

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 pášů. 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 dvojité 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 mikrogliaálního 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 mikroglíí, 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. Weinschenker 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, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019;321(2):175-187.
14. Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *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 Diferent 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, 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.
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 Reeder 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.