

CD 19 lymfocytů v periferní krvi), mohou být odlišný genotyp Fc-gamma receptoru (Anolik et al., 2003) nebo výskyt autoprotilátek proti ocrelizumabu, který byl popsán u maximálně 1 % pacientů (Song et al., 2016). Byť až 5 % pacientů ve studiích fáze III vykazovalo mezi každou dávkou ocrelizumabu v nejméně jednom doplnění známky repopulace CD 19 lymfocytů (> dolní limit normy nebo výchozí hodnota) (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku), není zatím prokázáno, že by tato repopulace byla jasným prediktorem nedostatečné odpovědi na léčbu (Dorcet et al., 2022).

Významná část pacientů léčených ocrelizumabem referuje týdně před dalším cyklem ocrelizumabu akcentaci únavy nebo fluktuující tranzientní příznaky (typicky kognitivní nebo sensorické, méně často porucha rovnováhy a zhoršení hybnosti), které po jeho aplikaci odezní – takzvaný wearing off fenomén. Přestože je referovaný u více než 50 % pacientů, reálný význam ani biologický podklad tohoto jevu není jasný. V nizozemské práci byla jako rizikový faktor rozvoje wearing off fenoménu identifikována vyšší tělesná hmotnost, ale nikoliv infuzní interval, EDSS, aktivita onemocnění, počet CD 19 B buněk nebo sérové hladiny neurofilament. Naopak 37 % pacientů uvedlo příznaky, jako je únava, příznaky podobné chřipce nebo potíže s chůzí, po infuzi. Tyto příznaky začaly bezprostředně nebo v prvním týdnu po infuzi ocrelizumabu a vymizely do dvou týdnů (Toorop et al., 2022). V tomto případě se může jednat o důsledek uvolnění chemokinů při rozpadu lymfocytů. Ve studii SymBOLS používající validované dotazníky, respektive škály Quality of Life in Neurologic Disorders a SymptoMScreen, zůstalo skóre stabilní a významné zhoršení symptomů ke konci cyklu bylo vzácné. Navzdory stabilním výsledkům skóre jednotlivých symptomů

uvedlo subjektivní pocit zhoršení před dalším cyklem 54 % pacientů, což zpochybňuje wearing off fenomén jako fyziologický jev (Kister et al., 2023).

Byť jsou krátkodobé a střednědobé nežádoucí účinky relativně dobře popsané, otázkou dalšího sledování je dlouhodobá bezpečnost při předpokládané depleci CD 20 lymfocytů v řádu několika jednotek až desítek let. Doba léčby a celková dávka monoklonálních protilátek proti CD 20 lymfocytům zvyšuje riziko hypogamaglobulinemie, respektive riziko infekčních komplikací, a hypoteticky i riziko snížení imunitního nádorového dozoru. Jednu z diskutovaných možností snížení rizik představuje personalizovaný interval podávání jednotlivých cyklů. Po přerušení léčby je medián doby do doplnění CD 19 lymfocytů 72 týdnů s širokým rozmezím 27 až 175 týdnů (Ocrevus – Souhrn údajů o přípravku). I po přerušení léčby zůstává radiologická aktivita onemocnění potlačena až 18 měsíců a 12 až 18 měsíců po poslední infuzi 3 cyklů 600 mg ocrelizumabu se zdá být úroveň aktivity onemocnění podobná té, která byla pozorována v otevřených fázích studií po 6 cyklech ocrelizumabu (Baker et al., 2020). Někteří autoři proto navrhují prodloužení intervalu se sledováním repopulace a opakování cyklu až ve chvíli, kdy počet CD 19 lymfocytů vzroste nad 1 % (což zhruba odpovídá 5–30 buňkám/ μ l) nebo dojde k repopulaci paměťových CD 27 lymfocytů (Zecca et al., 2019). Problémem je, že dosud publikované práce monitorující prodloužení intervalu nad šest měsíců mají krátkou dobu sledování a chybí v nich kontrolní skupiny (Kempen et al., 2022). V současné době není také jasné, jaký biomarker použít pro měření přetrvávajícího farmakodynamického účinku ocrelizumabu. Navíc měření hladin lymfocytů v periferní krvi nereflektuje situaci v dalších kompartmentech, jako je lymfatický nebo centrální nervový systém. Právě nedostatečná

deplece CD 20 lymfocytů zejména v centrálním nervovém systému by mohla být jedním z faktorů přetrvávajícího progresu. Výše zmiňovaná sledování (Hauser et al., 2023) naznačují, že vyšší koncentrace ocrelizumabu v krvi vedou ke snížení rizika progresu bez zhoršení bezpečnosti, což vedlo k zahájení studií, které zkoumají vyšší dávky ocrelizumabu u pacientů s relabující remitentní RS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04544436).

Závěr

Postavení ocrelizumabu mezi HET potvrzují studie OPERA i data z klinické praxe, a to i u dosud léčebně naivních pacientů. Při přechodu z jiného DMT se zdá být horší účinek u pacientů léčených fingolimodem oproti ostatním DMT, ale tato sledování bude nutné potvrdit dalšími pracemi. V současné době panuje v odborné veřejnosti konsenzus doporučující u indikovaných pacientů s nepříznivými prognostickými faktory časné nasazení HET. Dostupnost ocrelizumabu jako intravenózního léku zvyšuje prokázaná bezpečnost rychlejší aplikace během 4 hodin včetně premedikace a nezbytné observace po podání a probíhá i studie porovnávací intravenózní a subkutánní podání. Více studií prokazuje benefit co nejčasnějšího nasazení HET, což podtrhuje důležitost neodkládání nasazení této léčby u indikovaných pacientů. Potvrzení lepšího efektu při časných stádiích RS potvrzují snahu o co nejdřívejší diagnostiku a nasazení HET. Zdaleka ne u všech pacientů je ale odpověď na léčbu uspokojivá. Do budoucna bude potřeba analyzovat a lépe pochopit příčiny selhání ocrelizumabu a také určit možnosti personalizace dávky a intervalu pro každého pacienta a potvrdit dlouhodobou bezpečnost deplece CD 20 lymfocytů v jednotlivých skupinách pacientů.

LITERATURA

1. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc-gammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):455-459.
2. Baker PD, Pryce G, James LK, et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk:benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat, Dis.* 2020;44:102279.
3. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(19):e1778-e1786.

4. Bermel R, Hartung HP, Naismith R, et al. Long-Term Efficacy of Ocrelizumab up to 8 Years in RMS Patients in the OPERA Study and Open-Label Extension Using Repeated Event Analysis. Presented at the 2023 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); May 31–June 3, 2023; Aurora, CO, USA. Available from: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/CMSC-2023/cm-sc-2023-poster-bermel-long-term-efficacy-of-ocrelizum.html>.
5. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With First-Line Ocrelizumab in Patients With Early RMS: 9-Year Follow-Up Data From the OPERA Trial, Present-

- ated at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22–27, 2023; Boston, MA, USA & Virtual. Oral Presentation number 002 – S4. Available from: https://www.portal.roche.de/content/dam/hcp-portals/germany/documents/hcp-portal/beyond-services/veranstaltungen/multiple-sklerose/aan-2023-ms/2023_Cerqueira_AAN_S46-002_1L_Sub_9Y.pdf.
6. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2579-2588.
7. Dorcet G, Migné H, Biotti D, et al. Early B cells repopulation