

s 2,9 (SD 1–8) v pozdní skupině. Tento rozdíl přetrvával v průběhu každého roku sledování až do desátého roku po začátku onemocnění (He et al., 2020). Svě postavení mezi HET potvrdil ofatumumab na základě studií ASCLEPIOS, kde byla prokázána jeho vyšší účinnost ve sledovaných parametrech oproti teriflunomidu jako zástupci léčby se střední účinností (MET – Moderate Efficacy Treatment) (Hauser et al., 2020). Benefit časného nasazení byl potvrzen i u ofatumumabu oproti teriflunomidu, a to již ve 4. roce léčby (Hauser et al., 2023). Výsledky těchto sledování vedly ke schválení ofatumumabu (Kesimpta®) nejen jako eskalační léčby při klinické aktivitě u pacienta již léčeného DMT (Disease Modifying Therapy), ale i u nově diagnostovaných pacientů s nepříznivými prognostickými faktory, definovanými jako přítomnost T1 gadolinium sytící se léze a/nebo infratentoriální a/nebo spinální léze. V současné době je pravděpodobné, že nový pacient odeslaný do MS centra bude kandidátem nasazení jednoho z HET. Vzhledem k úhradovým kritériím je s výhodou, byť nikoliv nezbytně vhodné, pokud pacient s podezřením na první demyelinizační příznak má magnetickou rezonanci s gadoliniem (Wattjes et al., 2021). Nasazení HET může také urychlit, pokud má i přes absenci míšních symptomatiky provedené zobrazení celé míchy. Při rozhodování o léčbě RS je na jedné straně snahou nasadit u indikovaných pacientů HET co nejdříve, na druhé straně je nutné brát v potaz možná rizika léčby (zejména infekční), komorbidit (onkologická anamnéza, autoimunitní komorbidita), plánování rodiny, věk a další faktory a snažit se zvolit optimální DMT u konkrétního pacienta.

Mechanismus působení a účinnost

Ofatumumab patří, spolu s ocrelizumabem (Ocrevus®), mezi monoklonální protilátky proti CD20 znaku lymfocytů. Jde o transmembránový, neglykosylovaný fosfoprotein, který je exprimován především na B lymfocytech, a to od pre-B lymfocytů vyskytujících se v kostní dřeni, přes zralé a paměťové B buňky vyskytující se v krvi, lymfatických orgánech a v likvoru. Dále je exprimován na přibližně 6 % T lymfocytů. Není exprimován na kmenových a pro-B lymfocytech, které se vyskytují v kostní dřeni, a na dlouho žijících plazma-

tických buňkách v kostní dřeni a lymfatické tkáni. Po jeho aplikaci dochází k rychlé depleci v periferní krvi a variabilně zřejmě i v dalších kompartmentech obsahujících CD20 lymfocyty, jako je lymfatická tkáň, ale také centrální nervový systém. V periferní krvi dochází k plné depleci CD20 lymfocytů v mediánu 11 dnů (Yu et al., 2022). Tato deplece se projevuje v rychlém potlačení zánětlivé aktivity jak klinické, tak rezonanční – průměrný počet nových nebo přetrvávajících gadolinium-enhancujících T1 lézí se snížil z 1,5 na začátku na 0,1 ve 12. týdnu, zatímco podíl pacientů bez těchto lézí byl 64,2 % na začátku a 94,1 % ve 12. týdnu (Bar-Or et al., 2022). Potlačení klinické aktivity (atak nebo synonymem relapsů) se projevuje ve snížení roční míry relapsů o 50,5 až 58,5 % (Hauser et al., 2020). Trvalé potlačení aktivity pozorujeme i po 5 letech sledování (Kappos et al., 2023).

Výzvou v léčbě RS je v současné době potlačení takzvané „doutnající RS“. I v počátečních stadiích onemocnění dochází k pozvolnému zhoršování stavu bez skokového zhoršení v rámci relapsu. Jedním z parametrů tohoto zhoršení je takzvaná PIRA (progression independent of relapse activity), která se vyskytuje již v prvních pěti letech nemoci až u čtvrtiny pacientů. Pacienti, u nichž se PIRA objevila během prvních 5 let roztroušené sklerózy, mají 26x vyšší riziko rozvoje těžkého postižení než pacienti, u nichž se první PIRA objevila v pozdním stadiu onemocnění (Tur et al., 2023). Byť ofatumumab oddálil PIRA oproti teriflunomidu o 56 %, stále byla přítomna v prvních dvou a půl letech léčby u 3,6 % pacientů (Gärtner et al., 2022).

Způsob aplikace a dávkování

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka. To spolu s faktem, že se nepodává v infuzích, ale subkutánně a také že se podává v kratších intervalech, mezi kterými dochází pouze k minimální (2 % pacientů) replaci B lymfocytů, vede k nízkému výskytu reakcí spojených s aplikací. Celkem byly sice hlášeny u 20,6 %, ale ve většině případů jsou nezávažné a s časem jejich výskyt klesá – u první injekce 14,4 % u druhé již 4,4 % a pod 3 % od třetí injekce. Reakce spojené s injekcí jsou obvykle nezávažné (systémové reakce, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice,

polymyalgie a polyartralgie), pouze u dvou (0,2 %) pacientů s RS léčených ofatumumabem byly hlášeny závažné reakce spojené s injekcí, ale ne život ohrožující. U 12,3 % pacientů byly hlášeny lokální reakce v místě injekce (Cohen et al., 2023). Vzhledem k tomuto příznivému profilu byl ofatumumab jako první monoklonální protilátka u RS schválen k domácí aplikaci bez nutnosti premedikace.

Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánně s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2 s následným měsíčním dávkováním. Po první dávce pod dohledem zdravotníka si již pacient aplikuje sám v domácím prostředí pomocí pera Sensoready®. Pero se skladuje v chladu v lednici mezi 2 až 8 °C a mělo by být chráněno před světlem. Přípravek by ale měl být podáván pouze, pokud má pokojovou teplotu.

Bezpečnost a vedlejší účinky

Ofatumumab je selektivní imunosupresivum vedoucí k trvalé depleci zejména periferních B lymfocytů. Jako nejčastější nežádoucí účinky jsou, kromě výše uvedených souvisejících s aplikací, čtenější infekty. Dále vzhledem k depleci B lymfocytů je také horší protilátková odpověď na vakcinaci. Nežádoucí účinky byly důvodem k přerušování léčby po pěti letech u 7,1 % pacientů (Cohen et al., 2023).

Před zahájením léčby je nutné vyloučit latentní infekci hepatitidou B, protože při CD20 depleční terapii byly popsány případy fatální reaktivace s jaterním selháním (Marzo et al., 2023). Dále kromě krevního obrazu a základních biochemických testů (jaterní enzymy, ledvinné funkce, zánětlivé parametry) se dále rutinně provádí vyšetření hladin imunoglobulinů a je vhodné i doplnění serologického statusu pacienta.

Roční výskyt infekcí na 100 pacientů po pětileté expozici ofatumumabu je 41, jednalo se ve většině případů o respirační a močové infekce. Jako závažné byly hodnoceny ve 0,9 na 100 pacientů za rok a šlo nejčastěji o covid-19, apendicitidy a pneumonie. Oportunní infekce dosud nebyly hlášeny (Cohen et al., 2023). Jako rizikové faktory těžších infekcí byly u ofatumumabu popsány obezita a mužské pohlaví (Cohen et al., 2023), u CD20 deplečních terapií obecně i komorbidit (další au-