

Primum non nocere: Jak bezpečná je moderní terapie roztroušené sklerózy?

Dominika Šťastná^{1,2}, Dana Horáková^{1,2}

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

²Registr ReMuS, ReMuS, nadační fond, Praha

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které bez léčby vede k významnému neurologickému postižení. Časně nasazení vysoce účinné choroby-modifikující terapie zásadně proměnilo prognózu pacientů a umožnilo efektivní potlačení zánětlivé aktivity a zpomalení progresu onemocnění. Vyšší účinnost je však spojena s vyšší mírou rizik, včetně závažných infekcí, autoimunitních komplikací a potenciálně i malignit. Nejčastější nežádoucími účinky zůstávají infekce, jejichž riziko je akcentováno zejména u anti-CD20 monoklonálních protilátek. Článek shrnuje hlavní bezpečnostní rizika spojená s jednotlivými přípravky a představuje dostupné strategie jejich prevence: vakcinaci, laboratorní a klinický screening, úpravy dávkování i imunoglobulinovou substituci. Významnou roli sehrávají data z reálné klinické praxe – v ČR byl v roce 2024 spuštěn systematický sběr bezpečnostních dat v rámci registru ReMuS, který během prvního roku zachytil přes 5 000 událostí. Pozornost je věnována i perspektivním přístupům s potenciálně příznivějším bezpečnostním profilem. Primum non nocere dnes neznamená léčbu omezovat, ale aktivně a individualizovaně řídit rizika v kontextu moderní neuroimunologické péče.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, chorobu-modifikující terapie, bezpečnost, nežádoucí události, komorbidita.

Primum non nocere: How safe is modern therapy for multiple sclerosis?

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system which, if left untreated, leads to significant neurological disability. The early initiation of high-efficacy disease-modifying therapy has fundamentally improved patient prognosis, effectively suppressing inflammatory activity and slowing disease progression. However, higher efficacy comes with an increased risk of serious adverse events, including infections, autoimmune complications, and potentially malignancies. Infections remain the most frequent adverse event, with the risk particularly pronounced in therapies involving anti-CD20 monoclonal antibodies. This article summarises the key safety concerns associated with individual treatments and presents available preventive strategies, including vaccination, laboratory and clinical screening, dose adjustments, and immunoglobulin substitution. Real-world data play a crucial role in this context – systematic safety monitoring was launched in the Czech Republic in 2024 through the ReMuS registry, recording over 5,000 events in the first year. The article also highlights emerging therapeutic approaches with potentially more favourable safety profiles. Primum non nocere today does not mean limiting treatment but actively and individually managing risks within the framework of modern neuroimmunological care.

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying therapy, safety, adverse events, comorbidities.

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:

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

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):89-95

<https://doi.org/10.36290/far.2025.036>

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 27. 6. 2025

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.

dominika.stastna@vfn.cz

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které v České republice (ČR) postihuje přibližně 22–25 000 osob (1). Bez léčby vede u téměř 90% pacientů do 20–25 let k významnému neurologickému poškození. To při časném začátku nemoci (často kolem 20. roku) znamená, že mnoho pacientů vykazuje těžkou invaliditu již ve středním věku (2, 3). Velký zlom v prognóze pacientů nastal v 90. letech minulého století, kdy se na trh dostaly první choroby-modifikující léky (disease-modifying treatments, DMTs). Těch máme v současnosti k dispozici více než 15 (4). Ovlivňují však zejména zánětlivou složku nemoci, a to hlavně na periférii, kde probíhá prvotní aktivace autoimunitního procesu. K přesunu do CNS dochází až následně, důležitá je přitom vzájemná interakce mezi infiltrujícími (T i B lymfocyty) a rezidentními buňkami CNS (zejména mikrogliemi a astrocyty). Autoimunitně zprostředkovaná destrukce myelinových obalů nervových vláken je odpovědná za rozvoj akutní neurologické symptomatologie – relapsu. Postupem času však začíná dominovat progresie nezávislá na relapsech (progression independent of relapse

activity, PIRA) a zhoršování neurologické symptomatologie i v období mezi vzplanutími autoimunitního procesu. Jejím podkladem je ztráta nervových vláken, respektive neurodegenerace. Připisuje se doutnajícímu zánětu na okrajích stávajících lézí za uzavřenou hematoencefalickou bariérou (HEB) s velmi omezeným průnikem DMTs, akumulaci lézí s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidativnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým meningeálním lymfoidním folikulům, věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (5, 6).

Možnosti ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou v současnosti velmi omezené. Proto je kladen důraz na co nejefektivnější potlačení periferní zánětlivé složky v časně fázi nemoci a minimalizaci ztrát funkčních rezerv. Dle současných poznatků se RS začíná vyvíjet již preklinicky, tedy ještě před prvními pozorovatelnými projevy nemoci. Zvýšení sérové koncentrace lehkých řetězců neurofilament (NfL) klinickou manifestací RS předchází v průměru šest let (7). První projevy jsou tedy opravdu nejzazším okamžikem zahájení terapie a trend pravděpodobně bude směřovat k zahajování léčby již v období tzv. radiologicky

izolovaného syndromu (RIS), tedy fázi s již patrnými změnami na magnetické rezonanci, ale stále bez klinických projevů (8). Navíc narozdíl od dříve využívané tzv. eskalační strategie, kdy jsou v první řadě využívány základní DMTs s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát a v ČR nedostupné příbuzné látky diroximel fumarát a monomethyl fumarát) a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na vysoce účinnou DMT (high-efficacy DMT, HE-DMT), je trendem současnosti nasazování HE-DMTs (natalizumab, alemtuzumab, kladribin, S1P modulatory – fingolimod, ponesimod, ozanimod, siponimod, DMTs cílící na molekulu CD20 – ocrelizumab, ofatumumab a v ČR nevyužívaný ublituximab) již od počátku nemoci. Důkazů o superiority efektivitě časného nasazení HET je mnoho (9–15) a stále přibývají. Pozitivem je také čím dál tím větší škála HE-DMTs, které jsou v ČR hrazeny za splnění určitých podmínek již od první ataky RS. S tím souvisí i stále se zvyšující podíl pacientů na této terapii (16). Na druhou stranu nesmíme zapomínat na nevýhody zmiňovaného přístupu, zejména obecně méně příznivý bezpečnostní profil HE-DMTs (Tab. 1).

Tab. 1. Chorobu-modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy využívané v České republice – kontraindikace a vybrané nežádoucí účinky. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (4, 17). Čerpáno z (18–20)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky
Interferon beta 1a (Avonex, Plegrixy, 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)	Hypersensitivita na manitol	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
Dimethylfumarát (Tecfidera)		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 imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocelulárního arteriálního 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 tyreoiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorhea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění
Ocrelizumab (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
Fingolimod (Gilenya) Siponimod (Mayzent) Ozanimod (Zeposia) Ponesimod (Ponvory)	Syndrom imunodeficiency, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C); arytmie	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (koncentrace lymfocytů by měla být >0,2*10 ⁹ /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity; zhoršení plicních funkcí (ponesimod)

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, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicella zoster, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus

Primum non nocere

Díky svému imunomodulačnímu či imunosupresivnímu působení jsou DMTs spojeny s řadou potenciálních nežádoucích účinků. Diskutovaným tématem posledních let je zejména zvýšené riziko infekcí, a to především u terapií cílících na molekulu CD20. Prvním anti-CD20 preparátem schváleným v našich podmínkách pro terapii RS, ocrelizumabem, jsou pacienti léčeni již více než dekádu. V originální studii OPERA I porovnávající pacienty léčené ocrelizumabem a interferonem, byl alespoň jeden nežádoucí účinek hlášen u 80 % pacientů, ve studii OPERA II u 85 % a ve studii ORATORIO u 95 %. Mezi nejčastější patřily infekce horních cest dýchacích a močové infekce. Závažné infekce se u pacientů na této terapii ve studiích OPERA vyskytly u 1,3 % a ve studii ORATORIO u 6,2 % (21, 22). Dlouhodobá deplece B-lymfocytů může vést k poklesu hladin imunoglobulinů, zejména IgM a IgG, což je považováno za jeden z možných mechanismů zvýšeného rizika infekcí. *Post-hoc* analýza studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO ukázala, že po 5,5 letech léčby ocrelizumabem došlo k průměrnému poklesu sérových hladin IgG o 17 %, přičemž 5,7 % pacientů dosáhlo hladiny IgG pod dolní hranici normy (lower limit of normal, LLN). Během období, kdy měli pacienti hladiny IgG < LLN, byla incidence závažných infekcí 6,50/100 pacientoroků, zatímco při hladinách IgG ≥ LLN činila 2,11/100 pacientoroků. Slabší asociace byla pozorována i u IgM, kde 29,2 % pacientů dosáhlo hodnot pod LLN a výskyt závažných infekcí činil 3,66/100 pacientoroků oproti 1,88/100 při IgM ≥ LLN (23). Oportunní infekce se ve zmíněných studiích nevyskytly (21, 22).

Oportunní infekce John-Cunninghamovým virem (JCV) – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), je naopak známým a velmi závažným potenciálním nežádoucím účinkem natalizumabu. Mezi hlavní rizikové faktory patří délka léčby přesahující dva roky, pozitivita protilátek proti JCV (zejména vyšší protilátkový index) a předchozí léčba imunosupresivy. K únoru 2024 bylo celosvětově hlášeno 924 potvrzených případů PML u 270 081 pacientů léčených natalizumabem (24). Problematické infekčních komplikací u pacientů s RS se věnovala i studie amerických autorů zahrnující kohortu 6 600 osob sledovaných v období 2008–2020. Celková incidence infekcí byla u pacientů s RS vyšší než v obecné populaci. Nejvyšší výskyt byl zazname-

nán u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami a S1P modulátory, zatímco u natalizumabu bylo pozorováno ve srovnání s P-DMTs pouze mírné zvýšení rizika. U fingolimodu byla častěji přítomna herpetická onemocnění. Zvýšené riziko infekcí však nebylo dáno pouze typem podávané terapie, ale rovněž vyšším výskytem komorbidit a stupněm neurologického postižení (25). Tato zjištění potvrdila i rozsáhlá populační analýza dánského národního registru. V ní se mezi nezávislé prediktory infekcí vyžadujících hospitalizaci u pacientů léčených anti-CD20 DMTs řadil věk, délka trvání onemocnění, přítomnost komorbidit a pokročilé neurologické postižení (26).

Mezi potenciálně závažné nežádoucí účinky DMTs patří i rozvoj autoimunitních onemocnění. Typickým příkladem je alemtuzumab, u něž se přibližně u třetiny léčených pacientů rozvíjí Graves-Basedowova nemoc. Méně často byly popsány i případy autoimunitní trombocytopenie či Goodpastureova syndromu (27). Rovněž terapie ocrelizumabem byla ve spojitosti s rozvojem autoimunity předmětem pozornosti. Recentní přehledová práce shrnula 38 případů autoimunitní kolitidy vzniklé během léčby tímto přípravkem. Medián doby od zahájení terapie do manifestace příznaků činil přibližně osm měsíců (28).

Specifickým rizikem spojeným s vysazením některých DMTs je tzv. rebound fenomén – prudké vzplanutí aktivity RS po ukončení léčby, které často překračuje úroveň před zahájením terapie. Nejčastěji je popisován u natalizumabu a S1P modulátorů. Z tohoto důvodu je nutné při plánovaném ukončení terapie u těchto přípravků dodržovat specifické přechodové strategie, které minimalizují riziko reaktivace nemoci (29, 30).

U S1P modulátorů je popisován vznik makulárního edému. Ten se typicky objevuje během prvních měsíců léčby, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako je diabetes mellitus nebo předchozí oční onemocnění. Klinicky se projevuje zhoršením vizu, často symetrickým, a proto je důležité na tento jev aktivně myslet (31). Specifickým nežádoucím účinkem léčby ponesimodem, dalším zástupcem S1P modulátorů, jsou změny plicních funkcí. Ve studii OPTIMUM byl u pacientů léčených ponesimodem zaznamenán pokles hodnot FEV₁ a DLCO již během několika týdnů po zahájení léčby. Tyto změny byly převážně asymptomatické

a reverzibilní po vysazení terapie. U pacientů s preexistujícím plicním onemocněním však mohou vést k dekompenzaci, a proto je vhodné zvážit vstupní funkční vyšetření plic a pravidelné sledování během léčby (32).

K nejzávažnějším obavám spojeným s dlouhodobou terapií se řadí malignity. Data o jejich výskytu u pacientů s RS však zůstávají rozporuplná. Francouzská kohortová studie z let 2012–2021 identifikovala u pacientů s RS oproti obecné populaci mírně zvýšené celkové riziko malignit (o 6 %), zejména u žen a osob mladších 55 let. Nejčastěji se jednalo o karcinomy močového měchýře, CNS, děložního čípku a ledvin, zatímco nižší výskyt byl zaznamenán u karcinomu prsu, prostaty a kolorekta (33). Kanadská a dánská data naopak nárůst incidence, ani mortality na nádorová onemocnění u RS populace nepotvrdila (34, 35). Variabilitu publikovaných výsledků a nutnost zavedení systematického robustního a dlouhodobého sběru dat dokládají i další analýzy (36–38). Podobně jako u infekčních a autoimunitních komplikací, i u malignit je největší pozornost zaměřená na HE-DMTs. Metaanalýza 19 studií zahrnujících přes 20 000 pacientů léčených S1P modulátorem fingolimodem identifikovala 141 případů kožního melanomu (39). Co se ocrelizumabu jako zástupce anti-CD20 terapie týče, originální studie vyšší výskyt malignit nezjistily. Některé práce nicméně na možný vyšší výskyt poukázaly – zejména ve vztahu ke karcinomu prsu. Novější analýzy s delší dobou sledování (7 až 11 let) však tuto obavu nepotvrdily, alespoň ne v porovnání se standardní RS populací (40–45). Za zmínku stojí i analýza 2 730 pacientů s RS, která odhalila zvýšené riziko nádorových onemocnění u těch, kteří vystřídali více než dvě různé DMTs (46). Jednoznačné závěry zatím vyvodit nelze. Vzhledem k mechanismu účinku některých HE-DMTs (zejména anti-CD20, S1P modulátorů, kladribinu a alemtuzumabu) je však důvodné tyto pacienty zařadit do frekventovanějšího onkologického screeningu, specifického příslušné terapii. Zvýšené opatrnosti zasluhují i ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu nyní již méně užívanými imunosupresivy, jako jsou mitoxantron nebo cyklofosamid.

Šťěstí přeje připraveným

Jak vidno, nejen přínosy, ale bohužel i rizika HE-DMT nejsou zanedbatelná. Jak tedy převážit misku vah ve prospěch benefitů (Obr. 1)?

Výborným příkladem je natalizumab. Pomocí pečlivého sběru a vyhodnocení dat a zavedení preventivních opatření se podařilo rizika související s PML minimalizovat. Součástí řízení rizika je od roku 2016 pravidelné (třikrát ročně) testování anti-JCV protilátek a sledování jejich indexu: při indexu $\leq 0,9$ je riziko velmi nízké (0,1–0,6/1 000), při hodnotách mezi 0,9 a 1,5 stoupá na 0,1–3/1 000 a při indexu $> 1,5$ dosahuje až 10 případů na 1 000 pacientů. U pacientů s pozitivitou protilátek, kteří se rozhodnou na terapii zůstat, je pak doporučeno provádět MR mozku (FLAIR) každé tři měsíce. To vede vedle předcházení rozvoje PML i k časnějšímu záchytu, což zvyšuje pravděpodobnost příznivějšího outcome. Vedle rizikové stratifikace se jako účinné a bezpečné opatření osvědčilo také prodloužení dávkovacího intervalu natalizumabu ze čtyř na šest týdnů. Tato strategie, podpořená výsledky studií, včetně analýzy programu TOUCH i randomizované studie NOVA, je spojena s významným poklesem rizika PML (až o 88–94%) při zachování klinické účinnosti léčby (24, 47, 48). Prodloužení intervalu za účelem minimalizace nežádoucích účinků je pak recentně zkoušeno i u ocrelizumabu (49). Další variantou je redukce dávky DMTs, ať už podle body mass indexu (BMI) (50), nebo vedena vývojem laboratorních parametrů (koncentrace CD19 B-lymfocytů jako zástupného analytu u anti-CD20 terapie, koncentrace lymfocytů např. u S1P modulátorů (51, 52)).

Mezi další trendy zvyšující zejména komfort a efektivitu péče, ale potenciálně do jisté míry i bezpečnost, lze zařadit zavádění subkutánních

forem podání DMTs. Subkutánní aplikace je ve srovnání s intravenózní aplikací spojena s pomalejší absorpcí a nižšími maximálními plazmatickými koncentracemi léčiva, což může vést k příznivějšímu bezpečnostnímu profilu a snížení výskytu některých nežádoucích účinků (53, 54). Zároveň dochází při subkutánním podání k primární drenáži léčiva do lymfatického systému, což může vést k vyšší expozici v lymfatických uzlinách a podpořit cílený lokální účinek. V preklinických modelech byla navíc subkutánní aplikace anti-CD20 terapie (ofatumumabu) spojena s preferenční deplecí B buněk v lymfatických uzlinách, zatímco klíčové populace B-lymfocytů ve slezině – marginální zóna a folikulární buňky – byly zachovány. Tyto buňky se podílí na rychlé humorální odpovědi a tvorbě protilátek, a jejich zachování tak může přispívat k udržení imunitní kompetence během dlouhodobé léčby. Tento selektivní účinek však pravděpodobně nesouvisí pouze se subkutánním podáním. Roli zde pravděpodobně hraje z velké části specifický mechanismus účinku ofatumumabu, který – na rozdíl od jiných antiCD20 DMTs – silně aktivuje komplementovou kaskádu (komplement-dependentní cytotoxicita), jejíž aktivita je výrazně zastoupena právě v lymfatických uzlinách. Slezina je naopak chráněna expresí regulačních proteinů, které účinek komplementu tlumí (55).

Další metodou, jak snížit riziko infekčních komplikací při léčbě DMTs, je substituce intravenózních nebo subkutánních imunoglobulinů. Tato možnost přichází v úvahu především u pacientů s opakovanými závažnými infekcemi a poklesem hladiny IgG pod 4 g/l, zejména

v kombinaci s klinickými známkami imunodeficitu. Pravidelné sledování sérových hladin imunoglobulinů je doporučeno zejména u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami, kde byla popsána tendence k poklesu především IgM a IgG. I když většina pacientů zůstává v pásmu fyziologických hodnot, menší podskupina může být ohrožena rizikem těžké hypogamaglobulinemie. Substituční terapie v těchto případech nejen snižuje riziko infekcí, ale může také umožnit pokračování v účinné terapii, která by jinak musela být přerušena (23, 56, 57).

Zlatým standardem v prevenci infekcí nejen u pacientů s RS je vakcinace. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu a komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (58) zcela jistě indikováno i v této specifické populaci. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (59, 60). 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 DMTs také proti viru Varicelly zoster. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMTs 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 pulsu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu, po podání vysokodávkovaného kortikosteroidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny (61). Obecně pak platí, že je u pacientů s RS vhodné vždy před indikací vakcíny zkontrolovat titr již existujících protilátek.

V rámci primární prevence malignit lze u pacientů s RS uvažovat o vakcinaci proti lidskému papilomaviru (HPV). Další preventivní onkologická opatření pak spočívají zejména v pravidelném screeningu (např. dermatologická vyšetření u pacientů léčených S1P modulátory). U fingolimodu a dalších S1P modulátorů je rovněž důležitá snaha o brzký záchyt případného makulárního edému, který bývá typicky spojen s časným obdobím po nasazení terapie, zejména u pacientů s diabetes mellitus nebo předchozím očním onemocněním. Standardní doporučení zahrnují vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT) před zahájením léčby, a dále

Obr. 1. Potenciální bezpečnostní opatření u terapie chorobu-modifikujícími léky



KI – kontraindikace, RF – rizikové faktory, AEs – nežádoucí události, JCV – John-Cunningham virus, MR – magnetická rezonance, OCT – optická koherenční tomografie, Ig – imunoglobulin, ATB – antibiotika

v intervalu kolem čtyř měsíců po jejím nasazení, nebo dříve při vizuálních symptomech (31). Specifickým tématem je prevence autoimunitních komplikací, které jsou nejčastěji spojovány s terapií alemtuzumabem. Experimentálně byla testována kombinace této léčby s podáním nízké dávky rituximabu několik měsíců po ukončení alemtuzumabu, s cílem snížit riziko pozdního rozvoje autoimunitních onemocnění cestou modulace B-lymfocytární repopulace. Tento přístup však zatím není součástí standardních doporučení a je předmětem probíhajících studií (62).

Zejména s prodlužujícím se věkem dožití pacientů s RS pak bude v budoucnu zásadní i sledování přidružených onemocnění, pravidelné přehodnocování rizik a benefitů terapie a případná změna za DMT s příznivějším bezpečnostním profilem.

Quo vadis: Budoucí terapeutické možnosti

Ruku v ruce s rostoucí účinností léčby přichází i zvýšené nároky na sledování bezpečnostních aspektů jednotlivých přípravků. Právě proto se bezpečnostní profil stává jedním z klíčových parametrů nejen u zavedených, ale i u nově vyvíjených DMTs. Cílem současného výzkumu je tedy nejen zvýšení účinnosti ve smyslu tlumení zánětu a zpomalení neurodegenerace, ale zároveň i zlepšení bezpečnostního profilu a snížení výskytu závažných nežádoucích účinků. V současnosti užívané DMTs primárně ovlivňují periferní zánětlivou aktivitu, nebo blokují migraci buněk do CNS (ať už jejich zadržováním v lymfatických uzlinách, nebo zabráněním přestupu přes HEB). U S1P modulátorů, zejména siponimodu, a parciálně také kladribinu, je pak popisováno působení i v CNS, ač toto je pravděpodobně velmi omezené (Obr. 2) (63). DMTs jsou velmi účinné v ovlivňování výskytu relapsů. Například desetiletá data z extenzních studií OPERA i ORATORIO s ocrelizumabem prokázala snížení ročního výskytu relapsů (annualised relapse rate, ARR) až k hodnotě 0,017, což odpovídá výskytu jednoho relapsu za 60 let (22). Na ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou však bohužel nedostatečné. Cílem velké části v současnosti vyvíjených léků je proto ovlivnění zánětu doutnajícího za HEB, ale i ovlivnění míry remyelinizace nebo neurodegenerace.

Skupina léků, které si kladou za cíl ovlivnit chronickou zánětlivou aktivitu v CNS, jsou

inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), malé molekuly ovlivňující jak B-lymfocyty, tak mikroglie a makrofágy. Inhibitor BTK lze zmírnit jak periferně iniciovaný zánět, tak dosud jen velmi limitovaně ovlivnitelný kompartmentalizovaný zánět CNS, a to díky schopnosti přecházet přes uzavřenou HEB. BTK inhibitory mění polarizaci mikroglie (z prozánětlivé M1 na M2), vedou k poklesu produkce neurotoxických mediátorů, cytokinů, prezentace antigenů, redukci aktivity B-lymfocytů, a tím i migrace T- a B-lymfocytů do CNS, aktivace T-lymfocytů a meningeálního zánětu, potažmo tedy demyelinizace a axonální ztráty (64).

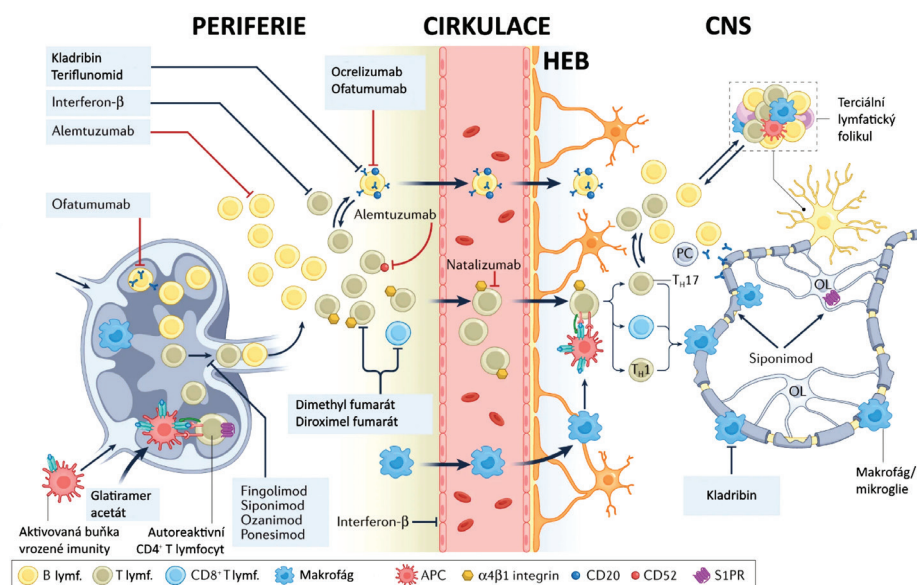
Další perspektivní směr výzkumu vychází z aktuálních poznatků o patogenezi RS a soustředí se na obnovení imunologické tolerance. Myšlenka indukce antigenně specifické tolerance předpokládá možnost zvrátit porušenou autotoleranci – klíčový mechanismus autoimunitního poškození – prostřednictvím cílené imunomodulace. Za zmínku stojí v České republice probíhající klinická studie RED4MS hodnotící účinnost, bezpečnost a toleranci inovativní terapie využívající autologní erytrocyty nesoucí imunogenní peptid CLS12311 u pacientů s relabující formou onemocnění (65).

K terapeutickým strategiím s potenciálem hluboké a dlouhodobé imunomodulace patří

autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ASCT). Jejím cílem je eliminace patogenních paměťových lymfocytů a následná repopulace imunitního systému z naivního repertoáru. I tato strategie však dle publikovaných dat přináší největší efekt, je-li indikována v časných fázích nemoci. Ačkoli tato metoda vykazuje vysokou míru účinnosti (70–80 % pacientů bez relapsu či progresu po dobu alespoň 4–5 let), byla dříve vzhledem k mortalitě dosahující až 3,6 % vyhrazena pro extrémně těžké případy. Se zlepšováním podpůrné péče však od roku 2005 mortalita poklesla pod 0,3 %, a ASCT tak získává na popularitě i u méně refrakterních forem. Přesto zůstává nutné důkladné individuální zvažování mezi přínosy a riziky (66).

Další terapie určená v rámci klinických studií pacientům s velmi aktivní, nebo léčebně refrakterní RS využívá metody chimérického antigenního receptoru T-lymfocytů (CAR T-cell) známé z hematologie. Při té se odeberou z nestimulované aferézy pacienti T-lymfocyty, které se molekulárně-biologickými metodami upraví tak, aby produkovaly receptor namířený proti CD19/CD20 proteinu B-lymfocytů a následně je zničily. I když se jedná o tělu vlastní buňky, samotná terapie, které předchází chemoterapii navozená lymfodeplece, má řadu rizik. Kromě infekcí je

Obr. 2. Mechanismus účinku chorobu-modifikujících terapií (DMTs) využívaných u roztroušené sklerózy (RS). Upraveno dle (63)



Zavedené DMTs mají různé mechanismy účinku (pleiotropní účinky, deplece imunitních buněk, snížení proliferace a blokáda migrace), modifikují, nebo inhibují různé fáze zánětlivého procesu u RS v periferním imunitním systému, hematoencefalické bariéry (HEB), nebo velmi omezeně v centrálním nervovém systému (CNS). Zobrazené DMTs jsou rozděleny na monoklonální protilátky (červené linie) a malé molekuly (černé linie). APC – antigen prezentující buňka; OL – oligodendrocyt; S1PR – sfingosin 1-fosfátový receptor; PC – plazmocyty

nutno zmínit zejména neurotoxicitu, syndrom cytokinové bouře, ale i neúčinnost terapie jako takové při nedostatečném namnožení lymfocytů, nebo jejich krátkém přežití. Využití této terapeutické možnosti, konkrétně preparátu KYV-101 cíleného proti CD19 B-lymfocytům, bylo prezentováno na letošním kongresu American Academy of Neurology (AAN). Studie zahrnovala čtyři pacientky se sekundárně progresivní, terapeuticky refrakterní RS, z nichž všechny byly dříve léčeny anti-CD20 monoklonální protilátkou ocrelizumabem. U všech došlo k výrazné expanzi CAR-T buněk v periferní krvi i v mozkomíšním moku, k eliminaci CD19+ B-lymfocytů a úbytku intratékálních oligoklonálních pásmů. Klinicky byl pozorován pokles únavy hodnocený pomocí škály Quality of Life in Neurological Disorders. Terapie byla velmi dobře tolerována – s výjimkou očekávané přechodné lymfopenie, neutropenie a hypogamaglobulinemie, nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky (67).

Jedním z aktuálně zkoumaných přístupů, jehož vývoj cílí na vyvážení účinnosti a bezpečnosti imunomodulace, je foralumab – plně humánní monoklonální protilátka proti CD3 receptoru na T-lymfocytech, aplikovaná intranazálně. Tento způsob podání umožňuje cílené působení v lymfatické tkáni nosní sliznice, čímž se vyhýbá systémové imunosupresi. Foralumab nevede k depleci imunitních buněk,

ale podporuje vznik regulačních T-lymfocytů (Treg) a tlumí aktivaci prozánětlivých efektorových T-buněk. V současnosti probíhá randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 2a (NCT06292923), která hodnotí jeho účinnost u pacientů s neaktivní sekundárně progresivní RS – populace, pro kterou zatím chybí efektivní možnosti léčby. Primárním cílem studie je změna aktivity mikroglie sledovaná pomocí TSPO-PET. První data naznačují snížení únavy i známek mikroglálního zánětu bez neurologického zhoršení. Terapie byla navíc velmi dobře tolerována, což potvrzuje její potenciál jako bezpečné imunomodulační intervence (68).

Další nadějnou možností na poli bezpečnější imunomodulační léčby je frexalimab – monoklonální protilátka cílená proti ligandu CD40 (CD40L), jehož interakce s CD40 hraje klíčovou roli v aktivaci jak adaptivní, tak vrozené imunity. Tento mechanismus umožňuje ovlivnit funkci T- a B-lymfocytů, dendritických buněk i mikroglíi, aniž by docházelo k jejich depleci. Ve fázi 2 klinického hodnocení vedlo intravenózní podání 1 200 mg frexalimabu každé 4 týdny (s úvodní dávkou 1 800 mg) ke statisticky významnému snížení počtu nových gadolinium enhancujících MR T1 lézí ve 12. týdnu oproti placebo. Podobného efektu bylo dosaženo i při subkutánní aplikaci 300 mg každé 2 týdny. Díky ne-deplečnímu mechanismu účinku a příznivému

bezpečnostnímu profilu se frexalimab jeví jako perspektivní volba zejména pro pacienty se zvýšeným rizikem infekcí nebo pro starší populaci. Jeho dlouhodobá účinnost a bezpečnost budou dále ověřovány v navazujících studiích (69).

Závěr

Moderní terapie RS přinášejí možnost účinně potlačit zánět a zpomalit progresi, zejména pokud jsou nasazeny časně. S vyšší efektivitou však přichází i vyšší riziko infekcí, autoimunitních komplikací či malignit. Léčba RS tak dnes nestojí jen na volbě účinného přípravku, ale i na schopnosti předcházet nežádoucím účinkům. Zásadní roli hraje aktivní řízení rizik: vakcinace, pravidelný laboratorní a klinický screening, úpravy dávkování i načasování léčby. Infekční komplikace zůstávají nejčastější závažnou událostí napříč HE-DMTs a právě jejich prevence je v centru pozornosti moderní péče. Data z reálné klinické praxe jsou v tomto ohledu nenahraditelná. V České republice byl v roce 2024 spuštěn systematický sběr bezpečnostních dat v rámci registru ReMuS (70). V prvním roce sběru bylo zaznamenáno přes 5 000 událostí, což podtrhuje význam této monitorace. Primum non nocere nepředstavuje pasivní vyhýbání se riziku, ale aktivní a informované řízení rizik v kontextu individualizované péče.

LITERATURA

1. Stastna D, Drahota J, 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 Apr 28; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114703/>.
2. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain. 1989;112 (Pt 6):1419-1428.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006;129(Pt 3):606-616.
4. Štastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? Neurologie pro praxi. 2023;24(1):40-44.
5. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. Biomedicines. 2019;7(3):56.
6. Štastná D. Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh. 2023 Sep 11; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/186274>.
7. 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.
8. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Radiologically isolated syndromes: to treat or not to treat? J Neurol. 2024;271(5):2370-2378.
9. He A, Merkell 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.

10. Prosperini 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.
11. 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.
12. 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):979.
13. Brown JW, Coles A, Horáková D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA. 2019;321(2):175-187.
14. Hrnčiarová 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. Mult Scler Relat Disord. 2023 Aug;76.
15. Spelman T, Magyar M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Divergent National Strategies. JAMA Neurol. 2021;78(10):1197-1204.
16. 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. 2024;168(3):262-270.
17. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: <https://www.sukl.cz/>.

18. Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W, et al. Treatment Challenges in Multiple Sclerosis – A Continued Role for Glatiramer Acetate? Front Neurol. 2022;13:618.
19. Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí a rizik specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. Med. praxi. 2016;13(5):e1-e8.
20. Stastna D, Menkyová 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.
21. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. Serum Immunoglobulin Levels and Risk of Serious Infections in the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis and Their Open-Label Extensions [abstract 65]. Mult Scler J. 2023;25:20-21.
22. Weber M, Kappos L, Hauser S, et al. Poster P302: The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023 Oct 11.
23. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. P36 Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions. Clinical Neurophysiology. 2020;131(4):e196.
24. T Reder A. Natalizumab and PML in MS. MedLink Neurology. 2025; Available from: <https://www.medlink.com/articles/natalizumab-and-pml-in-ms>.
25. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, et al. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2024;11(3):e200211.

26. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52.
27. 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. *Multiple Sclerosis Journal.* 2022;28(5):842-846.
28. Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: A new safety risk. *Multiple Sclerosis Journal.* 2023;29(10):1275-1281.
29. Maunula A, Atula S, Laakso SM, et al. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation – A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;81:105-134.
30. Lee JD, Chen T. Natalizumab Rebound in Multiple Sclerosis. *Neurohospitalist.* 2021;12(1):197.
31. Goh LY, Kirthi V, Silber E, et al. Real-world incidence of fingolimod-associated macular oedema. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102-125.
32. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558-567.
33. Pierret C, Mulliez A, Le Bihan-Benjamin C, et al. Cancer Risk Among Patients With Multiple Sclerosis: A 10-Year Nationwide Retrospective Cohort Study. *Neurology.* 2024;103(9):e209885.
34. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: Findings from British Columbia, Canada. *Brain.* 2012;135(10):2973-2979.
35. Nørgaard M, Veres K, Sellebjerg FT, et al. Incidence of malignancy in multiple sclerosis: A cohort study in the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(4).
36. Liu Z, Fan T, Mo X, Kan J, Zhang B. Association between multiple sclerosis and cancer risk: A two-sample Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2024;19:e.
37. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler.* 2015;21(3):263.
38. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020;26(12):1569-1580.
39. Jiang M, Lam L, Zhuang YZ, et al. Incidence and Characteristics of Melanoma in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod: A Systematic Review. *Curr Dermatol Rep.* 2023;12(4):300-313.
40. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie.* 2017;18(1):30-31.
41. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: A population-based register study. *Int J Cancer.* 2006;118(4):979-984.
42. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2013;378(9805):1779-1787.
43. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(3):221-234.
44. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology.* 2020;95(13):E1854-1867.
45. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol.* 2024;271(2):642-657.
46. D'Amico E, Chisari CG, Arena S, et al. Cancer risk and multiple sclerosis: Evidence from a large Italian cohort. *Front Neurol.* 2019;10(APR).
47. Ryerson LZ, Foley J, Kister I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID) Compared with Every-4-week (Q4W) Dosing: Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database (P10-6.005). *Neurology.* 2024;102(17_supplement_1).
48. Štourač P, Bednářová J, Pavelek Z. Etiopathogenesis and diagnostics of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* 2021;84(2):135-138.
49. Bou Rjeily N, Fitzgerald KC, Mowry EM. Extended interval dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis is not associated with meaningful differences in disease activity. *Multiple Sclerosis Journal.* 2024;30(2):257-260.
50. Serra López-Matencio JM, Pérez García Y, Meca-Lallana V, et al. Evaluation of Natalizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Toward Individualized Doses. *Front Neurol.* 2021;12:416-548.
51. Tran TDQ, Hall L, Heal C, et al. Planned dose reduction of ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre observational study. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):672.
52. Shirah BH, Algahtani H. Personalized Half-Dose Ocrelizumab in Selected Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;71:104349.
53. Scavone C, Anatriello A, Baccari I, et al. Comparison of injective related reactions following ofatumumab and ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: data from the European spontaneous reporting system. *Frontiers in Neurology.* 2024;15:1383910.
54. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj KW, et al. Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase 3 OCARINA II Study. *Neurology.* 2025;104(9):e213574.
55. Theil D, Smith P, Huck C, et al. Imaging mass cytometry and single-cell genomics reveal differential depletion and repletion of B-cell populations following ofatumumab treatment in cynomolgus monkeys. *Front Immunol.* 2019;10(JUN):453167.
56. Szepanowski F, Warnke C, Meyer zu Hörste G, et al. Secondary Immunodeficiency and Risk of Infection Following Immune Therapies in Neurology. *CNS Drugs.* 2021;35(11):1173-1188.
57. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVlg). 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf.
58. Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain.* 2002;125(5):952-960.
59. Stastna D, Menkyova I, Drahotka 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;65:104014.
60. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol [Internet].* 2017;264(6):1035-1050.
61. Horakova D. Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimmunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. 2021. Available from: www.aktivnizivot.cz.
62. Meltzer E, Campbell S, Ehrenfeld B, et al. Mitigating alemtuzumab-associated autoimmunity in MS: A 'whack-a-mole' B-cell depletion strategy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2020;7(6):e868.
63. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(8):578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39169033/>.
64. Greenberg BM. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Multiple Sclerosis Treatment: A New Frontier. *Neurol Clin.* 2024;42(1):155-163.
65. Study Details | Peptide-coupled Red Blood Cells for the Treatment of Multiple Sclerosis | ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430671>.
66. Rush CA, Atkins HL, Freedman MS. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(3):a029082.
67. Gupta S, Seshadri M, Lincoln R, et al. An Investigator Initiated Study of KYV-101, a CD19 CAR T Cell Therapy, in Participants with Treatment Refractory Progressive Multiple Sclerosis (S3.002). *Blood.* 2024;144(1):3469.1.
68. Tiziana Life Sciences Announces Johns Hopkins University Commences Dosing Nasal Foralumab in Phase 2 Multiple Sclerosis Clinical Trial – Tiziana Life Sciences [Internet]. Tiziana Life Science. Available from: https://www.tizianalifesciences.com/tiziana-life-sciences-announces-johns-hopkins-university-commences-dosing-nasal-foralumab-in-phase-2-multiple-sclerosis-clinical-trial/?utm_source=chatgpt.com.
69. Vermersch P, Granziera C, Mao-Draayer Y, et al. Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(7):589-600.
70. ReMuS | Registr pacientů s roztroušenou sklerózou. Available from: <https://www.multiplesclerosis.cz/>.