

o 46 % ve srovnání s interferonem beta-1a (IFN) (Hauser et al., 2017). Otevřená fáze těchto studií prokázala lepší efekt časného nasazení ocrelizumabu – tito pacienti měli v 7,5 letech sledování o 23 % nižší riziko CDP oproti pacientům, kteří zahájili léčbu IFN a po dvou letech byli převedeni na ocrelizumab (Giovannoni et al., 2021). Byť všechna data ukazují, nejlepší výsledek je při co nejčasnějším zahájení, v subanalýze studií OPERA byl prokázán vyšší účinek ocrelizumabu i v podskupině pacientů s vyšším rizikem počínající sekundární progresí s aktivitou. U pacientů s iniciální EDSS ≥ 4 prokázal snížení rizika CDP (hodnoceného pomocí EDSS, T25FW a 9HPT) o 26,9 % u ocrelizumabu oproti 16,6 % u IFN (Kappos et al., 2018).

Ocrelizumab je doposud jediný lék schválený na základě výsledků studie ORTARIO k léčbě primárně progresivní RS. Zde byl sledován efekt ocrelizumabu oproti placebo v časně fázi onemocnění – podíl pacientů s CDP se snížil o 24 % ve srovnání s placebem, byl pozorován menší objem T2 lézí u pacientů léčených ocrelizumabem (minus 92 % oproti placebo) a snížil i míru mozkové atrofie ve srovnání s placebem (Montalban et al., 2017). I u pacientů s primárně progresivní RS byla účinnost nejvyšší v podskupině < 40 let a s MR aktivitou (Turner et al., 2019). Pozitivní efekt časného nasazení ocrelizumabu u pacientů s primárně progresivní RS přetrvával i po 8 letech léčby (Wolinski et al., 2022). Byť při použití konceptu NEPAD na výsledky studie ORTARIO u většiny pacientů došlo ke klinické progresi nebo k projevům aktivity onemocnění, léčba ocrelizumabem toto riziko snižovala trojnásobně – od počátku do 120. týdne si 29,9 % a 42,7 % pacientů léčených ocrelizumabem ve srovnání s 9,4 % a 29,1 % pacientů léčených placebem udrželo NEPAD (Wolinsky et al., 2018).

V analýze opakovaných potvrzených progresí otevřených stadií studií OPERA a ORTARIO byl efekt na snížení rizika opakovaných progresí přítomný u pacientů s primárně progresivní i RR RS. V průběhu 8 let léčby byla míra opakované progresí postižení ve všech ukazatelích nižší u pacientů, kteří zahájili léčbu ocrelizumabem dříve, oproti těm, u nichž byla léčba odložena. I u pacientů, kteří přešli z komparátoru na ocrelizumab, se následně vyskytla

míra opakovaných příhod progresí podobná jako u pacientů, kteří byli nepřetržitě léčeni ocrelizumabem (Kappos et al., 2022).

Otázky dalšího výzkumu

Nejvýraznější efekt ocrelizumabu při časném nasazení lze vysvětlit deplecí CD20+ lymfocytů v periferní krvi ve fázi onemocnění, kdy jsou aktivované periferní imunitní buňky rekrutovány do CNS (Fereidan-Esfahani et al., 2015). V pozdějších progresivních stadiích při probíhající kompartmentalizaci zánětu za HEB lze tedy předpokládat nižší efekt deplece CD20+ lymfocytů v periferní krvi. Některá výše uvedená pozorování ale naznačují možný, byť nižší, efekt i v těchto stadiích, který lze částečně vysvětlit pozorovaným poklesem B lymfocytů v mozkomíšním moku i perivaskulárních prostorech i při periferní depleci (Martin et al., 2009). Přestup protilátek proti CD20+ lymfocytům přes neporušenou HEB je ale nepravděpodobný (Rubenstein et al., 2003). Logickým terapeutickým přístupem by tedy mohlo být intratékální podávání monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům. Ve studii s intratékálním podáváním rituximabu u pacientů s primárně progresivní RS s MR průkazem leptomeningeálního kontrastního zesílení došlo ke snížení periferních B buněk a přechodnému snížení B buněk v likvoru, ale nedošlo ke snížení výskytu enhancujících leptomeningeálních infiltrátů (Bhargava et al., 2019). Perspektivní by mohlo být i využití „malých molekul“ s lepším průnikem přes HEB studie s inhibitory Bruton's tyrosine kinázy (BTK). BTK je cytoplazmatická kináza exprimovaná v B lymfocytech a myeloidních buňkách, ale ne v T lymfocytech a natural killers buňkách. Např. fenebrutinib je v současné době zkoumán ve studii fáze III u primárně progresivní RS (NCT04544449).

Ačkoli současné režimy dávkování pro RS vedou k téměř úplné depleci cirkulujících B buněk, je zřejmá rozdílná kinetika rekonstituce B buněk závislá na dávce. Jednou z možných interpretací je, že téměř úplná periferní deplece B lymfocytů může být doprovázena různým stupněm deplece ve tkáních, imunitních buněčných nikách nebo oddělených kompartmentech, jako je

CNS (Bar-Or et al., 2021) Ocrelizumab prokázal vysokou účinnost na zastavení aktivity v dávce 600 mg. Při analýze podskupin byl statisticky významný rozdíl v ovlivnění progresí u pacientů s nižší hmotností, tedy pacientů, kteří měli vyšší hladiny ocrelizumabu (Hauser et al., 2023). Mechanismus tohoto efektu je nejasný. Ocrelizumab způsobuje rychlou depleci CD20+ lymfocytů v periferní krvi do dvou týdnů, což vede k rychlému potlačení aktivity – rezonanční do 4 týdnů, klinické do 8 týdnů (Barkhof et al., 2019). Byť při intervalu 26 týdnů dojde k replaci těchto B-lymfocytů v periferní krvi pouze u 5 % pacientů a medián opětovného doplnění na dolní hranici normy je 72 týdnů po ukončení podávání. Situace v jiných tělesných kompartmentech (zejména v CNS) je méně jasná. Odlišná dynamika repopulace B lymfocytů a omezený přístup monoklonálních protilátek do těchto tkání však může ovlivnit klinickou účinnost a mohla by souviset s kumulativním působením v čase na B lymfocyty v krvi a tkáních, protože deplece B lymfocytů se při opakovaném podávání ocrelizumabu stává ve tkáních výraznější.

Různé faktory, jako je dávka (resp. hmotnost), genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) a způsob podání (intravenózní/subkutánní), mohou ovlivnit farmakokinetiku a farmakodynamiku ocrelizumabu. Výzkum vyšších dávek ocrelizumabu a jejich účinnosti a bezpečnosti stále probíhá.

Závěr

V současné době je deplece B lymfocytů pomocí monoklonálních protilátek proti CD20+ lymfocytům účinnou léčebnou strategií zejména v počátečních fázích roztroušené sklerózy, vliv této léčby na progresi onemocnění je limitován. U pacientů s progresivní formou onemocnění může léčba protilátkami proti CD20+ lymfocytům oddálit nástup invalidity, ale není schopna zcela potlačit rozvinuté zánětlivé a degenerativní procesy v mozku a míše. V současné době můžeme nejlépe pomoci pacientům co nejčasnějším zahájením HET. Výzkum se zaměřuje na nové léky, které by mohly účinněji ovlivnit zánětlivé změny probíhající za HEB, možné interindividuální rozdíly v dáv-