Tab. 2. *Nomenklatura monoklonálních protilátek*

Předpona	Původní cílová struktura	Původ (typ) protilátky	Přípona
variabilní	Tumor: -tu(m)-	Myší (m**o**use): -o-	-mab
	Imunitní systém: -li(m)-	Ch**i**merická: -xi-	
	Nervový systém: -neu(r)-	H**u**mani**z**ovaná: -zu-	
	Interleukin: -ki(n)-	H**u**mánní: -u-	

Monoklonální protilátky

Velká část HET se řadí mezi tzv. monoklonální protilátky (MoAb). MoAb jsou využívány s velkým úspěchem napříč celým spektrem medicínských oborů. První MoAb byly myšího původu, vysoce imunogenní s rizikem rozvoje anafylaktické reakce, zvláště pak při opakovaném podání. Vzhledem k pokrokům v oblasti genového inženýrství však byly postupně připravovány MoAb s čím dál tím lepším bezpečnostním profilem a nižší imunogenicitou – MoAb chimérické, humanizované a nakonec i plně humánní (Tab. 2) (Bayer, 2019).

MoAb jsou proteiny, je tedy třeba aplikovat je parenterálně. Zpočátku byly dominantně podávány intravenózně. Díky nízké proteolytické aktivitě podkožní tkáně je nicméně možné podávat je i subkutánně a ve světle četných výhod této formy podání začíná být dnes podkožní aplikace trendem nejenom v neurologii. Přináší řadu výhod pro pacienty i zdravotníky – menší invazivitu, větší šetrnost a komfort, lepší adherenci pacientů, úsporu času, nižší náklady na spotřební materiál, uvolnění kapacit zdravotnických zařízení a zejména pak větší schůdnost aplikace i v méně specializovaném ambulantním nebo dokonce domácím prostředí. Nevýhodou je naopak vyšší podíl možných reakcí v místě vpichu (Viola et al., 2018; Hamuro et al., 2017).

První MoAb určená pro pacienty s RS, natalizumab, byla uvedena v roce 2007 a přinesla více než dvojnásobnou efektivitu ve srovnání s tehdy dostupnými DMD (Polman et al., 2006). Naopak jednou z nejnovějších MoAb využívanou v léčbě RS je ofatumumab.

Ofatumumab

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG cílící proti molekule CD20 na povrchu B-lymfocytů. Úloha B-lymfocytů v patogenezi RS byla dlouho podceňována a za hlavní viníky RS byly označovány T-lymfocyty. S postupem času se však začaly objevovat důkazy o důležitosti dalších složek imunitního systému (zejm. B-lymfocytů, mikroglií, astrocytů) a B-lymfocyty začaly být dokonce považovány za klíčové faktory zodpovídající za tkáňové postižení. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v okolí zánětlivých lézí ektopické lymfoidní folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu, interakce s dalšími složkami imunitního systému i produkce autoprotilátek, prozánětlivých cytokinů a solubilních neurotoxických faktorů (Cree, Oksenberg et Hauser, 2022). Nejpřesvědčivějším důkazem o aktivním zapojení těchto multifunkčních buněk do etiopatogeneze RS je pak jednoznačně efektivita léčby založené na depleci B-lymfocytů.

Ofatumumab má ve srovnání s jinými DMD cílícími na molekulu CD20 využívanými v léčbě RS řadu výhod. Na rozdíl od chimérického rituximabu a humanizovaného ocrelizumabu je méně imunogenní. Unikátní je rovněž vazebný epitop ofatumumabu, který se na rozdíl od ostatních antiCD20 DMD váže nejenom na velkou, ale i na malou extracelulární smyčku molekuly CD20 (Teeling et al., 2006). Dalším důležitým poznatkem je distribuce ofatumumabu přes lymfatický systém. Ta zajišťuje vyšší koncentraci v místě rezervoárů autoreaktivních lymfocytů. Rozdílem je i subkutánní podání, jehož výhody byly diskutovány výše. Po iniciačním dávkovacím režimu se ofatumumab podává jednou měsíčně, a to pomocí autoinjektoru v nízkém aplikačním objemu 0,4 ml (řádově nižší ve srovnání s intravenózně podávanými antiCD20 DMD) bez nutnosti premedikace (SPC Kesimpta).

Vysoká účinnost a příznivý bezpečnostní profil ofatumumabu byly prokázány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III. Ve studii ASCLEPIOS I byla roční míra relapsů ve srovnání s teriflunomidem redukována o 50,5 %, ve studii ASCLEPIOS II o 55,5 %. Metaanalýza prokázala i signifikantní snížení rizika dosažení tříměsíční a šestiměsíční konfirmované progrese disability ve srovnání s teriflunomidem o 34,4 %, respektive 32,5 %. Rovněž pacienti léčení ofatumumabem vykazovali ve srovnání s pacienty léčenými teriflunomidem 81,9% (ASCLEPIOS I) a 84,5% (ASCLEPIOS II) redukci v počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí na MR. Výskyt nežádoucích příhod byl u ofatumumabu a teriflunomidu podobný (83,6 % a 84,2 %). U ofatumumabu se jednalo dominantně o reakce v místě vpichu (Hauser et al., 2020). Data z otevřené extenze ALITHIOS pak přinesla další zajímavé poznatky. Potvrdila, že časné nasazení HET ve srovnání s pacienty, u nichž byla zvolena eskalační strategie, zlepšuje více dlouhodobou prognózu (Hauser et al., 2022).

Doporučení a úhradová kritéria se přibližují

V reálné klinické praxi v České republice je kromě indikačních kritérií nutno zohledňovat i kritéria úhradová, ta však bohužel dlouhodobě zaostávají za odbornými doporučeními. Zlom nastává v roce 2022, kdy se úhradová kritéria přibližují k českému doporučenému standardu (Kubala Havrdová et Piťha, 2020) vycházejícímu z doporučení mezinárodních (Montalban et al., 2018). V přítomnosti negativních prognostických markerů je totiž nově možnost léčby pacientů s klinicky definitivní RS pomocí HET již od první ataky. Vedle ocrelizumabu se od 1. 4. 2022 tato možnost otevřela i pro ofatumumab, tedy pro DMD užívané v domácím prostředí.

Ofatumumab je nyní hrazen u pacientů s definitivní RS (dle McDonaldových kritérií z roku 2017) s invaliditou nepřesahující na Kurtzkeho škále (EDSS – Expanded Disability Status Score) skóre 5,5: (1) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého relapsu nebo (2) s aktivní formou choroby (jeden dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo dva dokumentované a léčené relapsy v předchozích dvou letech) a zároveň s významným nálezem na MR (přítomnost T1 gadolinium enhancující léze nebo infratentoriální léze nebo spinální léze).

Individuální přístup

S dostupností celé škály DMD a rozvolněním úhradových kritérií vyvstává logická otázka, jak postupovat u individuálního pacienta. Léčbu je jednoznačně důležité zahájit co nejdříve. Na druhou stranu RS je chronické onemocnění s vyhlídkou celoživotní terapie