

toimunitní onemocnění, diabetes, endokrinní onemocnění, hypertenze, plicní onemocnění, rakovina, kardiovaskulární onemocnění a obezita), tíže postižení dle EDSS a délka léčby (Oksbjerg et al., 2021). Některé práce naznačují jako rizikový faktor infektu hypogamaglobulinemii IgG (hypo-IgG), která je u ofatumumabu po 5 letech léčby u 2 % pacientů, ale pouze v 0,2 % vedla k přerušení léčby (Cohen et al., 2023). U pacientů s četnými infekty a hypoligG může být jednou z možností i substituce IgG po konzultaci s imunologem. Vzhledem k bytí mírně, ale přesto vyšším riziku infektu, horší humorální odpovědi na očkování a kontraindikaci očkování živými vakcínami je vhodné před zahájením léčby ofatumumabem probrat s pacientem rizikové faktory a možnost vakcinace, a to optimálně před zahájením léčby (Otero-Romero et al., 2023). Vzhledem ke krátkému oknu optimálního zahájení vakcinace (ataka jako první příznak RS je obvykle léčena kortikoidy, po kterých je několik týdnů účinek vakcinace snížen) je s výhodou znát serologický status pacienta, a tedy i rychleji posoudit rozsah a načasování očkování. Pacienti s novým příznakem jsou většinou přeléčeni vysokodávkovanými kortikoidy, po kterých se doporučuje očkovat nejdříve s odstupem jednoho měsíce. Na druhou stranu je žádoucí zahájení DMT co nejdříve od diagnózy RS. To nám dává poměrně krátké okno, kdy lze pacienty naočkovat bez zdržení zahájení DMT. Toto zdržení může být zkráceno, pokud známe serologický stav pacienta již v době prvního vyšetření v RS centru. Bytí je jednoznačně preferována vakcinace, u pacientů, kteří nemohli být očkováni či mají i po očkování nízké titry protilátek, je v případě rizikové expozice vhodná antivirová léčba (např. u covidu-19 nebo chřipky) nebo postexpoziční profylaxe imunoglobulinem (např. u tetanu, varicelly) a časná antibiotická léčba v případě močových či bakteriálních respiračních infektu.

I přesto, že předchozí studie u CD20 depleční terapie naznačovaly disproporčně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, nedávný výzkum neprokázal zvýšenou incidenci rakoviny prsu u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS (Dánsko) a celkově neukázal významné zvýšení rizika ve srovnání s obecnou

populací. Obdobně u ofatumumabu nebyl po pěti letech zvýšený výskyt nádorových onemocnění (0,32 na 100 osob za rok) (Cohen et al., 2023). Celkem bylo hlášeno 21 případů, z čehož devět byl nádor prsu (Cohen et al., 2023). I proto by pacientky léčené ofatumumabem měly důsledně dodržovat screeningové programy.

Profil pacientů vhodných k léčbě ofatumumabem

Srovnání jednotlivých studií prostřednictvím síťových metaanalýz ukázalo, že ofatumumab se řadí, spolu s natalizumabem, alemtuzumabem a ocrelizumabem, mezi HET s vysokou schopností v potlačení zánětlivé aktivity (Samjoo et al., 2020). Lze ho tedy zvažovat u pacientů s aktivitou na DMT s jiným mechanismem účinku (označováno jako eskalační léčba při přechodu z DMT se střední účinností nebo laterální switch při přechodu z DMT se srovnatelnou účinností). Dalším důvodem může být intolerance jiné HET. U pacientů léčených jinou protilátkou proti CD20 lymfocytům může být změna zvažována v případě výskytu neutralizačních protilátek proti užívané monoklonální protilátce event. v případě takzvaného wearing off fenoménu či časně repopulace CD19 lymfocytů dle cytoflow při dodržení šestiměsíčního podávání. Vzhledem k prokázání benefitu při časném nasazení HET a aktuálním indikačním omezením je ofatumumab indikován i u dosud neléčených pacientů, kteří mají nepříznivé rizikové faktory dle MR.

Jedinými kontraindikacemi k nasazení ofatumumabu je probíhající malignita či infekce, pacienti s rizikem reaktivace hepatitidy a pacienti se závažným imunodeficitem. I u ostatních pacientů je důležité před nasazením CD20 depleční terapie individuálně posuzovat poměr risk/benefit. I přes splnění indikačních kritérií je třeba důsledného vyhodnocení zejména u pacientů s rozvojem RS po 50. roku věku, dále u pacientů s onkologickou anamnézou a s anamnézou četných infektu, diskutovaných v části bezpečnost. První příznak po 50. roku věku je popisován v 3,4 % případů pacientů s RS, z čehož 55 % bylo hodnoceno jako relaps remitentní forma (Roohani et al., 2014). Rozhodnutí o nasazení HET může být problematické vzhledem k častějším komorbiditám, imunosenescenci vedoucí

ke snížené obranyschopnosti proti infekcím a vyššímu riziku malignit. Je možný i nižší efekt HET v této věkové skupině – ocrelizumab jako zástupce CD20 depleční terapie neprokázal efekt v redukci roční míry relapsů u pacientů nad 40 let (Turner et al., 2019). Na druhou stranu i v těchto věkových skupinách se můžeme setkat s vysoce aktivní RS. Další potenciální výhodou monoklonálních protilátek je absence farmakokinetických interakcí.

Další skupinou jsou pacientky plánující rodinu. Dle SPC by měly ženy ve fertilním věku během léčby a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Ofatumumab, jako molekula IgG, má schopnost pronikat v prvním trimestru hematomplacentární bariérou pouze v minimálním množství. To naznačuje, že riziko přímého ovlivnění plodu v prvním trimestru těhotenství je nízké, teoretické riziko by mohlo vzniknout spíše nepřímo například vlivem infekce matky při selektivní imunosupresi. Důležité je podotknout, že ofatumumab má krátký poločas v těle, a to přibližně 16 dní. Průměrná rychlost eliminace tohoto léku během 12 týdnů je též vysoká (Kesimpta SPC – Souhrn údajů o léčivém přípravku; Summary of Product Characteristics). To naznačuje, že pokud by pacientka otěhotněla během léčby, časným přerušením podávání ofatumumabu po zjištění těhotenství se riziko expozice plodu minimalizuje. Bylo popsáno riziko abnormalit v krevním obraze a četnějších infektu v první roce u dětí matek léčených jinou CD20 depleční terapií, která má delší clearance a dobu repopulace B lymfocytů. Studie prováděné na zvířecích modelech a sledování těhotenství pacientek, které přerušily léčbu ofatumumabem po zjištění těhotenství, neposkytují důkazy o teratogenicitě tohoto léku. To znamená, že plánovaná gravidita sama o sobě neznamená, že by ofatumumab neměl být nasazen. Rozhodnutí ohledně plánování těhotenství a nasazení ofatumumabu by mělo být vždy individuální a mělo by se opírat o zvážení rizik a přínosů ve spolupráci s pacientkou.

Závěr

Ofatumumab rozšiřuje spektrum vysoce účinných léků dostupných pro terapii RS. I přes relativně příznivý bezpečnostní profil je nutné mít stále na paměti, že významně