

B-SEJT-DEPLETIO A SCLEROSIS MULTIPLEX TERÁPIÁJÁBAN: ÚJ SZEREPLŐ AZ OFATUMUMAB

PUKOLI Dániel¹, VÉCSEI László²

¹Vaszary Kolos Kórház, Neurológiai Osztály, Esztergom

²Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Interdiszciplináris Kiválóság Centrum;
MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0163> | www.elitmed.hu

B-CELL DEPLETION IN THE THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS: OFATUMUMAB IS A NEW PLAYER

Pukoli D, MD; Vécsei L, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2022;75(5–6):163–169.

Az elmúlt évek kutatási eredményei bizonyították, hogy a B-lymphocyták döntő szerepet játszanak a sclerosis multiplex (SM) patogenezisében. A betegség folyamatának jobb megértése a B-sejteket célzó antitest-terápiák kifejlesztését eredményezte, amelyek potenciális gyógyszerek lehetnek mind a relapszusos, mind a progresszív SM formáiban. A B-sejt-depletiós terápiák ezért mindinkább előtérbe kerülnek, és meghatározóak a betegség progressziójának csökkentésében. Az első B-sejt-depletáló, anti-CD20 monoklonális antitest a rituximab volt, amit sclerosis multiplexben is vizsgáltak, és a kedvező eredményeket követően újabb gyógyszerek kerültek kifejlesztésre, hasonló támadásponttal. 2017-ben az FDA, 2018-ban az EMA is engedélyezte egy másik anti-CD20 monoklonális antitest, az ocrelizumab relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM) és primer progresszív sclerosis multiplex (PPSM) terápiájában történő bevezetését. Ez különösen jelentős előrelépés volt a PPSM kezelésében, hiszen ez volt az első gyógyszer, ami bizonyítottan csökkentette a progressziót PPSM-ben. A B-sejt-depletiós terápia új szereplőjeként nemrégiben lépett színre az ofatumumab, ami egy teljesen humán anti-CD20 monoklonális antitest. A gyógyszer alkalmazását 2021 márciusában az EMA is engedélyezte a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM). Összefoglalónkban részletesen bemutatjuk a jelenleg SM-ben alkalmazott anti-CD20 monoklonális antitest-terápiák hatásmechanizmusát és hatékonyságát.

Kulcsszavak: *sclerosis multiplex, anti-CD20 monoklonális antitest, ofatumumab, ocrelizumab, rituximab, B-sejt-depletio*

Research results in recent years have demonstrated that B-lymphocytes play a crucial role in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). The increased understanding of the disease process has resulted in the development of B cell-targeting antibodies as potential drugs for both relapsing and progressive forms of MS. Therefore, B-cell depletion therapies are becoming more prominent and determining in reducing disease progression. The first B-cell depleting anti-CD20 monoclonal antibody was rituximab, which has also been studied in MS and, following favourable results, new drugs have been developed with a similar point of attack. In 2017, the FDA and in 2018, the EMA approved ocrelizumab, another anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of relapsing-remitting (RRMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS). This was a particularly significant advance in the treatment of PPMS, as it was the first medication with a proven effect of reducing progression in PPMS. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, has emerged recently as a new player in B-cell depletion therapy. The drug has also recently been approved by the EMA in March 2021 for use in relapsing forms of MS. In this review, we detail the mechanism of action and efficacy of anti-CD20 therapies currently used in MS.

Keywords: *multiple sclerosis, anti-CD20 monoclonal antibody, ofatumumab, ocrelizumab, rituximab, B-cell depletion*

Levelező szerző (correspondent): Dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Interdiszciplináris Kiválóság Centrum, MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport; 6725 Szeged, Semmelweis út 6.

Fax: (06-62) 545-597, e-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

<https://orcid.org/0000-0001-8037-3672>

Érkezett: 2021. december 16. Elfogadva: 2022. január 25.

A sclerosis multiplex (SM) elsősorban a fiatal korosztály (20–40 év) neurológiai betegsége. Epidemiológiai felmérések Magyarországon megközelítően 9000 beteget feltételeznek. A kórkép patomechanizmusában a neuroinflammációs és a neurodegeneratív molekuláris mechanizmusok egyaránt jelen vannak, így a terápiának – farmakológiai támadáspontok szempontjából – igen széles körűek a lehetőségei. Remélhetőleg a potenciális gyógyszerek köre is tovább bővül a jövőben.

Újabb adatok a sclerosis multiplex patomechanizmusához

Az utóbbi évek kutatási eredményei megerősítették, hogy az SM-ben észlelt hosszú távú rokkantság nagyrészt független a relapszusoktól (progression independent of relapse activity, PIRA), és jól korrelál az MR-felvételen talált agyi atrophival¹. Haider és munkatársai 30 éves periódust átfogó követéses eredményei ugyanis igazolták, hogy a kórkép igen korai fázisában (clinically isolated syndrome, CIS) mért agyi atrophia más faktoroktól függetlenül hosszú távon előre meghatározza a betegség progresszióját és a rokkantság mértékét². Ide kívánczik Cree és munkatársai³ 138 betegen végzett vizsgálatának bemutatása. A páciensek közül 92 relapszáló-remitáló sclerosis multiplexesnek (RRSM) diagnosztizált betegnél „rejtett állapotrosszabbodást” (silent progression, SP) találtak, ami minden bizonnyal az RRSM-ben zajló neurodegeneratív folyamattal lehet összefüggésben. Ezen adatok ismeretében valószínű, hogy a szekunder progresszív sclerosis multiplexben (SPSM) zajló celluláris/molekuláris történések jóval korábban jelen vannak, mint ahogy azt feltételezzük. Felvetődött a betegség megközelítésének olyan szemlélete is, hogy az SM valójában primer progresszív betegség, s a betegek egy részénél relapszusok is jelen vannak⁴. Az elmúlt évek kutatási eredményei bizonyították, hogy a B-lymphocyták döntő szerepet játszanak az SM patogenezisében, ezért a B-sejt-depletiós terápiák mindinkább előtérbe kerülnek, és meghatározóak a betegség progressziójának csökkentésében⁵. Ezek az újabb adatok kritikus fontosságúnak bizonyulnak a klinikai döntéshozatalban, különösen a gyógyszeres kezelésben. A közelmúltban bevezetésre kerültek olyan B-sejt-depletáló farmakonok, amik az SM relapszáló klinikai megjelenéseiben (CIS-ben, RRSM-ben és aktivitással járó SPSM-ben) és a primer progresszív formában (PPSM) egyaránt alkalmazhatók. A következő fejezetben arra keressük a választ, hogy a B-sejteknek – az immunglobulin szintézise mellett – lehet-e „direkt” szerepük az idegszövet károsodásában?

Mi a szerepe a B-sejteknek az idegszövet károsodásában?

A B-sejtekre ható terápiák sikeressége más megvilágításba helyezte az SM patomechanizmusáról alkotott képünket. Már a múlt század 40-es éveiben igazolták, hogy az SM-betegek liquorában növekedett az immunglobulin koncentrációja, így a B-sejtek szerepe az SM patomechanizmusában a neuroimmunológia részletesen vizsgált területe lett. Az oligoclonalis IgG-csíkok a betegek nagy részénél detektálhatók. A B-sejtekből képződő érett plazmasajtek ellenanyagot termelnek, és kiváltják az SM-ben több mint 90–95%-ban előforduló oligoclonalis gammopathiát (OGP)⁵. Antigénspecifikus memória-B-sejtek szintén jelen vannak a betegek központi idegrendszerében, és kimutathatók az SM-es elváltozásokban⁶. Ez, valamint az a tény, hogy az SM-laesiókban antitest- és komplementdepozíciók vannak, továbbá bizonyított az antigén kiváltotta klonális B-sejt-expanszió is a központi idegrendszerben (KIR)⁷, együttesen arra utalnak, hogy a B-sejtek a KIR-i antigénekre specifikus autoantitestek termelésével hozzájárulhatnak az SM patológiájához⁵.

A B-sejtek azonban antitesthatásuktól függetlenül is közrejátszhatnak az idegszövet átmeneti vagy tartós károsodásában. Képesek ugyanis antigént prezentálni a T-sejteknek, és proinflammatorikus [IL-6, IL-12, IL-15, TNF- α , IFN- γ , granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF)], valamint antiinflammatorikus citokineket felszabadítani, melyek regulálják az immunfolyamatokat⁸. SM-betegek perifériás vérében abnormális B-sejt-citokin egyensúlyt figyeltek meg a gyulladáshoz és proinflammatoros citokinek, valamint az antigénprezentációs kapacitás között⁵. Ez az aberráns citokinprofil vélhetően hozzájárul a kóros T-sejt-válaszhoz SM-ben, és a B-sejt-depletiós terápiás hatásának hátterében is ez állhat⁹. Emellett a B-sejtekben gazdag meninxben leírt folliculuszerű struktúrák (follicle-like structure, FLS) alapján valószínű, hogy a betegség progresszív fázisában is komoly szerepük lehet. SM-ben B-sejtekben gazdag FLS-eket mutattak ki az agyhártyában (SPSM-ben gyakoribb volt az előfordulásuk), aminek alapját a subpialis corticalis károsodás képezi^{10–12}. Az ilyen FLS-ek megjelenése a betegség korábbi kezdetével és progresszívebb lefolyásával áll összefüggésben. Az agykérgi neuronvesztés mértéke is arra utal, hogy az ezekből a struktúrákból felszabaduló szolubilis faktoroknak kóros szerepe van az SM progresszív fázisában¹⁰. A KIR-ben a patológias folyamatok kompartmentalizációját is megfigyelték az SM progressziójával kapcsolatban⁸. Lisak és

munkatársai *in vitro* vizsgálata igazolta, hogy a B-sejtek citotoxikus hatást fejtenek ki *in vitro* oligodendroglia-tenyészetben, ami a demyelinisatio egyik faktora lehet¹³. Megemlíthető azonban, hogy a B-sejtekből generált immunglobulinok nem feltétlenül reagálnak az agyszövetben lévő myelinproteinrel¹⁴, ezért az SM-betegek központi idegrendszerében termelődő immunglobulinok patogenitása továbbra is bizonytalan.

A B-sejtek tehát számos mechanizmus révén hozzájárulhatnak az SM patogeneziséhez és az idegszövet károsodásához, beleértve 1. az antitesttermelést, 2. az antigénprezentációt, 3. a T-sejt-válasz modulációját, ideértve 4. az autoproliferatív CD4+ T-sejtek aktiválását és proliferációját a KIR-be, 5. a proinflammatorikus citokin- és kemokintermelést, valamint 6. a patológiás folyamatok kompartmentalizációját. Következésképpen megállapítható, hogy a B-sejteknek fontos szerepük van az SM kialakulásában és progressziójában a különböző antitestfüggő és -független hatások révén⁵.

B-sejteket depletáló farmakonok

Az SM legtöbb terápiája a T-sejtek aktiválását, e sejtek KIR-be való bejutását és a lymphocyták effektor funkcióit célozza, de e terápiák közül sok egyidejűleg a B-sejtekre is hat. A patogenetikai bizonyítékok figyelembevételével a közelmúltban egyre több specifikus B-sejt-ellenes gyógyszer fejlesztettek ki és teszteltek az SM kezelésére, különböző stratégiákat alkalmazva, eltérő eredményekkel.

A B-sejtek számos celluláris markerrel azonosíthatók, ami lehetővé teszi további alcsoportok differenciálását, valamint ezekkel a markerekkel a sejtek az érés és differenciálódás szinte minden stádiumában azonosíthatók. Ilyen celluláris marker a transzmembrán fehérje CD20, ami jelentős mértékben expresszálódik a B-sejtek felszínén, és fontos szerepet játszik azok plazmasejtté való differenciálódásában, valamint az antigénindependens T-sejt-válaszok aktiválásában. A CD20 nem expresszálódik az őssejteken, a pro-B sejteken és a plazmasejteken, de megtalálható a pre-B-sejteken, a naiv B-sejteken és a memóriasejteken is^{15, 16}. A CD20 monoklonális antitestekkel való szelektív megcélzásával az utóbbi években lehetségessé vált a B-sejtek depletálása. Ismert tény, hogy az anti-CD20 monoklonális antitestek komplementmediált lysis (CDC), illetve antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) és apoptózis révén elpusztítják a CD20-t hordozó B-sejteket¹⁵. Megjegyezzük, hagyományosan azt gondolták, hogy a CD20 kizárólag B-sejtes marker.

Korábbi vizsgálatok során azonosították a T-sejtek kis alcsoportjánál is, azonban tisztázatlan, hogy depleciójuk felelős-e az anti-CD20-terápiák bizonyos hatásaiért¹⁷. A CD20 megcélzása monoklonális antitestekkel forradalmi bizonyult a B-sejtes leukaemiák és lymphomák ellen, valamint újabban az olyan autoimmun betegségek ellen is, amelyekben a B-sejtek alapvető szerepet játszanak (ilyen a szisztémás lupus erythematosus és az SM)^{15, 18}.

A közelmúltban átfogó klinikai vizsgálatok bizonyították az anti-CD20 antitestekkel végzett B-sejt-depleciós terápia hatékonyságát mind a relapsussal járó, mind a progresszív SM-ben. A B-sejt-depleciós terápiákkal végzett vizsgálatokat SM-ben azon feltételezés mentén indították, hogy azok a patogén antitestek mennyiségének csökkentésén keresztül fejtik ki hatásukat. Az eredmények azonban azt bizonyítják, hogy farmakológiai hatásuk az antitestszintek jelentős befolyásolása nélkül alakul ki. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az anti-CD20 monoklonális antitestek a B-sejt-depletio következtében kialakuló T-sejt-aktivitás modulációján keresztül csökkentik az SM aktivitását⁵. A kezdeti várakozásokkal ellentétben tehát a B-sejt-depletio fő terápiás mechanizmusa (**1. ábra**) SM-ben valószínűleg nem az autoantitestek csökkentésén, hanem az aberráns citokinprofilú és antigénprezentáló képességű B-sejtek deplecióján alapul, ami az abnormalis autoreaktív T-sejt-válaszok szuppresszióját eredményezi⁵.

Az elmúlt években számos B-sejt-ellenes gyógyszer fejlesztettek ki az SM kezelésére. A jelenleg klinikai gyakorlatban alkalmazott, anti-CD20 monoklonális antitestekkel végzett B-sejt-depleciós terápiák hatásmechanizmusát és hatékonyságát az alábbiakban részletezzük.

RITUXIMAB

A rituximab egy egér-humán kiméra anti-CD20 monoklonális IgG1 antitest, ami a B-sejteket a komplementfüggő citotoxicitás révén depletálja. Ugyanakkor az antitestfüggő sejt mediált citotoxicitás is lényeges eleme a farmakon hatásának¹⁹. Meg kell továbbá említeni, hogy a rituximab apoptózist is képes indukálni a B-sejtekbe történő kalciumion-beáramlás fokozása révén²⁰.

A HERMES vizsgálatban a rituximab egyszeri intravénás adását követően 91%-kal csökkent a kontraszthalthozó laesiók száma (MR-aktivitás)²¹. Egy II/III. fázisú, kettős vak, multicentrikus vizsgálat (OLYMPUS) eredményei nem voltak meggyőzőek PPSM-betegek esetében. A vizsgálat nem érte el az elsődleges végpontját, mivel a rituximabnak nem volt statisztikailag szignifikáns hatása a beteg-



1. ábra. B-sejt-depletio terápiás mechanizmusa SM-ben. Kezeletlen SM-ben a B-sejtek proinflammatorikus citokinek ($IFN\text{-}\gamma$ és az $IL\text{-}17$) termelését facilitálják a T-sejteken keresztül. A kóros T-sejt-válasz alapja a B-sejtek abnormalis citokinegyensúlya. A B-sejt-depletio (középen) csökkent T-sejt-aktivitást okoz. A B-sejt-depletio után újra megjelenő B-sejtek (repopuláció) már csökkent proinflammatorikus ($TNF\text{-}\alpha$, LT , $IL\text{-}6$, $GM\text{-}CSF$) és fokozott gyulladáscsökkentő citokinprofíllal ($IL\text{-}10$) rendelkeznek, ami a T-sejt-aktivitást szuppresszióját eredményezi (5)

$TNF\text{-}\alpha$: tumornekrózis-faktor-alfa, LT : lymphotoxin, IL : interleukin, $GM\text{-}CSF$: granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor, $IFN\text{-}\gamma$: interferon-gamma

ség progressziójának lassításában. Az alcsoportelemzés azonban azt mutatta, hogy a fiatalabb (<51 éves) és az MR-en gadolíniumhalmozást mutató laesiókkal rendelkező betegek számára előnyös volt a rituximabkezelés²². Vizsgálták még a rituximab intrathecalis adását SPSM-betegeknél, mivel egyre több bizonyíték látott napvilágot, hogy a KIR-en belüli B-sejtek aktivitása összefügg a betegség progressziójával. A RIVITaLISE vizsgálatot – amelyben a rituximab egyidejű intravénás és intrathecalis adagolását vizsgálták – azonban idő előtt befejezték. Az előre meghatározott, különböző biomarkereket [köztük a szérumban neurofilamentum könnyűláncfehérje (sNfL)] vizsgáló időközi elemzés nem bizonyította a hatékonyságot. A tanulmány szerint a rituximab intrathecalis adása a liquorban lévő B-sejtek deplecióját eredményezte, azonban a hatás átmeneti volt, és a KIR-ben lévő B-sejtek nem depletálódtak hatékonyan⁵. Noha a rituximab jelenleg nem engedélyezett az SM kezelésében, „off-label” terápiaként jó néhány európai országban alkalmazzák.

OCRELIZUMAB

Az ocrelizumab humanizált anti-CD20 IgG1 monoklonális antitest. SM-ben kifejtett terápiás hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, de feltételezhetően szerepet játszik benne az immunmoduláció a CD20-expresszáló B-sejtek számának és funkciójának csökkentésén keresztül. A B-sejt-depletiót a sejtfelszínhez történő kötődést követően nagyrészt antitestfüggő celluláris phagocytosis (ADCP) révén idézi elő¹⁹, de antitestfüggő celluláris citoto-

xicítás, komplementfüggő citotoxicitás és apoptózis útján is szelektíven depletálja a CD20-expresszáló B-sejteket⁸. A rituximabhoz képest nagyobb ellenanyag-mediált és sejtmediált hatással, valamint csökkent komplementfüggő citotoxikus hatással bír. A humanizált ellenanyag kevésbé immunogén, így kedvezőbb haszon-kockázat profíllal rendelkezhet, mint a rituximab⁸. Az ocrelizumab mind a relapszáló, mind a primer progresszív kórfarmában hatásosnak bizonyult. Kiemelendő, hogy az OPERA I/II (randomizált, multicentrikus, kettős vak és kettős placebo) klinikai vizsgálatban az ocrelizumab az interferon- $\beta\text{-}1a$ -val összehasonlítva jelentősen csökkentette (OPERA I: 46%, OPERA II: 47%) az éves relapszusrátát, valamint szignifikánsan csökkent az MR-aktivitást is²³. A betegek mintegy 50%-a teljesítette a NEDA-3 kritériumait. PPSM-betegeknél az ORATORIO vizsgálatban az ocrelizumab csökkentette az EDSS-ben (Expanded Disability Status Scale, kiterjesztett rokkantsági állapot skála) mért progressziót és az új vagy növekvő T2-laesiók számát is²⁴. A fenti adatok alapján az FDA 2017 márciusában, míg az EMA 2018. januárban engedélyezte a gyógyszer bevezetését az SM-terápiában.

OFATUMUMAB

Az ofatumumab egy teljesen humanizált anti-CD20 IgG1 monoklonális antitest. Pontos hatásmechanizmusa az SM kezelésében nem teljesen tisztázott. A pre-B- és az érett B-lymphocyták CD20 antigénjéhez kötődve antitestdependens sejt mediálta cito-

1. táblázat. *Ofatumumab: a randomizált klinikai vizsgálatok jellemzői, kimenetele*

Szerző	Részvevők	A vizsgálat felépítése	Klinikai végpont, eredmények	MR-végpont, eredmények
Sorensen és munkatársai, 2014 ²⁵	38 RRSB-beteg	48 hetes, II. fázisú, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat	Csökkent relapszus-előfordulás placebóval szemben (19% vs. 25%)	Új és megnagyobbodott T1 és T2 gadolínium-halmozó agyi laesiók száma csökkent
Bar-Or és munkatársai, 2014 ²⁶	231 RRSB-beteg	48 hetes, II. fázisú, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat (MIRROR)	Nincs	Dózisfüggő csökkenés a gadolíniumhalmozó laesiók számában
Hauser és munkatársai, 2020 ²⁷	1882 RRSB-beteg	III. fázisú, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat (ASCLEPIOS I & II). Aktív komparátor a teriflunomid.	Csökkentette az éves relapszusrátát (egyikben 50,5%-kal, a másikban 58,5%-kal), valamint a 3 hónapos igazolt funkcióromláshoz vezető progressziót (confirmed disability progression, CDP) 34,4%-kal mérsékelte, míg a 6 hónapos CDP kockázatát 32,5%-kal csökkentette a teriflunomiddal összehasonlítva.	Erőteljes csökkenés a T1 és T2 gadolínium-halmozó laesiók számában

RRSB: relapszáló-remittáló sclerosis multilplex

toxicitást és komplementmediált lysis eredményez, aminek hatására a gyógyszer alkalmazásának első két hetét követően a betegek 95%-ánál a B-sejtek száma a normál alsó határérték alá csökkent. A sejtlisis mechanizmusa hasonló az ocrelizumabéhoz, habár az ofatumumab több CDC-t okoz, mint ADCC-t¹⁶.

Az ofatumumab SM-kezelésben betöltött szerepét több vizsgálatban is értékelték (**1. táblázat**). Egy kis méretű, II. fázisú, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban 38 RRSB-beteg kapott intravénás ofatumumabot vagy placebo két-hetes időközönként. Egy 26 betegből álló csoport kéthetente 100, 300 és 700 mg ofatumumabot kapott, míg a fennmaradó 12 beteg placebokezelésben részesült. 24 hét elteltével felcserélték a két kezelési kart, és az addig placebo kapó résztvevők ofatumumabot kaptak. 24 hetes ofatumumabkezelés után az MR-en látható új T1 és T2 gadolíniumhalmozó agyi laesiók aktivitásának 99%-os csökkenéséről számoltak be. A teljes szérum-IgG tekintetében nem volt csökkenés megfigyelhető, az ofatumumabot a betegek jól tolerálták²⁵.

Egy másik, II. fázisú, 48 hetes, kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált és a gyártó által szponzorált, MIRROR elnevezésű vizsgálatot végeztek a subcutan ofatumumab vizsgálatára placebohoz képest, 231 RRSB-beteg körében²⁶. A vizsgálatban

az ofatumumab szignifikánsan csökkentette az új gadolíniumhalmozó agyi laesiók számát.

Ezt követően két III. fázisú vizsgálat során is értékelték az ofatumumab hatásosságát és biztonságosságát, összehasonlítva a teriflunomid aktív komparátor készítménnyel SM-ben²⁷. Az ASCLEPIOS I és II randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatokba összesen több mint 1800 RSB-beteget vontak be. Az elsődleges végpont mindkét esetben az éves relapszusráta volt 2,5 év időtartamot figyelembe véve. A másodlagos végpontok között az EDSS-skálán 3 és 6 hónap alatt bekövetkező javulás, illetve romlás, az MR-vizsgálatok során észlelhető új vagy növekvő számú kontraszthalmozó T1- és T2-laesiók száma, valamint az sNfL koncentrációja szerepelt. Mindkét vizsgálatban ugyanaz az eredmény született: az ofatumumab a teriflunomidhoz képest szignifikánsan csökkentette az éves relapszusrátát (egyikben 50,5%-kal, a másikban 58,5%-kal). Az ofatumumab végzett kezelése a gadolíniumhalmozó T1 agyi laesiók számának erőteljes (95,9%-kal) csökkenésével és az új vagy növekvő T2-laesiók arányának jelentős (83,5%-kal) csökkenésével járt az MR-en. Az ofatumumab a teriflunomiddal összehasonlítva a 3 hónapos igazolt funkcióromláshoz vezető progressziót (confirmed disability worsening, CDW) 34,4%-kal mérsékelte, míg a 6 hónapos CDW kockázatát 32,5%-kal csökkentette.

kontentte. Megemlítendő továbbá, hogy az ofatumumabmal kezelt betegeknek az sNfL szintje a 3. hónaptól kezdődően jelentősen csökkent a teriflunomiddal kezelt betegekhez képest.²⁷ Az ofatumumab növelte a NEDA-3 elérésének valószínűségét, és a teriflunomiddal szemben jobb hatékonyságot mutatott az RSM-betegeknek. A kezelés első évében 10 betegből majdnem 5, míg a kezelés második évében 10 betegből közel 9 elérte a NEDA-3 értéket²⁸.

Az ofatumumab alkalmazását az FDA 2020 augusztusában, az EMA 2021 márciusában engedélyezte az SM relapszáló formáinak kezelésében. A gyógyszer figyelemreméltó előnye, hogy a világ első olyan B-sejt-depletiós terápiája, amit az SM-betegek önmaguknak adagolhatnak. Az ofatumumab további előnye, hogy négyhetente egyszer kell alkalmazni, és subcutan adagolható a beteg vagy a gondozó által egy automata injekciós toll segítségével, ami lényegesen kisebb terhet ró az ellátó személyzetre. Megemlítendő továbbá, hogy az alkalmazási előírás alapján a születést követő néhány nap múlva az ofatumumab szoptatás közben is alkalmazható, amennyiben azt a kezelőorvos szükségesnek tartja.

Mit igazol a hálózati metaanalízis az ofatumumab terápiás indikációjával kapcsolatban?

Felmerül a kérdés, hogy hol helyezkedik el az ofatumumab az SM terápiájában a jelenleg alkalmazható gyógyszerek között? Az ECTRIMS-EAN 2018-ban közzétett közös iránymutatása az RRSM-ben az alábbi farmakonok alkalmazását javasolja (ABC-sorrendben): alemtuzumab, cladribine, daclizumab (biztonságossági megfontolásból kivonták), dimetil-fumarát, fingolimod, glatiramer-acetát, IFN- β -1a, IFN- β -1b, natalizumab, ocrelizumab, peginterferon- β -1a és teriflunomid²⁹.

Az egyes farmakonok között összehasonlító klinikai vizsgálatok korlátozottan történtek, ezért

hálózati metaanalízis módszerrel vizsgálták az ofatumumab helyét az SM terápiás gyógyszerpalettáján. Az analízis azt igazolta, hogy a subcutan alkalmazott ofatumumab valószínűleg hasonló hatékonyságú, mint például az alemtuzumab, a natalizumab vagy az ocrelizumab. Megemlítendő, hogy a többi farmakkal összehasonlítva az ofatumumab egyes esetekben a relapszusráta csökkenésében és a rokkantság progressziójának lassításában hatásosabbnak bizonyult vagy hatása statisztikailag nem különbözött³⁰.

Záró gondolatok

Az SM területén tapasztalt töretlen kutatási lelkesedésnek köszönhetően egyre több ismeret áll rendelkezésünkre a betegség patomechanizmusáról, amiből a gyógyszerfejlesztés is nagyban profitál. Bár a B-sejtek szerepe az SM patogenezisében egyértelmű, még mindig sok a megválaszolatlan kérdés. Nem teljesen tisztázott, hogy milyen tényezők játszanak szerepet a KIR-be való bejutásukban, milyen mechanizmusok révén jutnak át a vér-agy gáton, valamint milyen szerepük van a betegség progressziójában.

E megválaszolatlan kérdések ellenére a B-sejtek depletióját célzó terápiák sikere és a közelmúltbeli klinikai vizsgálatok eredményei segítettek és megerősítették az SM patofiziológiájának modern megértését, ami szerint az SM mind a T-, mind a B-sejtek betegsége.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján egyre bizonyosabb, hogy – a korábbi paradigmákkal ellentétben – az eszkalációs kezelés helyett a nagy hatásosságú gyógyszerek korai bevezetése mindinkább teret hódít az aktív relapszáló SM-betegeknek. A B-sejt-depletiós terápiákat a betegség kezdetén alkalmazva kiváló eredmények érhetők el a kór hosszú távú lefolyásában, és akár éveken át tartó, betegségaktivitástól mentes időszakról is beszélhetünk.

IRODALOM

1. *Vécsei L.* Controversies in neurology: Diagnosis, follow up and therapy of multiple sclerosis with pathomechanismal approach. *Ideggyogy Sz* 2021;74(7-8):249-55. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0249>
2. *Haider L, Chung K, Birch G, Eshaghi A, Mangesius S, Prados F, et al.* Linear brain atrophy measures in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a 30-year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2021;92(8):839-46. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325421>
3. *Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al.* Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2019;85(5):653-66. <https://doi.org/10.1002/ana.25463>
4. *Scalfari A.* MS can be considered a primary progressive disease in all cases, but some patients have superimposed relapses - Yes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2021;27(7):1002-4. <https://doi.org/10.1177/13524585211001789>

5. Miyazaki Y, Niino M. B-cell depletion therapy for multiple sclerosis. *Immunological Medicine* 2021;1-9. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1952543>
6. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine* 2017;16:41-50. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.042>
7. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2013;84(8):909-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>
8. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2018;11:1756286418773025. <https://doi.org/10.1177/1756286418773025>
9. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Annals of Neurology* 2010;67(4):452-61. <https://doi.org/10.1002/ana.21939>
10. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain: a Journal of Neurology* 2011;134(Pt 9):2755-71. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>
11. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain: a Journal of Neurology* 2007;130(Pt 4):1089-104. <https://doi.org/10.1093/brain/awm038>
12. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathology* 2004;14(2):164-74. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x>
13. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, Barger JL, Ragheb S, Fan B, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *Journal of Neuroimmunology* 2012;246(1-2):85-95. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.02.015>
14. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Annals of Neurology* 2009;65(6):639-49. <https://doi.org/10.1002/ana.21641>
15. Blinkenberg M, Soelberg Sørensen P. Monoclonal antibodies for relapsing multiple sclerosis: A review of recently marketed and late-stage agents. *CNS drugs* 2017;31(5):357-71. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0414-3>
16. Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: Spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sciences* 2020;10(10). <https://doi.org/10.3390/brainsci10100758>
17. Gingele S, Jacobus TL, Konen FF, Hümmert MW, Sühs KW, Schwenkenbecher P, et al. Ocrelizumab depletes CD20⁺ T cells in multiple sclerosis patients. *Cells* 2018;8(1). <https://doi.org/10.3390/cells8010012>
18. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54(11):3612-22. <https://doi.org/10.1002/art.22211>
19. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs* 2013;5(1):22-33. <https://doi.org/10.4161/mabs.22771>
20. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nature reviews Drug Discovery* 2006;5(7):564-76. <https://doi.org/10.1038/nrd2085>
21. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(7):676-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706383>
22. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology* 2009;66(4):460-71. <https://doi.org/10.1002/ana.21867>
23. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2016;376(3):221-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
24. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(3):209-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
25. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82(7):573-81. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000125>
26. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 2018;90(20):e1805-e14. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005516>
27. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2020;383(6):546-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>
28. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from the ASCLEPIOS I and II Trials. *International Journal of MS Care* 2020;22(S2):85-6.
29. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2018;24(2):96-120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
30. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2020;9(18):1255-74. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0122>