

ocrelizumabem bylo 76 % bez relapsu a 89,6 % bez nových T2 lézí, respektive 97,9 % bez T1 gadolinium sytících se lézí (Cerqueira et al., 2023). Obdobné údaje ukazují data z reálné klinické praxe včetně studií s různorodějšími skupinami pacientů, které nebyly v klíčových studiích dostatečně zastoupeny (Montalban et al., 2023).

Kromě nasazení u nově diagnostikovaných pacientů je ocrelizumab jednou z možností v případech, kdy byla neúčinná dosavadní choroba modifikující terapie (DMT – Disease Modifying Therapy). Ve studii CASTING byli analyzováni pacienti, kteří měli aktivní roztroušenou sklerózu (RS) i přes léčbu interferonem beta, dimethyl-fumarátem, fingolimodem, glatiramer-acetátem nebo teriflunomidem. Po dvou letech od přechodu na ocrelizumab bylo bez relapsů 89,8 % a bez MR aktivity 91,5 % pacientů (Vermersch et al., 2022). Nejhorší výsledky byly u pacientů, kteří byli předtím léčeni fingolimodem, což potvrzují i další studie (Pfeuffer et al., 2023). Vyšší míru dosažení NEDA (No Evidence of Disease Activity – koncept sledující stav pacienta s roztroušenou sklerózou, nejnovější NEDA-5 zahrnuje absenci: relapsů, nových lézí na magnetické rezonanci, progresu na EDSS, atrofie mozku a zhoršení výsledků v testech kognitivního funkčního vyšetření) dosahují pacienti s výchozím skóre EDSS < 2,5 a pacienti, kteří byli dosud léčeni pouze jedním DMT než pacienti, kteří mají v anamnéze více zkoušených DMT. Tato sledování zdůrazňují nutnost co nejčasnější eskalace léčby při nedostatečném efektu při zvolení MET (moderate efficacy treatment) jako první léčby a benefit při přechodu na HET v časných stadiích nemoci.

## Co můžeme zlepšit nyní

Skutečnost, že včasné zahájení HET zlepšuje prognózu RS, je již dobře známa (He et al., 2020) a byla potvrzena i u ocrelizumabu. Při devítiletém sledování dosáhlo NEDA 25,7 % pacientů, kteří byli první dva roky léčeni interferonem, oproti 48,2 %, kteří byli léčeni od počátku ocrelizumabem (Cerqueira et al., 2023). Při analýze jednotlivých parametrů se pacienti, kteří byli iniciálně léčeni interferonem, po změně na ocrelizumab neliší významně v roční míře relapsů, což prokazuje vysokou

schopnost ocrelizumabu potlačit zánětlivou aktivitu. Již při analýze EDSS ale pozorujeme vyšší hodnoty u pacientů léčených první dva roky interferonem a míra opakované progresu potvrzené 48 týdnů byla u pacientů, kteří byli od počátku léčeni ocrelizumabem, o 27 % nižší oproti pacientům, kteří byli léčeni první dva roky interferonem (Bermel et al., 2023).

V roce 2022 byla tato sledování zohledněna v indikačních omezeních úhrady ocrelizumabu v České republice. Ocrelizumab lze, stejně jako některá další HET (v době přípravy článku ofatumumab a cladribin), nasadit jako první lék u pacientů s aktivní RS se známkami nepříznivé prognózy. Byť se jistě nejedná o jediné parametry nepříznivé prognózy, ta je v současné době v indikačních omezeních definována rezonančními kritérii – přítomností T1 gadolinium sytících se léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze.

Pokud je tedy pacient vhodný k léčbě HET a je volen ocrelizumab, limitací není úhrada. S narůstajícím počtem indikovaných pacientů ale může být problém v kapacitě Center pro léčbu roztroušené sklerózy, respektive v infuzních místnostech. Ocrelizumab je v současné době podáván v dávce 600 mg intravenózně v šestiměsíčních cyklech (dávka v rámci prvního cyklu je rozdělena na dvě poloviny aplikované po dvou týdnech). V původních doporučeních vzhledem k možnému výskytu reakcí spojených s infuzí byla celková doba aplikace tři a půl hodiny. K tomuto času je nutné přidat dobu s povinnou premedikací a sledování po infuzi, takže doba pobytu pacienta v místě podání byla pět a půl až šest hodin. V roce 2020 byly publikovány výsledky studie ENSEMBLE PLUS, kdy byla zkrácena doba aplikace ocrelizumabu na dvě hodiny. Výskyt ani závažnost reakcí spojených s infuzí se při rychlejší aplikaci významně neliší a zkrácení doby infuze na dvě hodiny zkracuje celkovou dobu pobytu na pracovišti z 5,5 až 6 hodin na 4 hodiny a může snížit zátěž pacienta i personálu pracoviště (Hartung et al., 2020). V současné době probíhá také studie OCARINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05232825) porovávající subkutánní a intravenózní aplikaci ocrelizumabu. Subkutánní aplikace by mohla nejen zvýšit adherenci pacientů zkrácením doby podání, snížit náklady na zdravotnické zařízení a per-

sonál, ale existují i práce na zvířecích modelech, které prokazují vyšší akumulaci ocrelizumabu v uzlinách při subkutánním podání a naznačují tedy i možnou lepší depleci CD 20 lymfocytů v uzlinách (Torres et al., 2022).

V analýze potenciálních prediktorů odpovědi na léčbu byl nižší výchozí EDSS spojen se sníženým rizikem zhoršení postižení, zatímco předchozí expozice DMT byla nezávisle spojena se zvýšeným rizikem aktivity MR a nedosažení NEDA (Cellerino et al., 2021). Tato sledování potvrzují benefit časného zahájení léčby. Menší pokles cytotoxických CD 8 lymfocytů v šestém měsíci sledování byl spojen s přetrvávající zánětlivou aktivitou, což by mohlo naznačovat význam deplece těch T lymfocytů, které exprimují také znak CD 20 v akutním potlačení zánětlivé aktivity.

## Co můžeme zlepšit v budoucnu – otázky dalšího výzkumu

Byť je ocrelizumab HET, efekt není i při jeho časném nasazení dostatečný u všech pacientů. 51,8 % pacientů léčených od počátku příznaků ocrelizumabem nedosáhne po devíti letech NEDA (Cerqueira et al., 2023). Právě analýza příčin nedostatečné odpovědi na ocrelizumab může být zásadní. Jedním z nejméně diskutovaných problémů je nyní takzvaná „doutnající RS“. Jde o komplexní jev, jehož klinickým projevem je často označována progresu nezávislá na aktivitě relapsu (PIRA – Progression Independent of Relapse Activity). Víme, že PIRA je důležitější složkou celkového postižení než zhoršení sdružené s relapsem, a i když méně než u interferonu, lze toto zhoršení pozorovat i u ocrelizumabu – po 22 měsících se objevilo trvalé zhoršení v důsledku relapsu u 2,9 % a PIRA u 17,8 % (Kappos et al., 2020). Jeden z možných přístupů ovlivnění progresu onemocnění naznačuje nedávná práce, která prokázala vyšší přínos léčby ocrelizumabem na progresi invalidity u pacientů s nižší hmotností oproti pacientům s vyšší hmotností, tedy u pacientů vystavených vyšší koncentraci ocrelizumabu v krvi. U pacientů s vyšší koncentrací navíc nebyl prokázán častější výskyt nežádoucích účinků (Hauser et al., 2023). Další příčiny nedostatečné odpovědi na léčbu ocrelizumabem, a to zejména při přetrvávající aktivitě spolu s nedostatečnou deplecí CD 20 lymfocytů (měřenou výskytem