1,4}, Otakar Pšenička⁵, Dana Horáková¹

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

²I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

³BIOCEV, 1. LF UK v Praze

⁴II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

⁵III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému postihující převážně mladé dospělé. Mezi faktory mající příznivý vliv na průběh nemoci patří časná protizánětlivá léčba a ovlivnění přidružených onemocnění. Nejčastější komorbidita vyskytující se u pacientů s RS s větší frekvencí než v obecné populaci jsou neurologické, psychiatrické, kardiovaskulární, metabolické a autoimunitní. Stejně jako kompenzace komorbidit ovlivňuje průběh RS, je v některých případech spojena dekompenzace RS s horším průběhem přidružených onemocnění. Vzhledem ke společným rizikovým faktorům a částečně společné imunopatogenezi lze zejména u některých autoimunitních onemocnění využít léčbu pokrývající více nemocí. Některé léky ale mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity či další choroby potencovat. Specifickou kapitolou jsou pak nežádoucí účinky a komplikace léčby (zejména infekce a malignity) chorobu modifikujících terapií využívaných u pacientů s RS. Případné přerušení terapie však přináší značná rizika a je ho vždy nutné diskutovat s ošetřujícím lékařem RS centra. Zcela klíčová je zde proto úzká mezioborová spolupráce.

Klíčová slova: autoimunitní onemocnění, chorobu modifikující terapie, komorbidita, lékové interakce, nežádoucí účinky, roztroušená skleróza.

Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy – don't be caught off guard!

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, mainly affecting young adults. Factors positively influencing its course include early antiinflammatory treatment and the influencing of other comorbidities. The most common comorbidities occurring in MS patients with a higher frequency than in the general population are neurological, psychiatric, cardiovascular, metabolic and autoimmune. Just as comorbidity compensation affects the course of MS, in some cases, MS decompensation is associated with a worse course of associated diseases. Due to common risk factors and partially shared immunopathogenesis, treatment covering multiple conditions can be used, especially for some autoimmune diseases. On the other hand, some drugs may potentiate the development of other autoimmunity or disorder. A special topic is the side effects and complications of treatment (especially infections and malignancies) of disease-modifying therapies used in patients with MS. However, the potential treatment discontinuation carries significant risks and should always be discussed with the MS specialist. Therefore, close interdisciplinary collaboration is crucial.

Key words: autoimmune diseases, disease-modifying therapies, comorbidities, drug interactions, adverse effects, multiple sclerosis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému postihující převážně mladé dospělé. Bez léčby vede v řádu let až dekád k závažné invaliditě. 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 (1). V České republice se počet pacientů odhaduje na přibližně 22–25 000 (2). V rámci nejčastějšího fenotypu, relaps-remitentní RS, dochází k intermitentnímu vzplanutí autoimunitní zánětlivé aktivity s rozvojem přechodné akutní neurologické symptomatologie na pozadí čím dál tím více vyjádřené neurodegenerace podmiňující progresi disability. U progresivních forem naopak neurodegenerace dominuje již od počátku nemoci a podíl zánětlivé složky ubývá (3).

Nemoc má variabilní průběh, proč tomu tak je, zatím nebylo zcela uspokojivě objasněno. Existuje ale už dostatek důkazů o tom, že mezi faktory mající příznivý vliv na průběh nemoci patří časná protizánětlivá léčba (4, 5) a ovlivnění dalších přidružených onemocnění (6, 7). Mezi nejčastější komorbiditu vyskytující se u pacientů s RS s vyšší frekvencí než v obecné populaci patří neurologické, psychiatrické, kardiovaskulární, metabolické a autoimunitní (7). Specifickou kapitolou jsou pak nežádoucí účinky a komplikace léčby (zejména infekce a malignity) v současnosti již více než 15 chorobu modifikujících terapií (DMT) využívaných u pacientů s RS (3, 8).

Vyvstává tedy několik otázek – jak u pacientů s RS a interními komorbiditami postupovat? Kdy pomýšlet na nežádoucí účinky terapie a na jaké lékové interakce si dát pozor? A v neposlední řadě, kdy lze naopak léků využívaných v interních oborech využít k příznivému ovlivnění RS?

Kardiovaskulární, metabolická onemocnění a anémie

Kardiovaskulární komorbiditu (tromboembolická nemoc, abnormální srdečního rytmu a krevního tlaku, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda), které se u pacientů s RS vyskytují s vyšší incidencí i prevalencí (7), jsou dle rozsáhlé práce vycházející z dat dánského národního registru druhou nejčastější příčinou úmrtí (15,5 %) v této populaci (9). Pozoruhodným zjištěním je i vyšší riziko rozvoje RS (10) a relapsu nemoci (11) u pacientů s anémií. Kardiovaskulární komorbiditu se vyskytují často spolu s metabolickými (zejména dyslipidemií, inzulinovou rezistencí nebo osteoporózou). Jejich výskyt je u pacientů s RS rovněž vyšší (12–15).

Jednou z možných příčin jsou některé společné rizikové faktory (např. kouření nebo obezita) RS a kardiovaskulárních i metabolických onemocnění (16). Dalším potenciálním důvodem je nižší mobilita, související hmotnostní nárůst a celkově horší zdravotní stav u pacientů s větším neurologickým postižením (17). Vliv může mít rovněž narušení cirkadiálních rytmů ovlivňujících řadu metabolických pochodů (18). Částečně souvisí výskyt interních onemocnění i s podávanou terapií, v takovém případě je těžké rozhodnout, zda se jedná o komorbiditu či nežádoucí účinek. Svými kardiovaskulárními nežádoucími účinky jsou charakteristické zejména sфинgosin1fosfátové (S1P) modulátory (fingolimod, siponimod, ponesimod a ozanimod). Podtypy receptorů S1P1, S1P2 a S1P3 se totiž nachází mimo jiné na kardiomyocytech,

endotelových buňkách a hladké svaloviny cév. Nežádoucí účinky objevující se okamžitě po podání (zejména prodloužení QT intervalu a bradykardie) souvisí s parasympatickým efektem terapie a mohou si vyžádat dočasné přerušení užívání betablokátorů. Dlouhodobě mají S1P modulátory efekt spíše sympatikotonický, vedoucí k mírnému zvýšení krevního tlaku a snížení senzitivity baroreflexu (19). Zapomínat nesmíme ani na vliv kortikoterapie využívané u pacientů s RS zejména v rámci akutní terapie. U starších pacientů se můžeme setkat i s dlouhodobými nežádoucími účinky chronické kortikoterapie, např. s osteoporózou a zhoršením glukózové tolerance.

Vztah komorbidit a RS je obousměrný. Jejich přítomnost totiž také negativně ovlivňuje průběh RS, a to jak ve smyslu klinické progresie (relapsy a postupný nárůst disability), tak ve smyslu zhoršení patrném na magnetické rezonanci (MR; nová ložiska a atrofie) (11, 20, 21). Tento fenomén by mohl být vysvětlením v současnosti zkoumaného slibného efektu statinů na průběh progresivní RS (22, 23). Na horším průběhu RS by se ale mohl podílet i nižší efekt imunomodulační terapie pozorovaný u obézních pacientů pravděpodobně podmíněný změnou farmakokinetiky (24). V neposlední řadě pak zvyšují somatické komorbiditu RS riziko psychiatrických onemocnění a s nimi spojených komplikací (zhoršení symptomů RS, rizikové chování, abúzus, nižší adherence k léčbě, stigmatizace) (25). Terapie RS a léčba, ale i prevence interních komorbidit by tak bezesporu měly jít ruku v ruce.

Když komorbidita není komorbiditou, ale symptomem

Velice vzácně mohou být závažné interní stavy symptomem, respektive i první manifestací RS. Byly popsány případy fatálních arytmií, akutních kardiomyopatií typu tako-tsubo i akutního plicního edému u akutních ložisek demyelinizace v mozkovém kmeni, zejm. v prodloužené míše (26–28). V případě ložisek uložených v oblasti area postrema se popisuje nauzea a profuzní zvracení (29). U hypotalamických ložisek je možný výskyt poruch homeostázy tekutin, např. diabetes insipidus (30). Diagnóza RS, by však neměla vést k tomu, že se u příznaků, které by mohly souviset s RS, nebude zvažovat jiná diagnóza. Zmiňme například širokou diferenciální diagnózu únavy a poklesu výkonnosti, bolesti končetin či části trupu, za kterými se mohou skrývat závažné akutní interní stavy (které mohou navíc být zhoršeny podáním kortikosteroidů) či méně akutní, ale rovněž důležité revmatologické, onkologické a další komorbiditu.

Autoimunita – vrána k vráně sedá

Roztroušená skleróza má jakožto autoimunitně zprostředkované onemocnění řadu společných imunopatogenetických rysů a rizikových faktorů s dalšími autoimunitními chorobami. Není tedy divu, že se některé z nich (například psoriáza, astma bronchiale, autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, celiakie, Sjögrenův syndrom, idiopatické střevní záněty, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus nebo atopická dermatitida) vyskytují u pacientů s RS častěji (12). Na problém se dá nahlížet i z opačného konce – u pacientů s autoimunitními onemocněními se vyskytuje častěji RS. Například při souběhu psoriázy a RS bývá ve většině případů (78 %) RS diagnostikována až jako druhá (31).

Tab. 1. Překryv terapií častých autoimunitních onemocnění. Více viz (35)

	RS	IBD	PSO	RA
Klasická imunosupresiva				
MTX	+	+	+	++
AZA	+	++	+	+
MMF	+	+	+	+
5-ASA	(+ / -)	++	(-)	+
HCQ	(+)	(+)	-	+
CYA/TAC	+	++	++	++
Injekční + perorální DMT				
IFN	++	(-)	(-)	(-)
TER	++	(-)	+	++
DMF	++	(+)	++	(+)
S1P	+++	++	(+)	(+)
Monoklonální protilátky				
NATA	+++	++	(-)	(-)
ALEM	(+++)	x	(+)	(+++)
xCD20	+++	(-)	(-)	+++
xTNFα	---	+++	+++	+++
TOC	(+ / -)	(+)	(-)	+
USTE	(+)	++	+++	x
SEC	+	+ / -	+++	(+)
Další				
JAK	(+)	++	++	++
Abatacept	x	x	+	++
Anakinra	x	(+)	+	++

RS – roztroušená skleróza, IBD – idiopatické střevní záněty, PSO – psoriáza, RA – revmatoidní artritida, MTX – methotrexát, AZA – azathioprin, MMF – mykofenolat mofetil, 5-ASA – 5-aminosalicylová kyselina, HCQ – hydrochlorochin, CYA/TAC – cyklosporin/tacrolimus, DMT – chorobu modifikující terapie, IFN – interferony, TER – teriflunomid, DMF – dimethyl fumarát, S1P – sfingosin 1 fosfátový modulátor, NATA – natalizumab, ALEM – alemtuzumab, xCD20 – anti-CD20 terapie, xTNFα – protilátky proti faktoru nekrotizujícího nádory, TOC – tocilizumab, USTE – ustekinumab, SEC – secukinumab, JAK – inhibitory Janus kináz, červená barva – kontraindikováno, zelená barva – výhodná volba terapie

Progrese, respektive vzplanutí jednoho autoimunitního onemocnění je také často spojeno se zhoršením onemocnění přidruženého. Pacienti s RS a revmatoidní artritidou mají až třikrát vyšší riziko relapsu RS (11) a naopak mají pacienti s RS horší průběh psoriázy, autoimunitní tyreoiditidy a diabetu (32). Autoimunitní komorbiditě mohou být také spojeny s prognosticky závažnějším MR nálezem. Např. u psoriázy byla prokázána vyšší četnost kmenových a mozečkových ložisek (33).

Některé DMT mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity iniciovat nebo již preexistující autoimunitu zhoršit. Klasickým příkladem je alemtuzumab, který vede až u třetiny pacientů k rozvoji Graves-Basedowovy choroby, vzácněji k rozvoji autoimunitní trombocytopenie či Goodpastureova syndromu (34). Určitý překryv imunopatogeneze jednotlivých autoimunitních onemocnění se však dá brát z určitého úhlu pohledu i jako výhoda. Mnohdy lze totiž využít léčbu pokrývající více onemocnění, např. natalizumab u pacientů s RS a Crohnovou nemocí (Tab. 1). Zcela zásadní je proto úzká mezioborová spolupráce.

Primum non nocere

Algoritmus léčby RS se s přibývajícím poznatky mění a posouvá se k účinnějším DMT podávaným hned na počátku nemoci. Ačkoliv s sebou tento přístup přináší oddálení či zamezení dlouhodobých následků RS (36, 37), pojí se i s vyšším rizikem plynoucím zejména z nežádoucích účinků terapie. Tyto nežádoucí účinky jsou pak následně často v diki lékařů oboru interní medicíny. Spolu s vyšším účinkem terapie a delším dožitím pacientů se zvyšuje i důležitost komorbidit a lékových interakcí, na které se často zapomíná (Tab. 2).

Vzhledem k tomu, že DMT využívané v terapii RS mají imunosupresivní, respektive imunomodulační účinky, je třeba dbát zvýšené opatrnosti zejména s ohledem na infekční komplikace a oddálené malignity (zejména

Tab. 2. Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy, její kontraindikace, vybrané nežádoucí účinky a lékové interakce. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (3, 38, 43). Dále čerpáno z (8, 44, 45)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky	Lékové interakce
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	Inhibice CYP1A2 – zvýšení expozice teofylinu, duloxetinu; zvýšení myelotoxicity ACE inhibitorů, snížení účinku inhibitorů AChE
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 hypoproteinémie	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze	Substrát CYP3A – snížení expozice rifampicinem (≥ 40 %), inhibitor CYP2C8 – zvýšení expozice repaglinidu (≥ 150 %), inhibitor CYP3A4, inhibitor OAT – zvýšení expozice cefakloru, inhibitor BCRP a OATP – zvýšení expozice rosuvastatinu
Dimethyl-fumarát (Tecfidera)		Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči	Při užití většího množství alkoholu výrazné gastrointestinální obtíže, při souběžné léčbě nefrotoxicími přípravky (aminoglykosidy, diuretika, NSAID) nefropatie
Natalizumab (Tysabri)	PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže	Progresivní multifokální leukoencefalopatie, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení	Nekombinovat s imunosupresivy včetně inhibitorů TNFα

Tab. 2. Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy, její kontraindikace, vybrané nežádoucí účinky a lékové interakce. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (3, 38, 43). Dále čerpáno z (8, 44, 45)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky	Lékové interakce
Alemtuzumab (Lemtrada)	Infekce virem lidské imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikofalické 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 tyroiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění	S protidestičkovou a antikoagulační terapií může mírně zvýšit riziko krvácení
Okrelizumab (Ocrevus) Ofatumumab (Kesimpta)	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace HSV1, VZV, HBV), malignity (karcinom prsu?)	
Kladribin (Mavenclad)	Infekce virem lidské imunodeficiency, 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 HSV1, VZV	Obsah hydroxypropylbetadexu – tvorba komplexů s dalšími léčivými přípravky zejm. s nízkou rozpustností (nutnost odstupu 3 hod.), silné inhibitory transportérů ENT1, CNT3 a BCRP, silné induktory transportérů BCRP a P-glykoproteinu
Fingolimod (Gilenya)	Syndrom imunodeficiency, 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 $> 0,2 \times 10^9/l$), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity	Substrát CYP4F2 (CYP3A4) – zvýšení expozice ketokonazolem ($\geq 60\%$), snížení expozice karbamazepinem ($\geq 40\%$), prohlubuje bradykardii betablokátorů, ivabradinu, verapamilu a diltiazemu, atropin antagonizuje jím navozenou bradykardii
Siponimod (Mayzent)			Substrát CYP2C9 (CYP3A4) – zvýšení expozice flukonazolem ($\geq 100\%$), polymorfismus CYP2C9, snížení expozice karbamazepinem ($\geq 60\%$), při titraci malý až střední negativně chronotropní efekt
Ozanimod (Zeposia)			substrát CYP2C8 a MAO-B – snížení expozice karbamazepinem ($\geq 50\%$), při titraci zanedbatelný negativně chronotropní efekt
Ponesimod (Ponvory)			Při titraci malý negativně chronotropní efekt

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, ACE – angiotenzin-konvertující enzym, AChE – acetylcholinesteráza, OAT – transportéry organických aniontů, BCRP – breast cancer resistance protein, OATP – organic anion transporting polypeptide, NSAID – nesteroidní antiflogistikum, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, TNF α – faktor a nekrotizující nádory, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicella zoster, ENT1 – equilibrative nucleoside transporter 1, CNT3 – concentrative nucleoside transporter 3, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus, MAO-B – monoaminoxidáza typu B

u antiCD20 terapie – okrelizumab, ofatumumab, S1P modulátorů, alemtuzumabu a kladribinu) (3, 8). Případné přerušení, oddálení či vysazení terapie je však nutné vždy nejprve diskutovat s ošetřujícím lékařem RS centra za pečlivého vyhodnocení možných přínosů a rizik pro konkrétního pacienta. Zvláštní opatrnosti je pak vzhledem k vysokému riziku rebound fenoménu (vzplanutí aktivity RS po vysazení imunomodulační léčby převyšující aktivitu před zahájením dané terapie) nutné dbát u pacientů léčených natalizumabem a S1P modulátory. U těchto DMT je nutné při vysazování dodržovat specifické postupy minimalizující riziko zmiňovaného rebound fenoménu. Zdrojem možné diagnostické nejistoty pak mohou být změny v krevním obraze související s mechanismem účinku některých DMT (zejména výrazná, ale relativní lymfopenie $> 0,2 \times 10^9/l$ u pacientů léčených S1P modulátory zabraňujícím vycestování lymfocytů z lymfatických uzlin) (3, 38). Zapomínat nesmíme ani na komplikace spojené s imunosupresivní

léčbou (např. cyklofosamid nebo mitoxantron), kterou pacient již neužívá a která může vést k rozvoji zejména onkologických onemocnění i roky po ukončení terapie, a u těchto pacientů pravidelně provádět onkologický screening.

Vzhledem k mechanismu účinku DMT i autoimunitní podstatě RS je vhodná konzultace neurologa také před vakcinací. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu i komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (39) zcela jistě indikováno. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (40, 41). Absolutně kontraindikována je u RS vakcína proti žluté zimnici, velké opatrnosti je třeba dbát u živých vakcín. Naopak není pochyb o jasném benefitu a nutnosti vakcinace proti tetanu, při užívání některých DMT také proti viru *Varicella zoster*. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMT s dostatečným odstupem

od jejich podání: u ocrelizumabu pět měsíců po poslední infuzi, v případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem lze očkovat nejdříve za šest měsíců po posledním pulzu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu, po podání vysokodávkovaného kortikosteroidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny (42). Obecně pak platí, že je u pacientů s RS vhodné vždy před indikací vakcíny zkontrolovat titr již existujících protilátek.

Závěr

Kompenzace přidružených onemocnění je u RS zcela jistě zásadním faktorem ovlivňujícím průběh nemoci. Platí to však i naopak.

LITERATURA

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;6(14):1816-21.
- Stastna 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. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023.
- Štastná D, Menkyová Ingrid, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neu praxi.* 2023 Jan 1;24(1):40-4.
- Cerqueira JJ, Compston DAS, Galdes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):844-50.
- Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1233-40.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology.* 2009;72(2):117-4.
- Hauer L, Perneczky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *Journal of Neurology.* 2021;268:4066-77.
- Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W et al. Treatment Challenges in Multiple Sclerosis – A Continued Role for Glatiramer Acetate? *Front Neurol.* 2022;13:618.
- Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(4): 844-50.
- Koudriavtseva T, Renna R, Plantone D, et al. Association between Anemia and Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):233-7.
- Tetty P, Siejka D, Simpson S, et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. 2016;46(2):106-13.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;21(3):318-31.
- Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, et al. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(5):391-9.
- Wens I, Dalgas U, Deckx N et al. Does multiple sclerosis affect glucose tolerance? *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;20(9):1273-6.
- Oliveira SR, Colado Simão AN, Kallaur AP, et al. Disability in patients with multiple sclerosis: Influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition.* 2014;30(3):268-73.
- Gianfrancesco MA, Acuna B, Shen L, et al. Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(5):e435.
- Moss BP, Rensel MR, Hersh CM. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017.
- Zikán MV. Skelet a roztroušená skleróza (habilitační práce), 2017.
- Constantinescu V, Haase R, Akgün K, et al. S1P receptor modulators and the cardiovascular autonomic nervous system in multiple sclerosis: a narrative review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):181-7.
- Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology* 2017;89(24):2455.
- Multiple Sclerosis-Simvastatin Trial 2 – Full Text View – ClinicalTrials.gov [citováno 2023-05-01]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03387670>.

U některých, zejména autoimunitních komorbidit lze dokonce využít léčbu pokrývající vícero nemocí. Některé léky ale mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity či komorbidit potencionovat. Pro zdravotníky pečující o pacienta bez ohledu na jejich specializaci je výzvou, ale zároveň nezbytností, vyhodnocovat lékové interakce a nežádoucí účinky podávaných léků, a to napříč jednotlivými obory. Tato situace se stává komplikovanější při kumulaci vícero komorbidit. Zcela klíčová je zde proto úzká mezioborová spolupráce, prevence rizikových faktorů a edukace pacienta i rodiny.

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

- Abdalla MA, Zakhary CM, Rushdi H, et al. The Effectiveness of Statins as Potential Therapy for Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Controlled trials. *Cureus.* 2021;13(9).
- Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, et al. Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurol* 2019;76(10):1157-65.
- Marrie RA, Patten SB, Greenfield J, et al. Physical comorbidities increase the risk of psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2016; 6(9).
- Hengstman GJD, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. *Multiple Sclerosis Journal.* 2011;17(9):1146-8.
- Crawley F, Saddeh I, Barker S, Katifi H. Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001;7(1):71-2.
- Bayer AD, Cahill JF, Rizvi SA. Multiple sclerosis relapse presenting as an acute cardiomyopathy. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:7-8.
- Koh YH, Ratnagopal P. Multiple sclerosis with intractable vomiting and atypical area postrema lesion. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45.
- Tiedje V, Schlamann M, Führer D, Moeller LC. Diabetes insipidus as a rare cause of acute cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(12):1676-8.
- Miron G, Gurevich M, Baum S, et al. Psoriasis comorbidity affects multiple sclerosis neurological progression: a retrospective case – control analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31(12):2055-61.
- Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune Comorbidities Are Associated with Brain Injury in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology.* 2016;37(6):1010-6.
- Ganesvaran G, Greer JM, Pender MP. Prominent brainstem and cerebellar involvement in multiple sclerosis with psoriasis. *Mult Scler.* 2009;15(6):763-6.
- Coles AJ, Jones JL, Vermersch P, et al. Autoimmunity and long-term safety and efficacy of alemtuzumab for multiple sclerosis: Benefit/risk following review of trial and post-marketing data. *Mult Scler.* 2022;28(5):842-6.
- 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.
- 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):175–87.
- 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):536-41.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [Cited 2023-05-01]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
- Buljevack D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain.* 2002;125(5):952-60.
- Stastna D, Menkyova I, Drahota J et al. To be or not to be vaccinated: The risk of MS or NMOSD relapse after COVID-19 vaccination and infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 65(3):104014.
- Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035-50.
- Horakova D. Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. 2021 [Cited 2023-03-19]. Available from: www.aktivnizivot.cz.
- Suchopár Š, Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Remedia.* 2022;32:179-90.
- Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí a rizik specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Med praxi.* 2016;13(5):e1-e8.
- 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.