

Bezpečnost především

Efektivita terapie je důležitá, nesmíme však zapomínat na otázku bezpečnosti – nezbytnou podmínku jakékoliv terapie. V originální studii OPERA I se alespoň jeden nežádoucí účinek objevil u 80 %, ve studii OPERA II u 85 % a ve studii ORATORIO u 95 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o infuzní reakce, chřipkové příznaky, infekce horních cest dýchacích, močové infekce a bolest hlavy. Závažné infekce se ve studiích OPERA vyskytovaly u 1,3 % pacientů léčených ocrelizumabem, respektive 2,9 % pacientů léčených interferonem. Ve studii ORATORIO pak u 6,2 % pacientů léčených ocrelizumabem a 5,9 % pacientů ve skupině s placebem. Oportunní infekce se ve zmiňovaných studiích nevyskytly. Dobrou bezpečnost potvrdila i data již relativně dlouhodobá (z let 2008–2020). V extenzi studií OPERA se výsledky nelišily od originálních studií. Nejčastějšími nežádoucími událostmi byly infuzní reakce, infekce, bolest hlavy a bolesti zad. Závažné nežádoucí události se vyskytly dokonce číselně (nikoliv statisticky signifikantně) častěji ve větvi s interferonem. I pokles koncentrace imunoglobulinu G odpovídal datům z originálních studií, tedy pohyboval se kolem 3 % ročně. Některé práce sice naznačují možnou asociaci nízké hladiny imunoglobulinů s výskytem závažných infekcí, u naprosté většiny pacientů se však koncentrace pohybovaly nad spodní hranicí normy. Medián replace B-lymfocytů (na $0,08 \times 10^9/L$) v periferní krvi byl po přerušení léčby 71,9 týdnů. Koncentrace T-lymfocytů zůstaly v průběhu sledování konstantní (Dorfuss et al., 2023; Kappos et al., 2023). I přes tato příznivá data je třeba riziko infekce nebagatelizovat, a to jednak s ohledem na mechanismus účinku, jednak s ohledem na data z reálné klinické praxe, ve které jsou léčeni i pacienti starší a zatížení komorbiditami. A ty se ukázaly dle rozsáhlé analýzy vycházející z dat dánského národního registru být u pacientů ležených anti-CD20 terapií spolu s dobou trvání nemoci a vyšším stupněm neurologického postižení nezávislým rizikovým faktorem infekcí s nutností hospitalizace (Oksbjerg et al., 2021). Data z českého, ale i dalších národních registrů, pak ukázala v případě této terapie vyšší riziko těžšího průběhu covidu-19 (Stastna et al., 2021).

Fakticky nejvýznamnějším zaznamenaným nežádoucím účinkem u pacientů na terapii ocrelizumabem byly v originálních studiích malignity. Obecná incidence malignit se sice od epidemiologických dat u pacientů s RS nelišila, incidence nejčastější malignity, karcinomu prsu, však lehce vyšší byla (Hauser et al., 2017; Kappos et al., 2011; Kingwell et al., 2012; Nielsen et al., 2006; Montalban et al., 2017). Byť předchozí sledování naznačovala disproportčně vyšší výskyt karcinomu prsu, recentní práce vyhodnocující jak sedmiletá, tak až jedenáctiletá data vyšší riziko u žen léčených ocrelizumabem ve srovnání s typickou populací RS nepotvrdila (Hauser et al., 2021; Kappos et al., 2023). Vzhledem k přepokládanému mechanismu trvalé imunosuprese vedoucí ke zhoršení protinádorové imunity, je však třeba pacienty upozornit, že nelze toto riziko plně vyloučit, byť se zdá nízké (Elišák, 2022). Dalším důležitým potenciálním nežádoucím účinkem je imunitně podmíněná kolitida. Ta se sice nevyskytla v originálních studiích, nicméně recentně publikovaný přehledový článek popisuje záchyt 38 případů s mediánem výskytu osm měsíců po zahájení terapie ocrelizumabem (Kim et al., 2023). Pro vyhodnocení míry rizika tohoto nežádoucího účinku, stejně jako zmiňovaných malignit a infekcí, je třeba další sledování v ještě delším časovém intervalu, a to i v reálné praxi, ve které jsou podmínky často odlišné od těch v klinických studiích (Šťastná et Horáková, 2023).

V neposlední řadě je pak nutno zmínit i bezpečnost léčby v období gravidity. Dosud nejrozsáhlejší publikovaná data (3 253 těhotenství, 1 888 se známým výsledkem) neukázala ani u dětí pacientek exponovaných ocrelizumabu v šesti měsících před otěhotněním, ani u dětí pacientek exponovaných ocrelizumabu v době gravidity, vyšší výskyt nežádoucích událostí v souvislosti s graviditou či kongenitálních abnormalit ve srovnání s běžnou i RS populací. Co se sledování novorozenců a kojenců (celkem 226) exponovaných matek týče, za zmínku stojí snad jen šest (4,7 %) případů snížené koncentrace B-lymfocytů, a to bez dalších konsekvencí ve sledovaném období (Hellwig et al., 2023).

Adherence a perzistence na jedničku

Výběr vhodného léku na RS musí zohlednit řadu individuálních faktorů. Vedle prognostických markerů, reprodukcí plánů a komorbidit je to také osobnost pacienta, styl života a jeho preference. Nesmíme zapomínat, že efektivita DMT je ovlivněna i adherencí k terapii a perzistencí. Je zřejmé, že léky, které pacient neužívá, nemohou účinkovat. Špatná nebo žádná adherence a perzistence tak mohou mít za následek selhání léčby s dlouhodobými komplikacemi a progresí nemoci, což se mimo jiné odrazí i ve zvýšených nákladech na zdravotní péči. V tomto ohledu přináší ocrelizumab ve srovnání s většinou ostatních DMT značnou výhodu. Je podáván pouze dvakrát ročně, a navíc ve zdravotnickém zařízení, tedy jeho podání lze dobře kontrolovat. Do americké analýzy hodnotící adherenci a perzistenci jednotlivých DMT bylo mezi dubnem 2017 a zářím 2018 zahrnuto celkem 4 587 pacientů (1 319 léčených ocrelizumabem, 1 051 injekční DMT, 1 876 perorální DMT a 341 ostatními intravenózními DMT). Ve skupině pacientů léčených ocrelizumabem byl nejnižší podíl těch, kteří po 12 měsících léčbu ukončili (8 % oproti 28 %, 32 % a 43 % u jiných intravenózních, perorálních a injekčních přípravků), a nejvyšší průměrná hodnota podílu pokrytých dní (proportion of days covered – PDC – počet dní, kdy měl pacient k dispozici léky bez překryvu doby, kdy měl léky ještě z předchozí preskripce; 93 % oproti 76 %, 74 % a 69 %) (Engmann et al., 2021; Šťastná et Horáková, 2023). Výbornou perzistenci potvrzuje u ocrelizumabu také extenze studií OPERA I a II. Po deseti letech zůstává na terapii touto DMT 55 % původně terapeuticky naivních pacientů (Obr. 4).

Co je doma, to se počítá

Klinické studie jsou prováděny v arteficiálních podmínkách. Pro vyhodnocení adherence a perzistence, ale i obrazu terapie v národním kontextu a bezpečnosti léčby v široké populaci jsou zásadní data z reálné klinické praxe. Ta v České republice poskytuje registr ReMuS (Stastna et al., 2023). Dle jeho výstupu k 31. 12. 2022 bylo k 1. 1. 2022