

Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy?

MUDr. Dominika Šťastná¹, MUDr. Ingrid Menkyová^{1,2}, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické onemocnění centrálního nervového systému, v jehož patogenezi hraje již od počátku roli jak autoimunitní zánět, tak neurodegenerace. Terapeutické možnosti RS se v posledních letech významně posunuly. V popředí zájmu je v současnosti časně nasazení vysoce účinných léků již po první atace, což nově v České republice u monoklonálních protilátek cílících na molekulu CD20 umožňují i úhradová kritéria. Ofatumumab je navíc možno aplikovat i v domácím prostředí, a to subkutánně jednou měsíčně. I ve světle těchto příznivých vyhlídek však nesmíme zapomínat na nutnost komplexního individuálního přístupu včetně nefarmakologických intervencí, zejména ovlivnění faktorů životního stylu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, vysoce účinná terapie, chorobu modifikující léky, ofatumumab, úhradová kritéria, etiopatogeneze, monoklonální protilátky.

High efficacy treatment since the first attack – an important step in the treatment of multiple sclerosis?

Multiple sclerosis (MS) is a serious chronic disease of the central nervous system, in whose pathogenesis both autoimmune inflammation and neurodegeneration play a role from the beginning. Therapeutic options for MS have expanded significantly in recent years. Early initiation of high efficacy treatment after the first attack is now at the forefront of interest, as reimbursement criteria now allow it for monoclonal antibodies targeting the CD20 molecule in the Czech Republic. Ofatumumab can also be administered at home, subcutaneously once a month. However, even in light of these favourable prospects, we must not forget the need for a comprehensive individual approach, including non-pharmacological interventions, especially influencing lifestyle factors.

Key words: multiple sclerosis, high efficacy therapy, disease-modifying drugs, ofatumumab, reimbursement criteria, etiopathogenesis, monoclonal antibodies.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Díky pokrokům v poznání etiopatogeneze a novým terapeutickým možnostem však dnes lze u většiny nově diagnostikovaných pacientů významně zmírnit průběh nemoci a omezit či oddálit invaliditu. Jaké strategie respektují nejnovější poznatky, jaké léčebné možnosti máme v současnosti v České republice a jak zvolit správný postup u konkrétního pacienta?

Etiopatogeneze a fenotypy

Nejznámější klasifikace RS pochází z roku 1996. Rozděluje onemocnění na čtyři základní fenotypy – relapsremitentní, sekundárně progresivní, primárně progresivní a progresivně relabující (Lublin et Reingold, 1996). Toto dělení se nicméně ve světle nejnovějších poznatků o patogenezi stává do značné míry arteficiální. Nejnovější klasifikace z roku 2013 změnu chápání RS částečně zohledňuje a rozděluje fenotypy RS na relabující a progresivní a oba pak na aktivní nebo neaktivní (dle

magnetické rezonance (MR) či přítomnosti relapsů) (Lublin et al., 2014). Respektuje tedy přítomnost jak zánětlivé aktivity, tak neurodegenerativních procesů u všech pacientů již od počátku nemoci a zároveň zohledňuje účinek v současnosti dostupných chorobu modifikujících léků (DMD – disease-modifying drugs) cílících dominantně na zánětlivý proces. Ani toto dělení však plně nezohledňuje všechny patologické procesy určující svým kvantitativním rozdílem finální klinický fenotyp – tedy (1) akutní zánětlivou aktivitu, (2) chronický



MUDr. Dominika Šťastná
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
dominika.stastna@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(1):40-44
Článek přijat redakcí: 2. 10. 2022
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2022

„doutnající“ zánět, (3) demyelinizaci bílé i šedé hmoty, (4) axonální degeneraci, (5) ztrátu nervových buněk a (6) remyelinizaci (Obr. 1) (Pitt et al., 2022).

Akutní zánět zprostředkovaný T- i B-lymfocyty a monocyty migrujícími do CNS z periferie je dominantní zejména v raných fázích onemocnění, kdy je hematoencefalická bariéra (HEB) ještě otevřená. Na MR se tato aktivita projevuje vznikem nových hyperintenzních lézí, které několik týdnů vychytávají gadolinium. V pozdějších letech především u progresivní RS se HEB zavírá, to však neznamená, že zánět vymizel. Narůstá ale podíl chronické parenchymatózní a intersticiální zánětlivé aktivity manifestující se difúzní aktivací mikroglie na okrajích již existujících ložisek. Na MR nacházíme odpovídající chronické aktivní (doutnající/pomalou expandující) léze (Pitt et al., 2022; Giovannoni et al., 2022). Tato chronická zánětlivá aktiva je daleko hůře dosažitelná pro naše léčebné možnosti.

Cílem zánětu jsou primárně myelinové obaly nervových vláken, a to jak v bílé hmotě, tak ve hmotě šedé. Při demyelinizaci dochází k rozvoji akutní neurologické symptomatologie, podkladem trvalého poškození i progresu nezávislé na relapsech je ale ztráta neuronů a nervových vláken. Je přítomna vedle zánětlivé složky již od počátku nemoci a postupně začíná dominovat. Připisuje se zánětu s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidativnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým lymfoidním folikulům tvořeným B-lymfocyty i věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (Macaron et Ontaneda, 2019). Tuto složku bohužel v současnosti napřímo ovlivnit nedokážeme. Ke zpomalení progresu dochází pouze prostřednictvím působení na zánětlivou aktivitu.

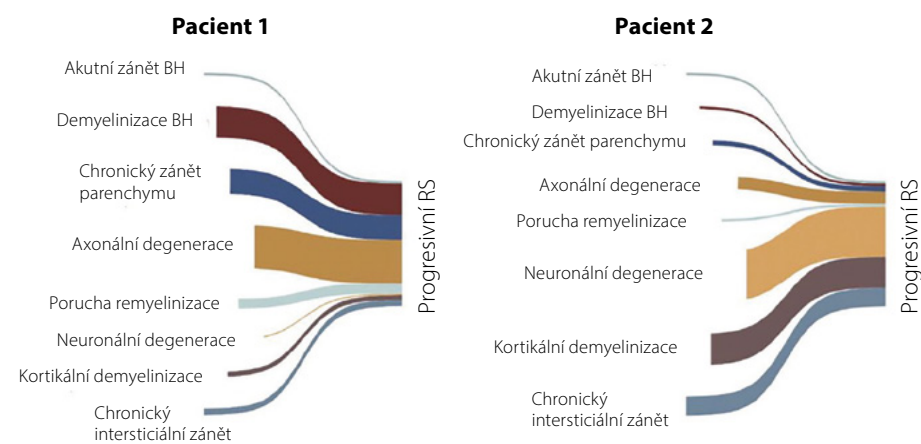
Zapomínat nesmíme ani na druhou stranu mince, tedy opravné procesy, konkrétně remyelinizaci. Ta je však bohužel významná jen u minority (20 %) pacientů. Nejintenzivnější je v počátcích nemoci (Patrikios et al., 2006), pozorována nicméně může být ve všech stádiích RS (Chang et al., 2012). Nejrozsáhlejší bývá u kortikálních lézí, méně se objevuje periventrikulárně a subkortikálně a prakticky ji nenalzáme v mozečku (Goldschmidt et al., 2009).

Léčebná paleta se rozšiřuje

Začátky účinné léčby RS lze datovat do 60. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kortikoidy vedou k rychlejší úpravě stavu při akutních atakách. K přijetí konceptu dlouhodobé imunomodulační léčby však bylo zapotřebí ještě dalších 30 let. Zlom nastal v roce 1993, kde se na trh se dostal první DMD – interferon beta. Od té doby se léčebná paleta stále rozšiřuje. V současnosti máme k dispozici více než desítku DMD s různými mechanismy účinku (Tab. 1, Obr. 2).

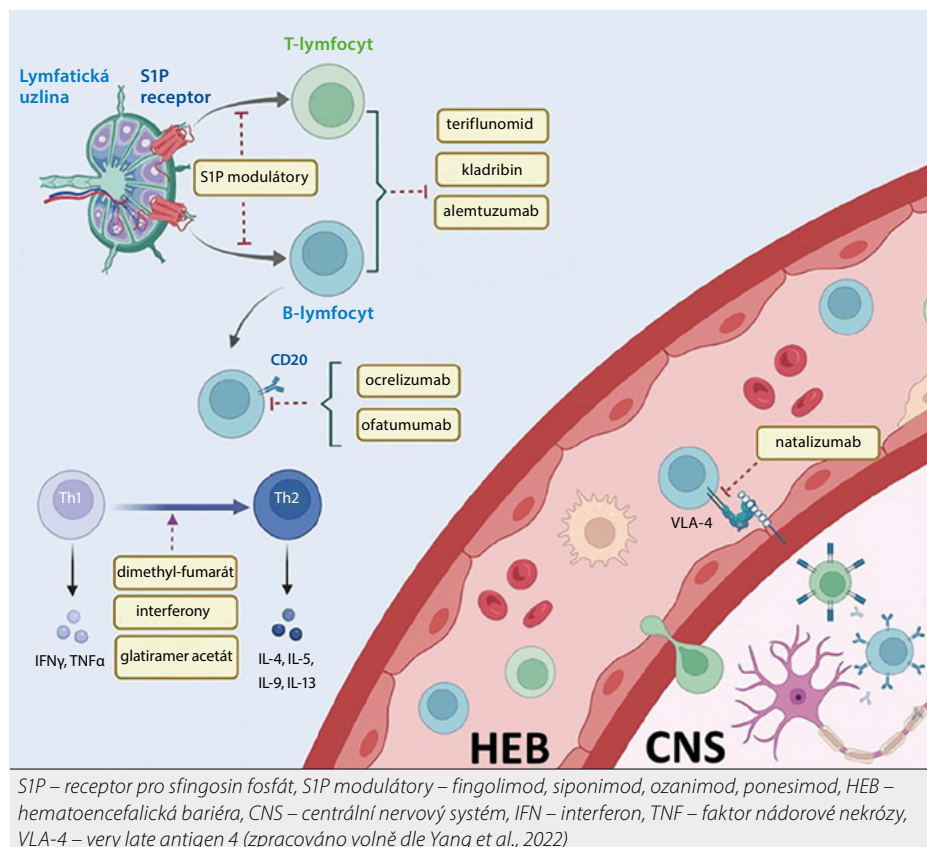
DMD můžeme rozdělit na základě jejich účinnosti doložené v klinických studiích na léky základní (platform) a léky vysoce účinné (HET – high efficacy treatment). Je však třeba mít vždy na paměti, že je toto dělení do určité míry umělé. Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku může konkrétnímu pacientovi posloužit lék zařazený do základní terapie lépe než lék označený jako HET. Jednoznačně však platí, že čím dříve je léčba zahájena, tím větší je její efekt a tím menší je míra postižení v čase (Cerqueira et al., 2018; Kavaliunas et al., 2017).

Obr. 1. Odlišný podíl patologických procesů u pacientů se stejnými klinickými fenotypy



BH – bílá hmota, RS – roztroušená skleróza (zpracováno volně dle Pitt et al., 2022)

Obr. 2. Mechanismus účinku chorobu modifikujících léků



Tab. 1. Chorobu modifikující léky schválené pro léčbu roztroušené sklerózy v České republice

Účinná látka (název přípravku)	Mechanismus účinku	Frekvence a způsob podání	Typické nežádoucí účinky	Kategorie/ účinnost
Interferon beta 1a (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44) Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia)	Potlačuje expresi prozánětlivých a podporuje expresi protizánětlivých cytokinů, inhibuje proliferaci a snižuje vstup zánětlivých buněk do CNS	1x týdně i. m. 1x á 2 týdny s. c. 3x týdně s. c. Obden s. c.	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce	Základní
Glatiramer acetát (Copaxone)	Působí přesmyk od prozánětlivých k regulačním T-lymfocytům, inhibuje APC kompetici s myelinovým antigenem	1x denně s. c. 3x týdně s. c. (dle dávky)	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce	Základní
Teriflunomid (Aubagio)	Redukuje proliferaci aktivovaných T- a B-lymfocytů blokováním mitochondriálního dýchání prostřednictvím inhibice dihydroorotát dehydrogenázy	1x denně p. o.	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie	Základní
Dimethyl-fumarát (Tecfidera)	Posiluje antioxidační schopnost buněk stimulací transkripčního faktoru Nrf2, indukuje tvorbu protizánětlivých cytokinů IL-4 a IL-10 a snižuje hladinu TNF alfa	2x denně p. o.	Zarudnutí kůže, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie	Základní
Natalizumab (Tysabri)	Zamezuje pronikání autoreaktivních T-lymfocytů přes HEB	1x měsíčně i. v. nebo s. c.	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	HET
Alemtuzumab (Lemtrada)	Protilátka proti CD52, působí panlymfocytární depleci	1. rok 1x denně i. v. 5 dní, 2. rok 1x denně 3 dny	Infuzní reakce, herpetické infekce, autoimunitní komplikace	HET
Ocrelizumab (Ocrevus)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plazmatických buněk	Nejprve 2x i. v. s odstupem 14 dní, následně 1x i. v. každých 6 měsíců	Infuzní reakce, infekce, malignity??	HET
Ofatumumab (Kesimpta)	Protilátka proti CD20, působí selektivní depleci B-buněk s výjimkou hematopoetických kmenových buněk a plazmatických buněk	Po úvodní titraci 1x měsíčně s. c.	Infuzní reakce, infekce, malignity??	HET
Kladribin (Mavenclad)	Působením na syntézu a opravné mechanismy DNA působí buněčnou smrt	1x p. o. 5 dní v 1. a 2. měsíci, cyklus se opakuje za 12 měsíců	Lymfopenie, malignity??	HET
Fingolimod (Gilenya)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1, 3, 4 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Siponimod (Mayzent)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Ozanimod (Zeposia)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1 a 5) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET
Ponesimod (Ponvory)	Blokací receptoru pro sfingosin fosfát (podtyp 1) zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do CNS	1x denně p. o.	Bradykardie až AV blok, makulární edém, lymfopenie, hepatopatie	HET

CNS – centrální nervový systém, i. m. – intramuskulárně, s. c. – subkutánně, APC – antigen prezentující buňky, p. o. – perorálně, Nrf2 – jaderný faktor 2 odvozený od erytroidů, IL – interleukin, TNF – faktor nádorové nekrózy, HEB – hematoencefalická bariéra, i. v. – intravenózně, HET – vysoce účinné léky, MoAb – monoklonální protilátka, DNA – deoxyribonukleová kyselina, AV – atriioventrikulární (zpracováno volně dle Attfield et al., 2022)

Dalším samostatným tématem je celkový přístup k podávání DMD. Obecně jsou nasazovány v rámci dvou základních terapeutických strategií. U tzv. eskalační strategie jsou zpočátku nasazovány základní DMD s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl-fumarát)

a teprve při nedostatečné účinnosti je léčba eskalována na HET. Druhou variantou je časná intenzivní strategie s nasazením HET (S1P modulátory, DMD cílící na molekulu CD20, natalizumab, alemtuzumab, kladribin) již od počátku RS. Data z klinických studií i z reálné klinické praxe stále více ukazují, že použití vysoce

účinné protizánětlivé terapie hned v úvodu přináší lepší klinický benefit (Spelman et al., 2021; Buron et al., 2020; Harding et al., 2019; He et al., 2020; Uher et al., 2021). Je ale třeba mít na paměti i horší bezpečnostní profil HET ve srovnání s DMD základními (Luna et al., 2020).

Tab. 2. Nomenklatura monoklonálních protilátek

Předpona	Původní cílová struktura	Původ (typ) protilátky	Přípona
variabilní	Tumor: -tu(m)-	Myší (mouse): -o-	-mab
	Imunitní systém: -li(m)-	Chimerická: -xi-	
	Nervový systém: -neu(r)-	Humanizovaná: -zu-	
	Interleukin: -ki(n)-	Humánní: -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 tkáň 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 poškození. 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 autoproti látek, prozánětlivých cytokinů a solubilních neurotoxických faktorů (Cree, Oksenberg et al. Hauser, 2022). Nejperspektivnějším 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, dvojité 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 progresy 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) redukcí 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 al. Piřha, 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 známky 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

a v první řadě je tak třeba diagnózu nestanovit ukvapeně a pacienta pečlivě vyšetřit. Dostupnost HET již po první atace je zásadní změnou umožňující zamezit nevratnému poškození CNS v době, kdy je efektivita terapie nejvyšší. U minority pacientů s mírnou formou nemoci však není důvod podstupovat vyšší bezpečnostní riziko plynoucí z podávání HET a vhodnou volbou je terapie eskalační. Soustředit bychom se tedy měli vedle diagnostiky i na stanovení prognostických markerů. Dalším důležitým faktorem je přítomnost komorbidit a samozřejmě i informace o plánování gravidity. V neposlední řadě nesmíme zapomínat na preference pacienta, který musí být součástí rozhodovacího procesu. To je ještě potvrzeno skutečností, že léčba je většinou zahájena v době, kdy pacient subjektivně nepocituje větší zdravotní problémy.

Ihned po stanovení diagnózy a zejména pak po zahájení léčby je třeba začít i s pečli-

vou monitorací s ohledem na aktivitu nemoci i bezpečnost terapie. Kromě pravidelných laboratorních odběrů a vyhodnocení EDSS je optimální zařadit do sledování i další klinické testy doplňující nedostatky této škály (minimálně Symbol Digit Modalities Test hodnotící kognici, Nine-Hole Peg Test hodnotící jemnou motoriku a Timed 25 Foot Walk Test vyhodnocující rychlost chůze) (Goldman et al., 2019). Důležitá je i pravidelná monitorace pomocí MR, která umožní odhalit také subklinickou aktivitu nemoci.

Jak vidno, volba léčivého přípravku a celkové vedení terapie je ovlivněno řadou proměnných. Patří proto do rukou zkušeného neurologa s dobrou znalostí mechanismu účinku, farmakokinetiky a farmakodynamiky i nežádoucích účinků jednotlivých DMD i dalších, symptomatických, případně nefarmakologických terapeutických přístupů (rehabilitace, faktory životního stylu, ergoterapie, psychoterapie apod.).

Závěr

I přes stále se rozšiřující terapeutické možnosti RS ovlivňují aktuálně dostupné DMD dominantně zánětlivou složku a neuroprotektivní a neuroreparační léčba zůstávají nedosaženým ideálem. Časné potlačení zánětu je tak naší hlavní léčebnou strategií a i z tohoto důvodu je změna českých úhradových kritérií umožňující zahájení léčby vysoce účinnými léky hned po první atace důležitým posunem v boji proti nevratnému poškození CNS. Ofatumumab navíc představuje vítanou variantu léčby s možností jednoduché aplikace léku v domácím prostředí. I ve světle těchto příznivých vyhlídek však nesmíme zapomínat na nutnost komplexního přístupu včetně nefarmakologických intervencí, zejména ovlivnění faktorů životního stylu.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Neuroscience.

LITERATURA

1. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2022. Published online May 4, 2022;1-17. doi:10.1038/s41577-022-00718-z.
2. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(5). doi:10.1016/J.SONCN.2019.08.006
3. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):E1041-E1051. doi:10.1212/WNL.00000000000010135.
4. Cerqueira JJ, Compston DAS, Gheraldes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):844-850. doi:10.1136/JNNP-2017-317509.
5. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):211-214. doi:10.1016/S1474-4422(22)00040-0.
6. Giovannoni G, Popescu V, Wuferl J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS.“ *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15. doi:10.1177/17562864211066751.
7. Goldman MD, Larocca NG, Rudick RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology*. 2019;93(21):e1921-e1931. doi:10.1212/WNL.00000000000008519.
8. Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology*. 2009;72(22):1914-1921. doi:10.1212/WNL.0B013E3181A8260A.
9. Hamuro L, Kijanka G, Kinderman F, et al. Perspectives on Subcutaneous Route of Administration as an Immunogenicity Risk Factor for Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci*. 2017;106(10):2946-2954. doi:10.1016/J.XPHS.2017.05.030.
10. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541. doi:10.1001/JAMANEUROL.2018.4905.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab

- versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMOA1917246.
12. Hauser SL, Fox E, Aungst A, et al. Long-term Efficacy of Ofatumumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. P5.004. AAN. Published 2022.
13. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
14. Chang A, Staugaitis SM, Dutta R, et al. Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(6):918-926. doi:10.1002/ANA.23693.
15. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(9):1233-1240. doi:10.1177/1352458516675039.
16. Kubala Havrdová E, Piňha J. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. Published online 2020. Accessed September 28, 2022. https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2_0_final_pub_web-2.pdf.
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
18. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/WNL.46.4.907.
19. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-191. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.3365.
20. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(3). doi:10.3390/BIMEDICINES7030056.
21. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/

- EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120. doi:10.1177/1352458517751049.
22. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129(Pt 12):3165-3172. doi:10.1093/BRAIN/AWL217.
23. Pitt D, Lo CH, Gauthier SA, et al. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2022;9(6):e200025. doi:10.1212/NXI.0000000000000025.
24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMOA044397/SUPPL_FILE/NEJM_POLMAN_899SA1.PDF.
25. SPC Kesimpta. Accessed September 28, 2022. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250535>.
26. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197-1204. doi:10.1001/JAMANEUROL.2021.2738.
27. Teeling JL, Mackus WJM, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol*. 2006;177(1):362-371. doi:10.4049/JIMMUNOL.177.1.362.
28. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e797. doi:10.1212/NXI.0000000000000979.
29. Viola M, Sequeira J, Seica R, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there? *J Control Release*. 2018;286:301-314. doi:10.1016/J.JCONREL.2018.08.001.
30. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:1111. doi:10.3389/FNEUR.2022.824926/BIBTEX.