proLékaře.cz | 7.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018395

Léčba cílená na B lymfocyty – významný pokrok v léčbě roztroušené sklerózy

Treatment targeted for B lymphocytes – significant progress in the treatment of multiple sclerosis

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.
The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Piťha

Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Jiří Piťha
Neurologické oddělení
Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Teplice o. z.
Duchcovská 53
415 29 Teplice
e-mail: pithaj@seznam.cz

Přijato k recenzi: 9. 4. 2018
Přijato do tisku: 25. 6. 2018

Souhrn
Článek shrnuje poznatky týkající se komplexního zapojení B lymfocytů do rozvoje a udržování autoimunitního zánětu u RS. Jsou uvedeny látky, které způsobují depleci B buněk. Největší pozornost je věnována ocrelizumabu, jeho mechanizmu účinku, výsledkům klinických studií a nežádoucím účinkům. Ocrelizumab je první monoklonální protilátka namířená proti B buňkám, které se významně podílejí na imunopatogenezi RS. Je schválena k léčbě pacientů s relaps remitující, ale i primárně progresivní RS. Ocrelizumab je lék s vynikající adherencí a velmi dobrým poměrem benefitu a rizik terapie.

Abstract
The article summarizes the findings regarding the complex involvement of B lymphocytes in the development and maintenance of autoimmune inflammation in MS. Substances that cause B cell depletion are mentioned. The greatest attention is paid to ocrelizumab, its mechanism of action, the results of clinical trials and adverse effects. Ocrelizumab is the first monoclonal antibody that targets B cells that are significantly involved in the immunopathogenesis of MS. It is approved for the treatment of patients with relapsing remitting, but also primary, progressive MS. Ocrelizumab is a drug with excellent adherence and a very good benefit/risk ratio.

Klíčová slova
roztroušená skleróza – ocrelizumab – B buňky – biologická léčba – NEDA

Key words
multiple sclerosis – ocrelizumab – B cells – biological treatment – NEDA

Úvod
Roztroušená skleróza je nejčastější neurologické invalidizující onemocnění mladých lidí v produktivním věku. Jde o chronické, heterogenní onemocnění CNS s podílem neurodegenerace. Ačkoli se v posledních letech objevují stále nové poznatky, komplexní patogeneze RS není dosud zcela objasněna. Klasická představa je, že se jedná o T buňkami zprostředkovanou autoimunitní poruchu, jejímž výsledkem jsou demyelinizace, poškození oligodendrocytů, energetické vyčerpání neuronů a axonální transsekce. Zásadní role T pomocných buněk se opírala o poznatky získané na zvířecích modelech, zejména experimentální autoimunitní encefalomyelitidě (EAE). Intenzivní výzkum podpořil předpoklad, že se jedná o účast téměř všech buněk imunitního systému a CNS [1].

Role humorální imunity v patogenezi RS byla podpořena histologickými nálezy v lézích RS, ale i přítomností intratékální produkce imunoglobulinů, jejichž přítomnost je známa desítky let [2]. Význam B buněk v patogenezi RS byl v posledních letech přehodnocen na základě nových nálezů v oblasti

proLékaře.cz | 7.5.2024

základního výzkumu a klíčovým poznatkům o účinku terapie, která je cílena na B buňky [3,4].

Nové léky zaměřené na B lymfocyty buď využívají protilátky proti povrchovým znakům, které vedou k depleci B buněk, nebo se zaměřují na jejich signální dráhy. CD20 je povrchový antigen exprimovaný na zralých a paměťových B buňkách, nikoliv však na prekurzorech B lymfocytů nebo plazmocytech [5]. Znak CD20 není exprimován na hematopoetických kmenových buňkách a plazmatických buňkách. Protilátky způsobující depleci B buněk mají rozdílný účinek na různé subpopulace a jejich obnovení má vliv nejen na účinnost léčby, ale i trvání léčby a vedlejší účinky. Dávkování a způsob aplikace, intervaly léčby a strategie sledování jsou tedy kritické faktory, které mohou ovlivnit terapeutický úspěch [6].

Důkazy o účasti B buněk v imunopatogenezi roztroušené sklerózy

První průkaz přítomnosti intratékální syntézy imunoglobulinů u pacientů s RS byl podán již v roce 1950 [7]. Přítomnost oligoklonálních pásů (OCB) v mozkomíšním moku, ale nikoliv v séru ukazuje, že syntéza imunoglobulinů probíhá v CNS. OCB lze prokázat u téměř 70 % pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) a téměř u 90 % nemocných s RS [8,9]. Poslední revize McDonaldových diagnostických kritérií RS z roku 2017 zohledňuje přítomnost OCB v rámci časného stanovení diagnózy RS. Přítomnost OCB v likvoru může být nově využita u pacientů s CIS, kteří splňují klinická nebo MR kritéria pro diseminaci v prostoru jako zástupný údaj místo potvrzení diseminace v čase. U pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) patří průkaz OCB mezi vedlejší kritéria [10]. Studie prokázaly, že absence OCB byla spojena s benigním průběhem onemocnění, zatímco vysoký počet OCB koreloval s horší prognózou [11,12].

Při histologické analýze lézí RS bylo zřejmé, že vzorky u akutních lézí vykazovaly signifikantně zvýšené hladiny imunoglobulinových depozit ve srovnání s chronickými klidovými ložisky [13]. Významná reaktivita imunoglobulinů s depozity imunoglobulinu G (IgG) a C9 složkou komplementu je charakteristická pro destrukci myelinu u plak typu II podle Lucchinetiho klasifikace [14]. Údaje ze studií u EAE podporují domněnku, že IgG usnadňují kontakt mezi myelinem a makrofágy, vedoucí k fagocytóze myelinu [15]. Navzdory dlouhodobému úsilí se nikdy nepodařilo stanovit žádnou převládající antigenní strukturu CNS, která by byla cílem imunitní destrukce [16]. Možným vysvětlením je, že individuální protilátková odezva může mít různou afinitu k antigenním cílům, které se mohou v průběhu času měnit (antigenní spreading). Novější poznatky svědčí o tom, že protilátky specifické pro myelin produkované autoreaktivními B buňkami se po aktivaci na periferii akumulují v CNS prostřednictvím antigen prezentujících buněk (APC) a významně zvyšují aktivaci invazivních efektorových T buněk [17]. Řada studií prokázala u pacientů s RS přítomnost ektopických lymfoidních folikulů připomínajících germinální centra, obsahující B buňky, T buňky a APC v meningách [18,19]. Tyto folikuly obsahují i krátce přežívající plazmablasty a plazmatické buňky, které produkují imunoglobuliny přispívající ke kompartmentalizaci humorální odpovědi v CNS [20].

Recentní studie používající sekvenování genů variabilní oblasti těžkého řetězce IgG ukázaly u pacientů s RS schopnost reciproční výměny B buněk mezi CNS a periferním imunitním systémem [21]. B buňky jsou schopné migrovat přes hematoencefalickou bariéru a znovutvořit germinální centra v meningách nebo cervikálních lymfatických uzlinách [22].

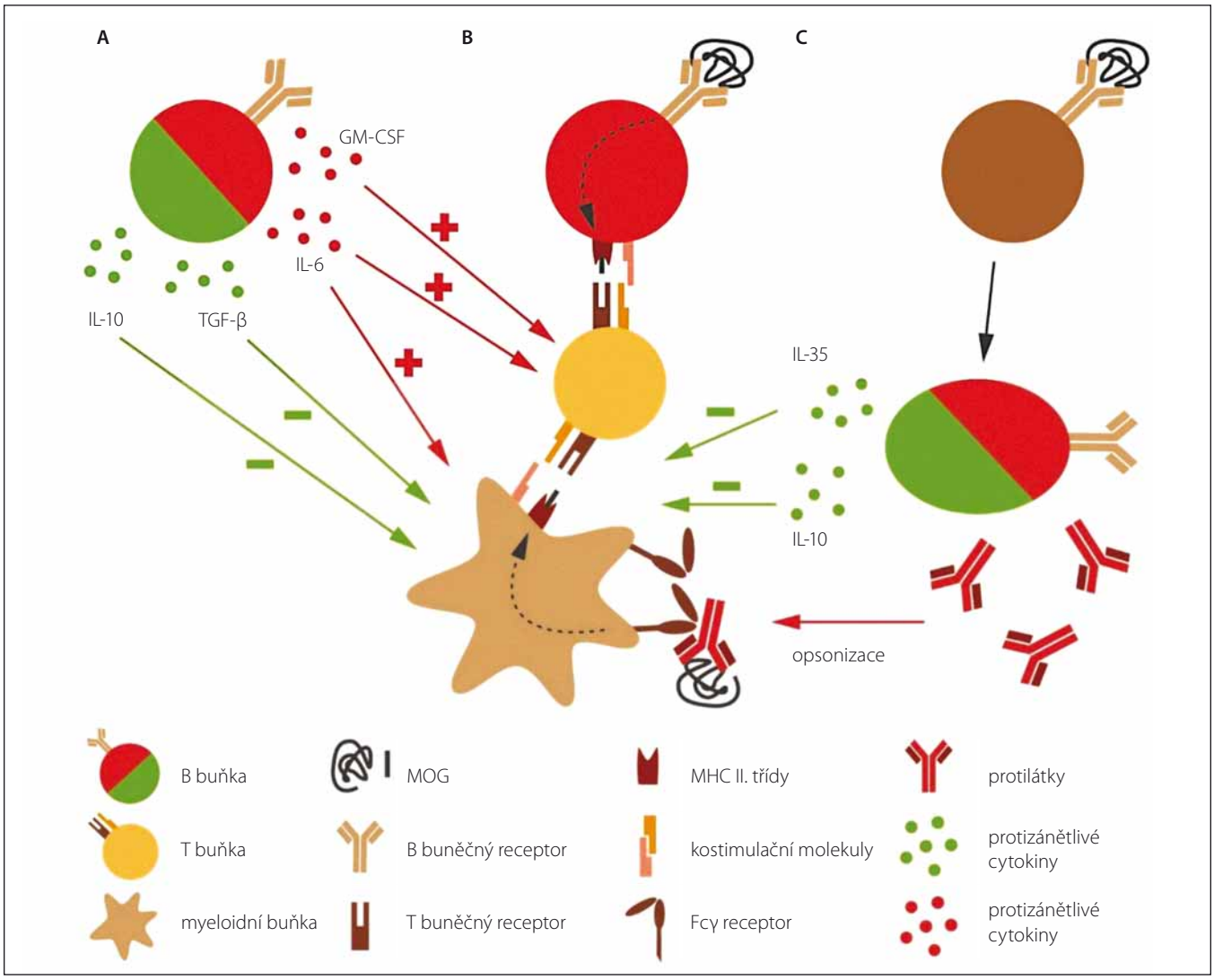
Mezi hlavní biologické funkce B lymfocytů patří tvorba protilátek, prezentace antigenů a produkce imunoregulačních cytokinů [23]. B-lymphocyte stimulator (BLyS) nazývaný též jako B-cell activating factor (BAFF) je aktivační faktor B buněk, který je hlavně exprimován monocyty, makrofágy a aktivovanými T buňkami. Může být exprimován na povrchu buněk jako membránově vázaná forma nebo uvolněn jako rozpustná forma po štěpení furinem. Váže se na tři receptory BAFF-R, B cell maturation antigen (BCMA) nebo transmembrane activator and calcium modulator and cytophilin ligand interactor (TACI). Reguluje přežívání, diferenciaci, zrání, změnu třídy imunoglobulinů a produkci protilátek B buněk. BAFF-R se vyskytuje hlavně v nezralých B buňkách, zatímco TACI a BCMA jsou exprimovány v maturovaných paměťových B buňkách a v plazmatických buňkách. A proliferation-inducing ligand (APRIL), který je homologním faktorem pro BAFF, se váže na TACI, BCMA a proteoglykany. Vytváří heterotrimery s BAFF a zvyšuje BAFF-zprostředkovanou aktivaci B buněk. TACI se váže s vyšší afinitou k APRIL, ale má nižší afinitu k BAFF ve srovnání s jinými receptory BAFF. Ačkoli jak BAFF, tak APRIL podporují přežití a diferenciaci B buněk, existují komplikované regulační mechanizmy podle typů receptorů (BAFF-R, BCMA nebo TACI) a diferenciačního stupně B-buněk [24]. Je překvapující, že na rozdíl od jiných autoimunitních chorob (např. systémový lupus erythematosus) je role aktivačních a proliferačních ligandů u RS zřejmě málo významná [25].

Byly rozpoznány různé podtypy B buněk produkujících buď prozánětlivé, nebo regulační cytokiny (regulační nebo B efektorové buňky). B buňky jsou součástí meningeálních zánětlivých změn, což souvisí s demyelinizačními a neurodegenerativními projevy v oblasti mozkové kůry [26,27]. Je ale zřejmé, že samotné autoprotilátky a OCB v likvoru nejsou u pacientů s RS významně sníženy po efektivní depleci B buněk. Titry protilátek nemají v krátkodobém horizontu žádný vliv na ovlivnění relapsu, míru disability v Expanded Disability Status Scale (EDSS) nebo nálezy na MR. Recentní studie však ukazují, že CNS reaktivní autoprotilátky jsou schopné iniciovat encefalitogenní imunitní odpověď opsonizací endogenních antigenů. Ty jsou následně rozpoznány jinak neaktivními myeloidními APC [28]. V nedávné studii bylo zjištěno, že podtyp paměťových B lymfocytů, který produkuje prozánětlivý faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), je častější a aktivní v krvi pacientů s RS v porovnání s kontrolami [29]. Tyto B buňky byly zejména schopné přeměnit myeloidní buňky (a následně T buňky) na prozánětlivý fenotyp. Po depleci rituximabem repopulované B buňky vykazovaly snížení počtu buněk produkujících GM-CSF.

Existují důkazy, že podskupina regulačních B lymfocytů (Bregs), která vykazuje imunoregulační potenciál, hraje důležitou roli při určování bezpečnosti a účinnosti terapií zaměřených na B buňky [30]. Tyto Bregs udržují periferní a centrální imunologickou toleranci produkcí imunoregulačních cytokinů, zejména interleukinu (IL)-10 a IL-35 [31,32]. Tyto jsou převážně produkovány odlišnými klony regulačních plazmatických buněk, což vede k ochrannému účinku na zvířecích modelech RS. Očekává se, že další studie rozšíří naše znalosti o účinku různých terapeutických postupů cílených na B buňky.

B buňky samy o sobě mohou působit jako APC a tím aktivovat T buňky. Úloha B buněk prezentujících antigen v imunopatogenezi RS byla prokázána některými studiemi, za-

proLékaře.cz | 7.5.2024



Obr. 1. Molekulární a buněčné mechanizmy B buněk významné u RS [60].

A – B lymfocyty regulují aktivaci a diferenciaci antigen prezentujících buněk (APC) a T buněk produkujících prozánětlivé a protizánětlivé cytokiny. B – antigen specifické B buňky působí jako účinné APC na aktivní naivní T buňky. B buňky detekují a internalizují antigeny CNS prostřednictvím B buněčného receptoru a procesují je na linearizované antigeny, které prezentují odpovídajícím T buňkám v kontextu s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC). Interakce kostimulačních molekul na B a T buňkách spolu se sekrecí prozánětlivých cytokinů podporuje tvorbu efektorových T buněk. C – aktivované B buňky se diferencují na plazmatické buňky. Produkované protilátky opsonizují CNS antigeny na periferii a podporují diferenciaci autoreaktivních T buněk. Komplexy antigen-protilátky jsou rozpoznávány Fcγ receptory na myeloidních APC a spouštějí internalizaci, zpracování a prezentaci opsonizovaného antigenu na odpovídajících T buňkách.

GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; IL – interleukin; MOG – myelinový oligodendrocytární glykoprotein; TGF – transformační růstový faktor

⟵ protizánětlivý, inhibiční; ⟵ prozánětlivý, aktivující; ⟵ diferenciace; ⟵ - - zpracování antigenu

Fig 1. Molecular and cellular properties of B cells relevant in MS [60].

A – B lymphocytes regulate the activation and differentiation of antigen presenting cells (APC) and T cells producing pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. B – antigen-specific B cells act as a potent APC to active, naive T cells. B cells detect and internalize CNS antigens via their B cell receptor and process them via linearized antigens, which they present to responding T cells in the context of class II major histocompatibility complex (MHC). The interaction of co-stimulatory molecules on B and T cells along with the secretion of pro-inflammatory cytokines promote the generation of effector T cells. C – activated B cells differentiate into plasma cells. Secreted antibodies opsonize rare CNS antigens in the periphery and promote the differentiation of autoreactive T cells. Antibody-antigen complexes are recognized by Fcγ receptors on myeloid APC and trigger internalization, processing and presentation of opsonized antigen to the responding T cells.

GM-CSF – granulocyte macrophage-colony stimulating factor; IL – interleukin; MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein; TGF – transforming growth factor

⟵ anti-inflammatory, inhibition; ⟵ pro-inflammatory, activation; ⟵ differentiation; ⟵ - - processing of antigen

proLékaře.cz | 7.5.2024

Tab. 1. Výchozí charakteristiky studií OPERA I a OPERA II [53].

	Ocr 600 mg (n = 410)	IFN β-1a 44 µg (n = 411)	Ocr 600 mg (n = 417)	IFN β-1a 44 µg (n = 418)
průměrný věk (roky)	37,1	36,9	37,2	37,4
věkové rozmezí (roky) při zařazení	18–56	18–55	18–55	18–55
rozložení podle pohlaví (% mužů/% žen)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
průměr/medián trvání onemocnění od diagnózy (roky)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
pacienti, kteří dosud nedostávali chorobu modifikující léčbu (%)	73,4	71,0	72,7	74,9
průměrný počet relapsů v posledním roce	1,31	1,33	1,32	1,34
podíl pacientů s T1 lézemi, zvýrazněnými Gd (%)	42,5	38,1	39,0	41,4
průměrná hodnota EDSS	2,82	2,71	2,73	2,79

EDSS – Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a – Interferon β-1a; Ocr – ocrelizumab

tímco relevance tohoto mechanizmu nebyla donedávna doceněna. Tyto studie naznačují, že B buňky hrají roli při modulaci funkce T buněk, která akcentuje aktivitu RS, a že vazba protilátek může přímo zprostředkovat demyelinizační procesy v lézích CNS [33,34]. Různé funkce B buněk, které se uplatňují v imunopatogenezi RS, jsou patrné z obr. 1.

Preklinická léčba cílená na B buňky

Nejpřesvědčivější důkazy o zapojení B lymfocytů do patogeneze RS podávají klinické studie s léky, které jsou cíleny proti povrchovému znaku CD20. Deplece B buněk exprimujících CD20 je společná třem monoklonálním protilátkám – rituximabu, ocrelizumabu a ofatumumabu. Deplece buněk s povrchovým znakem CD19 je podstatou funkce MEDI-551. Atacicept blokuje cytokiny a membránové proteiny stimulující B lymfocyty – BLyS/BAFF a APRIL.

Rituximab

Rituximab je chimérická myší/lidská monoklonální protilátka. Jde o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu. Protilátka je produkována suspenzí uměle kultivovaných savčích buněk (ovariální buňky čínských křečků) a je purifikována afinitní chromatografií a iontoměničem. Případně přítomné viry jsou v průběhu výroby odstraněny a inaktivovány [35].

Rituximab je indikován u nehodgkinských lymfomů, chronické lymfocytární leukemie, revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy [36]. U RS dospěly zkoušky jen do fáze II, protože plně humanizované protilátky mají daleko lepší biologické vlastnosti, bezpečnost a toleranci [37,38]. V neurologických indikacích se kromě toho používá také jako léčba off label u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra [39], refrakterních forem myasthenia gravis [40], demyelinizační zánětlivé polyneuropatie, [41] a polymyozitidy a dermatomyozitidy [42,43].

Ocrelizumab

Ocrelizumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD20. Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze II u pacientů s relaps-remitentní RS (RR RS) ukázala signifikantní snížení průměrného počtu relapsů za rok (ARR) a lézí na MR zvýrazněných gadoliniem (Gd) ve skupinách léčených ocrelizumabem v porovnání s placebem i léčbou interferonem β-1a (IFN β-1a) [44]. Ve studiích OPERA I a II ocrelizumab, podávaný i. v. u 1 656 pacientů každých 24 týdnů v dávce 600 mg vedl k významné redukci ARR (~ 47 %) ve srovnání s léčbou IFN β-1a po 96 týdnech. Ocrelizumab také snížil riziko potvrzené progrese invalidity o 40 % po 12 a 24 týdnech léčby. Kromě toho byl pozorován dramatický účinek na snížení počtu aktivních T1 lézí, zvýrazněných Gd o 94–95 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s ocrelizumabem byly reakce vztahující se k infuzi (infusion related reactions; IRR) – 34 % oproti 10 % u placeba. Většina IRR byla v závažnosti mírná až středně závažná a snížila se počtem léčebných cyklů. Ve studiích OPERA I/II byly závažné nežádoucí účinky srovnatelné se skupinou IFN β-1a. Byla pozorována vyšší míra infekcí horních cest dýchacích a nazofaryngitidy (přibližně 15 oproti 10 %), nebyly hlášeny žádné oportunní infekce. Avšak u pacientů léčených jinými anti-CD20 protilátkami pro jiné indikace byla hlášena PML. Velmi povzbudivé výsledky kvalifikovaly tento lék do klinických studií fáze III.

Ofatumumab

Ofatumumab je plně humanizovaná anti-CD20 protilátka vázající se k jinému epitopu než rituximab (a ocrelizumab), což vede k výrazné komplementem zprostředkované cytotoxicitě *in vitro* [45]. Ofatumumab má vyšší vazebnou afinitu k CD20 ve srovnání s rituximabem a váže se na další antigenní determinant. V současné době je schválen pro léčbu chronické lymfatické leukemie. V placebem kontrolované studii fáze I/II u 38 pacientů s RR RS léčených dvěma i. v. aplikacemi 100, 300 nebo 700 mg ofatumumabu bylo po 24 týdnech pozorováno významné snížení počtu lézí zvýrazněných Gd a nových a zvětšených T2 lézí [46]. Léčba nebyla spojena s žádnými neočekávanými nežádoucími účinky a byla dobře tolerována. Následující studie fáze II kontrolovaná placebem u 232 pacientů (studie MIRROR) hodnotila účinnost podkožního podání ofatumumabu (3, 30 a 60 mg každé 4 týdny) po dobu 6 měsíců. Kumulativní počet nových T1 Gd akumulujících lézí byl snížen o 65 %. Na dávce závislá deplece CD19, rekonstituční poměr a MR aktivita závisely na léčebných režimech [47]. Aktuálně probíhá studie fáze III, ale zatím nejsou k dispozici žádná podrobnější data.

MEDI-551

Medi-551 je humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD19, což představuje další potenciální cíl léčby zaměřené proti B buňkám. Jde o ovlivnění plazmablastů, zralé plazmatické buňky nejsou léčbou ovlivněny [48]. Preparát MEDI-551 je v současné době testován ve studii fáze I a doposud nebyly publikovány žádné výsledky.

proLékaře.cz | 7.5.2024

Tab. 2. Výsledky klinických a MR cílů studií OPERA I a OPERA II [53].

	Ocr 600 mg (n = 410)	IFN β-1a 44 µg (n = 411)	Ocr 600 mg (n = 417)	IFN β-1a 44 µg (n = 418)
Primární cílový parametr				
ARR	0,156	0,292	0,155	0,290
relativní snížení	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Sekundární cílové parametry				
podíl pacientů s 12týdenní potvrzenou progresí invalidity	9,8 % Ocr vs. 15,2 % IFN β-1a			
redukce rizika (souhrnná analýza)	40 % (p = 0,0006)			
redukce rizika (jednotlivé studie)	43 % (p = 0,0139)		37 % (p = 0,0169)	
podíl pacientů s 24týdenní potvrzenou progresí invalidity	7,6 % Ocr vs. 12,0 % IFN β-1a			
redukce rizika (souhrnná analýza	40 % (p = 0,0025)			
redukce rizika (jednotlivé studie)	43 % (p = 0,0278)		37 % (p = 0,0370)	
podíl pacientů s nejméně 12týdenním potvrzeným zlepšením invalidity	20,7 % Ocr vs. 15,6 % IFN β-1a			
relativní zvýšení podílu pacientů se zlepšením invalidity (souhrnná analýza)	33 % (p = 0,0194)			
relativní zvýšení podílu pacientů se zlepšením invalidity (jednotlivé studie)	61 % (p = 0,0106)		14 % (p=0,4019)	
podíl pacientů bez relapsu v 96 týdnech	80,4 % 66,7 % (p < 0,0001)		78,9 % 64,3 % (p < 0,0001)	
podíl pacientů s NEDA	48 %	29 %	48 %	25 %
relativní zvýšení	64% (p < 0,0001)		89% (p < 0,0001)	
průměrný počet T1 lézí, zvýrazněných při jednotlivém MR vyšetření	0,016	0,286	0,021	0,416
relativní snížení	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
průměrný počet nových a/nebo zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí při jednotlivém MR vyšetření	0,323	1,413	0,325	1,904
relativní snížení	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001	
procento změny objemu mozku od 24. do 96. týdne	–0,572	–0,741	–0,638	–0,750
relativní snížení ztráty objemu mozku	22,8 % (p = 0,0042)		14,9 % (p = 0,0900)	

ARR – anualized relaps rate – roční riziko relapsů; IFN β-1a – interferon β-1a; NEDA – no evidence of disease activity – nepřítomnost relapsů, nepřítomnost 12týdenní potvrzené progrese invalidity a žádná MR aktivita (buď T1 léze, zvýrazněné Gd nebo nové nebo zvětšující se T2 léze); Ocr – ocrelizumab

Atacicept

Atacicept je lidský rekombinantní fúzní protein s doménou Ig Fc, která kombinuje vazebné části receptorů pro BLyS/BAFF a APRIL. Atacicept váže rozpustné molekuly BAFF a APRIL, čímž přednostně poškozuje zralé B buňky a plazmatické buňky s menším dopadem na paměťové buňky progenitorových buněk [49]. Léčba touto blokující protilátkou způsobuje zastavení vývoje slezinných B-buněk v nezralém přechodném stupni T1 [50] a potlačuje produkci autoreaktivních protilátek v myších modelech RA a SLE. Nicméně studie fáze II (ATAMS a násadně i ATON) byly předčasně ukončeny pro zvýšení aktivity onemocnění [51,52].

Ocrelizumab v léčbě roztroušené sklerózy

Mechanizmus účinku

Ocrelizumab je membránově vázaný fosfoprotein o molekulové hmotnosti 33–37 kDA. Po vazbě na cílový antigen snižuje ocrelizumab počet CD20 pozitivních B lymfocytů zprostředkováním buněčné fagocytózy, apoptózy a komplementem zprostředkované cytotoxicity [53]. Ocrelizumab je první monoklonální protilátka cílená na B lymfocyty, registrovaná pro léčbu RR RS, ale i primárně progresivní RS (PP RS).

Uspořádání klinických studií

Účinnost a bezpečnost ocrelizumabu byla ověřena ve dvou randomizovaných multicentrických, dvojitě zaslepených studiích. Jednalo se o dvě paralelně probíhající studie OPERA I a OPERA II týkající se pacientů s RR RS, kdy aktivním komparátorem byl IFN β-1b s. c. s délkou sledování 96 týdnů. Do studie ORATORIO kontrolované placebem byly randomizováni nemocní s PP RS [53,54].

Do studií OPERA I a OPERA II byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1. Vstupní kritéria byla: diagnóza RS podle McDonaldových kritérií z r. 2010 [55]; věk 18–55 let; EDSS 0–5,5; výskyt jednoho relapsu v posledním roce nebo dvou během posledních dvou let a nález na MR konzistentní pro RS. Randomizace ve studii ORATORIO byla 2 : 1, vstupní kritéria byla: diagnóza dle kritérií McDonalda z r. 2005 [56]; věk 18–55 let; EDSS 3,0–6,5; stupeň pyramido-

proLékaře.cz | 7.5.2024

Tab. 3. Výchozí charakteristiky studie ORATORIO [54].

	Ocr 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
průměrný věk (roky)	44,7	44,4
věkové rozmezí (roky) při zařazení	20–56	18–56
rozložení podle pohlaví (% mužů/% žen)	51,4/48,6	49,2/50,8
průměr/medián trvání onemocnění od diagnózy (roky)	2,9/1,6	2,8/1,3
průměrná hodnota EDSS	4,7	4,7

EDSS – Expanded Disability Status Scale; Ocr – ocrelizumab

Tab. 4. Výsledky klinických a MR cílů studie ORATORIO [54].

	Ocr 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
podíl pacientů s 12týdenní potvrzenou progresí invalidity (primární cílový parametr)	30,2 %	34,0 %
redukce rizika	24 % (p = 0,0321)	
podíl pacientů s 24týdenní potvrzenou progresí invalidity	28,3 %	32,7 %
redukce rizika	25 % (p = 0,0365)	
procento změny v časované chůzi na vzdálenost 25 stop (cca 7,6 m) od zahájení do 120. týdne	38,9	55,1
relativní snížení míry progrese doby chůze	29,4 % (p = 0,0404)	
Cílové parametry MR		
procento změny objemu T2 hyperintenzních lézí od zahájení do 120. týdne	–3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
procento změny objemu mozku od 24. do 120. týdne	–0,902	–1,093
relativní snížení míry ztráty objemu mozku	17,5 % (p = 0,0206)	

Ocr – ocrelizumab

vých funkcí min. 2; trvání choroby do 15 let při vstupním EDSS > 5,0 a do 10 let při vstupním EDSS do 5,0 a se zvýšeným IgG indexem nebo alespoň jedním oligoklonálním pruhem v likvoru. První dvě podání ocrelizumabu byla po 300 mg s odstupem 14 dnů, další aplikace byly vždy 600 mg po 6 měsících. Jako premedikace před infuzemi bylo podáno 100 mg metylprednizolonu. Použití antipyretik a antihistaminik bylo ad hoc. Hodnotící lékař prováděl vyšetření EDSS, MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite – hodnoceni rychlosti chůze, koordinace pohybů horních končetin a kognice). MR byla provedena při skríningu, na začátku studie, po 6, 12, 24 a 48 měsících a bylo hodnoceno extramurálně centrálně. U pacientů byl sledován Visual Function Test a dotazníky kvality života. Primárním cílem studie byl ARR, sekundárními cíli byly: podíl pacientů s potvrzenou progresí disability; kumulativní počet lézí zvýrazněných Gd v týdnu 24, 48 a 96; počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí v týdnu 24, 48 a 96, změna MSFC v týdnu 96; změna mozkového objemu mezi týdnem 24 a 96; změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a týdnem 96; podíl pacientů se vstupním EDSS nejméně 2,0, kteří dosáhli stav NEDA (no evidence of disease activity) – nepřítomnost relapsů; nepřítomnost 12týdenní potvrzené progrese invalidity a žádná MR aktivita (buď T1 léze zvýrazněné Gd nebo nové či zvětšující se T2 léze). Mezi další sekundární cíle patřily farmakokinetické, farmakodynamické parametry, imunogenicita ocrelizumabu a bezpečnost.

Podávání ocrelizumabu a způsob hodnocení u studie ORATORIO byly podobné jako ve studiích OPERA. Dvojitě zaslepená fáze studie byla plánována na nejméně 120 týdnů. Primárním cílem studie bylo procento pacientů s progresí disability potvrzené po 12 týdnech, a to nejméně o 1,0 bod EDSS u pacientů se vstupním skóre < 5,5 a o 0,5 bodu EDSS u pacientů se vstupním skóre > 5,5. Další cíle studie byly hodnoceny hierarchicky tak, že analýza nebyla dále prováděna, pokud některý další cíl studie nedosáhl statistické významnosti na hladině 0,05. Těmito cíli byly: procento pacientů s progresí potvrzenou po 24 týdnech; vývoj rychlosti chůze na 25 stop (25FWT) mezi začátkem studie a 120. týdnem (za klinicky významnou se považovala změna o 20 %); změna skóre fyzické komponenty dotazníku SF-36 mezi začátkem studie a týdnem 120; změna objemu T2 lézí mezi zahájením studie a týdnem 120; změna objemu mozku mezi týdny 24 a 120. I zde byly hodnoceny bezpečnost, nežádoucí účinky, farmakodynamika, farmakokinetika a imunogenicita ocrelizumabu. Přehled hlavních výchozích charakteristik studií je patrný z tab. 1, 2.

Výsledky

Ve studii OPERA I dokončilo terapii 366 ze 410 pacientů (89,3 %) léčených ocrelizumabem a 340 ze 411 (82,7 %) léčených IFN β-1a; ve studii OPERA II dokončilo studii 360 ze 417 pacientů (86,3 %) léčených ocrelizumabem a 320 ze 418 (76,6 %) léčených IFN β-1a. Ve sdružené analýze bylo hodnoceno 827 pacientů léčených ocrelizumabem a 829 pacientů léčených IFN β. Klinické i MR parametry vykazovaly superioritu vůči aktivnímu komparátoru. Tento fakt byl zřejmý zejména při analýze NEDA, která byla zvýšena u ocrelizumabu po sledované 96týdenní období o 75 % (p < 0,001). Ve srovnání s IF β-1a dosáhlo NEDA během 24.–96. týdne u ocrelizimabu relativního zvýšení 177 % (p < 0,001) [57]. Ekonomická analýza nákladovosti ukázala, že ocrelizumab poskytuje větší hodnotu pacientům s RR RS ve srovnání s IFN β-1a.

Do studie ORATORIO bylo zařazeno 488 pacientů do větve s ocrelizumabem a 244 do větve s placebem. Celkem 402 (82 %) pacientů léčených ocrelizumabem a 174 (71 %) pacientů na placebu ukončilo týden 120 (medián trvání studie byl 2,8 roku). Výsledky obou studií jsou v přehledu uvedeny v tab. 3, 4.

proLékaře.cz | 7.5.2024

Tab. 5. Nežádoucí účinky ve studiích OPERA I, OPERA II a ORATORIO [53,54].

	OPERA I		OPERA II		ORATORIO	
	Ocr 600 mg (n = 408)	IFN β-1a 44 µg (n = 409)	Ocr 600 mg (n = 417)	IFN β-1a 44 µg (n = 417)	Ocr 600 mg (n = 486)	Placebo (n = 239)
jakýkoli nežádoucí účinek (%)	327 (80,1)	331 (80,9)	360 (86,3)	357 (85,6)	462 (95,1	215 (90,0)
nežádoucí účinek vedoucí k přerušení léčby (%)	13 (3,2)	26 (6,4)	16 (3,8)	25 (6,0)	20 (4,1)	8 (3,3)
smrt (%)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,8)	1 (0,4)
IRR (%)	126 (30,9)	30 (7,3)	157 (37,6)	50 (12)	194 (39,9)	61 (25,5
infekce (%)	231 (56,6)	216 (52,8)	251 (60,2)	217 (52,0)	30 (6,2)	14 (5,9)
malignity (%)	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	11 (2,3)	2 (0,8)

IFN β-1a – interferon β-1a; IRR – infusion related reactions – reakce vztahující se k infuzi; Ocr – ocrelizumab

Nežádoucí účinky

Přehled nejčastěji se vyskytujících nežádoucích účinků léčby je uveden v tab. 5. Ve studiích OPERA došlo ke třem úmrtím – jednomu suicidiu ve skupině léčené ocrelizumabem, ve skupině léčené IFN β-1a k jednomu suicidiu a jednomu úmrtí při mechanickému ileu. Ve studii ORATORIO se vyskytla čtyři úmrtí u pacientů léčených ocrelizumabem. Šlo o plicní embolii, pneumonii, karcinom pankreatu a aspirační pneumonii.

Závažné infekce se ve studiích OPERA vyskytovaly u 1,3 % pacientů léčených ocrelizumabem a u 2,9 % pacientů ve skupině léčené IFN β-1a. Ve studii ORATORIO byly přítomny u 6,2 % subjektů léčených ocrelizumabem a u 5,9 % ve skupině s placebem. Herpetické infekce se vykytovaly u 5,9 % pacientů léčených ocrelizumabem proti 3,4 % subjektům léčeným IFN β-1a (studie OPERA) a u 4,7 % subjektů (ORATORIO) ve srovnání s 3,3 % pacienty léčenými placebem. Nevyskytly se žádné oportunní infekce ani případ progresivní multifokální encefalopatie. IRR byly většinou lehčího charakteru (pruritus, vyrážka, urtika, zarudnutí, bolesti hlavy, vertigo, nauzea, tachykardie apod.) Pouze u jedné IRR byl zaznamenán život ohrožující bronchospazmus.

Nejzávažnější nežádoucí reakcí byl výskyt malignit ve větvi léčené ocrelizumabem. Ve studiích OPERA byly zaznamenány 2 invazivní duktální karcinomy prsu, 1 renální karcinom a 1 maligní melanom. Ve studii ORATORIO byly registrovány 4 případy invazivního duktálního karcinomu prsu, 1 endometrální karcinom, 3 bazocelulární karcinomy, 1 anaplastický velkobuněčný lymfom, 1 metastatický karcinom pankreatu a 1 maligní fibrózní histiocytom [58].

Benefit léčby

Ocrelizumab je alternativou léčby u pacientů s vysokou aktivitou RR RS buď jako léčba první volby, nebo léčba eskalační. Jak v klinických, tak MR parametrech ukázal superioritu vůči aktivnímu komparátoru. Je prvním lékem, který prokázal efekt u pacientů s PP RS s oddálením progrese onemocnění. Jeho léčebné schéma je vysoce komfortní a zaručuje dokonalou adherenci. Většina nežádoucích účinků, zejména IRR, je ovlivnitelná preventivními opatřeními (premedikace kortikoidy, antihistaminiky, antipyretiky apod.) Při výběru pacientů k léčbě je nutné respektovat charakter nežádoucích účinků, zvláště pokud se týká rizika malignit. Časné zahájení léčby při nižších hodnotách EDSS vede k větší kumulativní hodnotě s nižšími náklady na léčbu v důsledku pomalejší progrese invalidity, která prodlužuje roky s vyšší kvalitou života [59].

Závěr

Teoretické poznatky o úloze B buněk v patogenezi RS urychlily zavedení tzv. anti-CD20 léčby do klinické praxe. Účinnost ocrelizumabu u PP RS podpořila původní předpoklady, že se na rozvoji onemocnění významně podílejí zánětlivé mechanizmy, které vedou přímo nebo nepřímo k neurodegeneraci a které jsou terapeuticky ovlivnitelné. Další klinická data lze očekávat v dohledné době z extenzí studií a analýzy registrů, ukazující situaci v reálné klinické praxi. Výzkum v této oblasti otevírá nové obzory v nalezení dalších terapeutických možností terapie cílené na B buňky s minimalizací nežádoucích účinků.

Literatura

1. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE et al. Multiple sclerosis. Immunol Rev 2005; 204: 208–231.

2. O'Brien K, Gran B, Rostami A. T-cell based immunotherapy in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Immunotherapy 2010; 2(1): 99–115.

3. Monson NL, Cravens PD, Frohman EM et al. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 2005; 62(2): 258–264.

4. Stüve O, Cepok S, Elias B et al. Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2005; 62(10): 1620–1623.

5. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. Immunol Today 1994; 15(9): 450–454.

6. Kinzel S, Weber MS. B cell-directed therapeutics in multiple sclerosis: rationale and clinical evidence. CNS Drugs 2016; 30(12): 1137–1148.

7. Kabat EA, Freesman DA et al. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. Am J Med Sci 1950; 219(1): 55–64.

8. Boster A, Ankeny DP, Racke MK. The potential role of B cell-targeted therapies in multiple sclerosis. Drugs 2010; 70(18): 2343–2356. doi: 10.2165/11585230-000000000-00000.

9. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(8): 909–914. doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.

10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

11. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60(1): 27–30.

12. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P et al. Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS. Neurology 2002; 58(5): 824–826.

13. Lock C, Hermans G, Pedotti R et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. Nat Med 2002; 8(5): 500–508.

14. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47(6): 707–717.

proLékaře.cz | 7.5.2024

15. Epstein LG, Prineas JW, Raine CS. Attachment of myelin to coated pits on macrophages in experimental allergic encephalomyelitis. J Neurol Sci 1983; 61(3): 341–348.
16. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Ann Neurol 2009; 65(6): 639–649. doi: 10.1002/ana.21641.
17. Flach AC, Litke T, Strauss J et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113(12): 3323–3328. doi: 10.1073/pnas.1519608113.
18. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004; 14(2): 164–174.
19. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68(4): 477–493. doi: 10.1002/ana.22230.
20. Michel L, Touil H, Pikor NB. B cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. Front Immunol 2015; 6: 636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636.
21. Blauth K, Owens GP, Bennett J. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. Front Immunol 2015; 6: 565. doi: 10.3389/fimmu.2015.00565.
22. von Büdingen HC, Kuo TC, Sirota M et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis. J Clin Invest 2012; 122(12): 4533–4543. doi: 10.1172/JCI63842.
23. Bittner S, Ruck T, Wiendl H et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. Ther Adv Neurol Disord 2017; 10(1): 51–66. doi: 10.1177/1756285616666741.
24. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. Semin Immunol 2006; 18: 263–275.
25. Nakayamada S, Tanaka Y. BAFF- and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases. Inflamm Regen 2016; 36: 6. doi: 10.1186/s41232-016-0015-4.
26. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004; 14(2): 164–174.
27. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain 2011; 134(9): 2755–2771. doi: 10.1093/brain/awr182.
28. Kinzel S, Lehmann-Horn K, Torke S et al. Myelin-reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen. Acta Neuropathol 2016; 132(1): 43–58. doi: 10.1007/s00401-016-1559-8.
29. Li R, Rezk A, Miyazaki Y et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med 2015; 7(310): 310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176.
30. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. Nat Rev Immunol 2015; 15(7): 441–451. doi: 10.1038/nri3857.
31. Fillatreau S, Sweenie CH, Mcgeachy MJ et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. Nat Rev Immunol 2002; 3(10): 944–950. doi: 10.1038/ni833.
32. Shen P, Roch T, Lampropoulou V et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. Nature 2014; 507(7492): 366–370. doi: 10.1038/nature12979.
33. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. Ann Neurol 2010; 68(3): 369–383. doi: 10.1002/ana.22081.
34. Brimnes MK, Hansen BE, Nielsen LK et al. Uptake and presentation of myelin basic protein by normal human B cells. PLoS One 2014; 9(11): e113388. doi: 10.1371/journal.pone.0113388.
35. Abulayha A, Bredan A, El Enshasy H et al. Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. Future Oncol 2014; 10(15): 2481–2492. doi: 10.2217/fon.14.146.
36. Roche s. r. o, Evropská agentura pro léčivé přípravky. MabThera: souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z URL: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
37. Gasperi C, Stuve O, Hemmer B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag 2016; 6(1): 37–47. doi: 10.2217/nmt.15.67.
38. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. Autoimmun Rev 2016; 15: 714–718.
39. Cree BA, Lamb S, Morgan K et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 2005; 64(7): 1270–1272. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5.
40. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. Eur J Neurol 2009; 16(2): 246–250. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02399.x.
41. Benedetti L, Briani C, Franciotta D et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(3): 306–308. doi: 10.1136/jnnp.2009.188912.
42. Fasano S, Gordon P, Hajji R et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. Rheumatology (Oxford) 2017; 56(1): 26–36. doi: 10.1093/rheumatology/kew146.
43. Kuye IO, Smith GP. the use of rituximab in the management of refractory dermatomyositis. J Drugs Dermatol 2017; 16(2): 162–166.
44. Kappos L, Li D, Calabresi P et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378(9805): 1779–1787. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8.
45. Klotz L, Wiendl H. Monoclonal antibodies in neuroinflammatory diseases. Expert Opin Biol Ther 2013; 13(6): 831–846. doi: 10.1517/14712598.2013.767329.
46. Sorensen PS, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II study. Neurology 2014; 82(7): 573–581. doi: 10.1212/WNL.0000000000000125.
47. Bar-Or A, Grove R, Austin A et al. The MIRROR study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to investigate the safety and MRI efficacfy of subcutaneous ofatumumab in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (I7-1.007). Neurology 2014; 82 (10 Suppl).
48. Halliley J, Tipton C, Liesveld J et al. Long-lived plasma cells are contained within the CD19(-)Cd38(hi)Cd138(+) subset in human bone marrow. Immunity 2015; 43(1): 132–145. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.016.
49. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Nat Rev Immunol 2006; 6(5): 394–403. doi: 10.1038/nri1838.
50. Boster A, Ankeny D, Racke M. The potential role of B cell-targeted therapies in multiple sclerosis. Drugs 2010; 70(18): 2343–2356. doi: 10.2165/11585230-000000000-00000.
51. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II trial. Lancet Neurol 2014; 13(4): 353–363. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70028-6.
52. Sergott RC, Bennett JL, Rieckmann P et al. ATON: results from a Phase II randomized trial of the B-cell-targeting agent atacicept in patients with optic neuritis. J Neurol Sci 2015; 351(1–2): 174–178. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.019.
53. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(3): 221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
54. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(3): 209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
55. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
56. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58(6): 840–846. doi: 10.1002/ana.20703.
57. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018; 4(1): 205521731870642. doi: 10.1177/2055217318760642.
58. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: a new B-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. Ann Pharmacother 2018; 52(5): 473–483. doi: 10.1177/1060028017747635.
59. Frasco MA, Shih T, Incerti D et al. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β-1a. J Med Econ 2017; 20(10): 1074–1082. doi: 10.1080/13696998.2017.1357564.
60. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Werber MS. Deciphering the role od B cells in multiple sclerosis – towards specific targeting of pathogenic function Int J Mol Sci 2017; 18(10): 144–162.