

Terapie roztroušené sklerózy zaměřená na B-lymfocyty: od teorie po dekádu ocrelizumabu v praxi

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.¹, MUDr. Jana Seňavová^{2,3}, prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

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

²I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

³BIOCEV, 1. LF UK v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitně podmíněné onemocnění, v jehož etiopatogenezi hrají spolu s T-lymfocyty a rezidentními buňkami CNS podstatnou roli i B-lymfocyty. Zásadním důkazem je výborná efektivita terapie cílící na molekulu CD20 přítomnou na jejich povrchu. První lék z tohoto ranku schválený v našich podmínkách, ocrelizumab, má již desetiletou historii, ve které prokázal skvělou adherenci, perzistenci a vysokou účinnost jak u pacientů s relaps-remitentní, tak primárně-progresivní RS. Jeho hojné využití a četné benefity potvrzují i data z českého registru ReMuS. Vzhledem k předpokládanému mechanismu trvalé imunosuprese vedoucí ke zhoršení protiinfekční i protinádorové imunity je však třeba pacienty nadále bedlivě sledovat.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, B-lymfocyty, ocrelizumab, účinnost, bezpečnost, těhotenství, chorobu-modifikující terapie, anti-CD20, adherence, perzistence.

B-lymphocyte-targeted MS therapy: from theory to a decade of ocrelizumab in practice

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease in which B-lymphocytes, alongside T-lymphocytes and resident CNS cells, play a crucial role in etiopathogenesis. A pivotal demonstration of B-lymphocytes' significance is the remarkable efficacy of CD20-targeted therapies. Ocrelizumab, the first such drug approved in our conditions, has a decade-long history of excellent adherence, persistence and high efficacy in both patients with relapsing-remitting and primary-progressive MS. Its widespread use and numerous benefits are confirmed also by data from the Czech ReMuS registry. However, its mechanism of sustained immunosuppression, potentially impairing anti-infective and anti-tumor immunity, necessitates continued patient monitoring to ensure safety.

Key words: multiple sclerosis, B-lymphocytes, ocrelizumab, efficacy, safety, pregnancy, disease-modifying therapy, anti-CD20, adherence, persistence.

Klíčem jsou B-lymfocyty, nebo ne?

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitně podmíněné onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Za klíčové faktory její etiopatogeneze byly dlouhou dobu považovány abnormálně polarizované

subtypy Th1 a Th17-lymfocytů. Postupem času se nicméně začaly objevovat důkazy o komplexnosti imunitních dějů zprostředkujících RS a důležitost vzájemných interakcí jak mezi infiltrujícími T- i B-lymfocyty, tak rezidentními buňkami CNS. Za hlavního viníka tkáňového poškození jsou pak dle součas-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

Not applicable.

Conflict of interest:

D. Šťastná received financial support for conference travel and/or speaker honoraria from Novartis, Biogen, Merck, Janssen-Cilag, Roche, and Pfizer. J. Seňavová has no conflict of interest to disclose. D. Horáková received compensation for travel and/or speaker honoraria and/or consultant fees from Biogen, Novartis, Merck, Bayer, Sanofi, Roche, and Teva, as well as support for research activities from Biogen.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

D. Šťastná: Conceptualization, Writing – Original Draft. J. Seňavová: Writing – Original Draft. D. Horáková: Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.011>

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2024

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.

dominika.stastna@vfn.cz

ných poznatků považovány B-lymfocyty. Již od počátku nemoci formují na mozkových plenách a v perivaskulárních prostorech organizované lymfatické struktury připomínající terciární lymfatické folikuly a poškozují CNS prostřednictvím prezentace antigenu, ovlivněním dalších složek imunitního systému, sekrece prozánětlivých cytokinů, solubilních neurotoxických faktorů a produkce autoprotilátek (prokazatelných přítomností zvýšené koncentrace imunoglobulinů a oligoklonálních pásov v likvoru). Připomeňme však, že po antigenní stimulaci B-lymfocyt ke své plné aktivaci vyžaduje řadu podpůrných signálů, které poskytují zejména Th2-lymfocyty. I ty ve vznikajících terciárních lymfoidních folikulech tkání CNS nalezneme. Pouze v přítomnosti T-lymfocytů dokáže B-lymfocyt optimálně klonálně expandovat, zajistit procesy izotypového přepnutí, procesy somatické mutace a vyzrát do stadia plazmatické buňky produkující protilátky (Cree et al., 2022; Krejsek, 2023; Stastna et al., 2022).

Terč jménem CD20

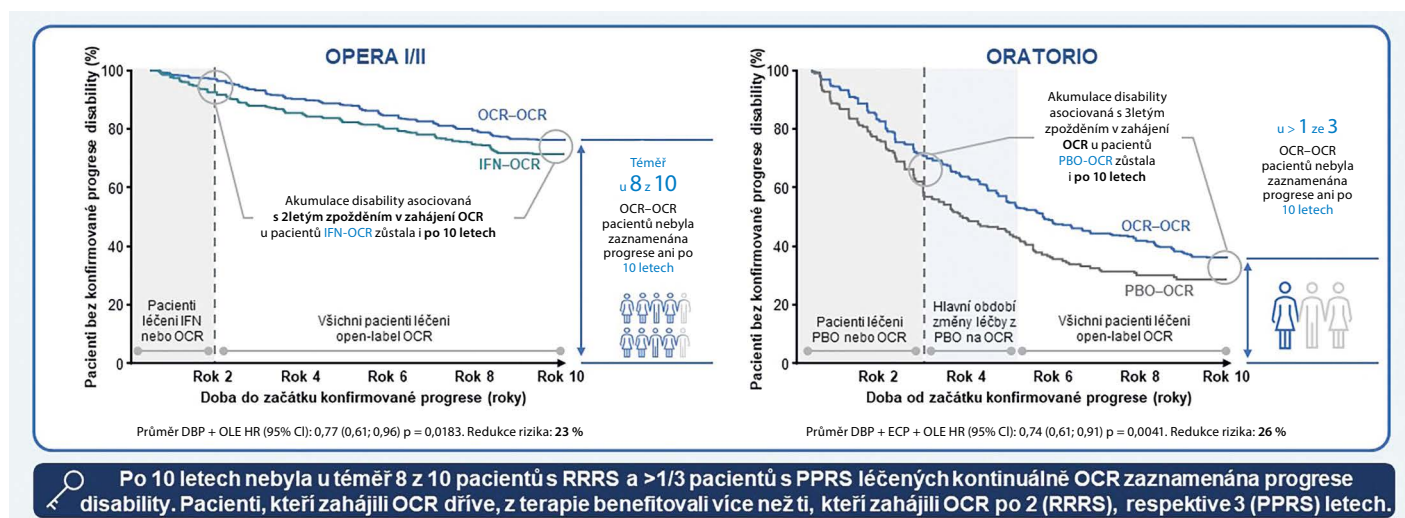
Mnohoúrovňové zapojení B-lymfocytů do rozvoje poškozujícího zánětu je popsáno v řadě experimentálních i klinicky orientovaných prací. Pravděpodobně nejsilnějším důkazem o významném zapojení B-lymfocytů do etiopatogeneze RS je však mimořádná účinnost léčiv, jež na B-lymfocytární systém cílí. Vysoce specificky ovlivňují B-lymfocyty biologika, která rozpoznávají molekulu

CD20. Ta je v diferenciaci B-lymfocytů vyjádřena od stadia pozdního pro-B-lymfocytu a její exprese se během diferenciace zvyšuje. Maxima exprese je dosaženo na paměťových B-lymfocytech. Především paměťové B-lymfocyty jsou navíc rezervoárem viru Epstein-Barr, jednoho ze zásadních rizikových faktorů rozvoje a potenciálně aktivity RS (Bjornevik et al., 2022; Calabresi, 2017). Molekula CD20 naopak není vyjádřena na časných diferenciačních stupních a na terminálně diferencovaných plazmatických buňkách. Ačkoliv je molekula CD20 považována za liniově-specifickou pro B-lymfocyty, existují také důkazy o její expresi i na malé frakci zralých T-lymfocytů ve zvýšeném podílu přítomné u pacientů s RS. Vysvětlením může být proces tzv. trogocytózy, která umožňuje přenos části biomembrán mezi imunitními buňkami, jež jsou v těsném kontaktu (Krejsek, 2023; Ochs et al., 2022).

Molekula CD20 je v membráně lymfocytů pevně zakotvena a na rozdíl od jiných membránových molekul se nevyskytuje v solubilní podobě. Pro tyto vlastnosti se stala již v roce 1993 cílem chimérické monoklonální protilátky rituximabu, látky zprvu využívané zejména v hematologii k léčbě lymfoproliferativních onemocnění vycházejících ze stadia zralého B-lymfocytu (Grillo-López, 2003). První klinická studie zabývající se efektem terapie cílící na molekulu CD20 na RS byla zahájena přibližně před 20 lety a v roce 2008 byla v klinických pokusech účinnost ri-

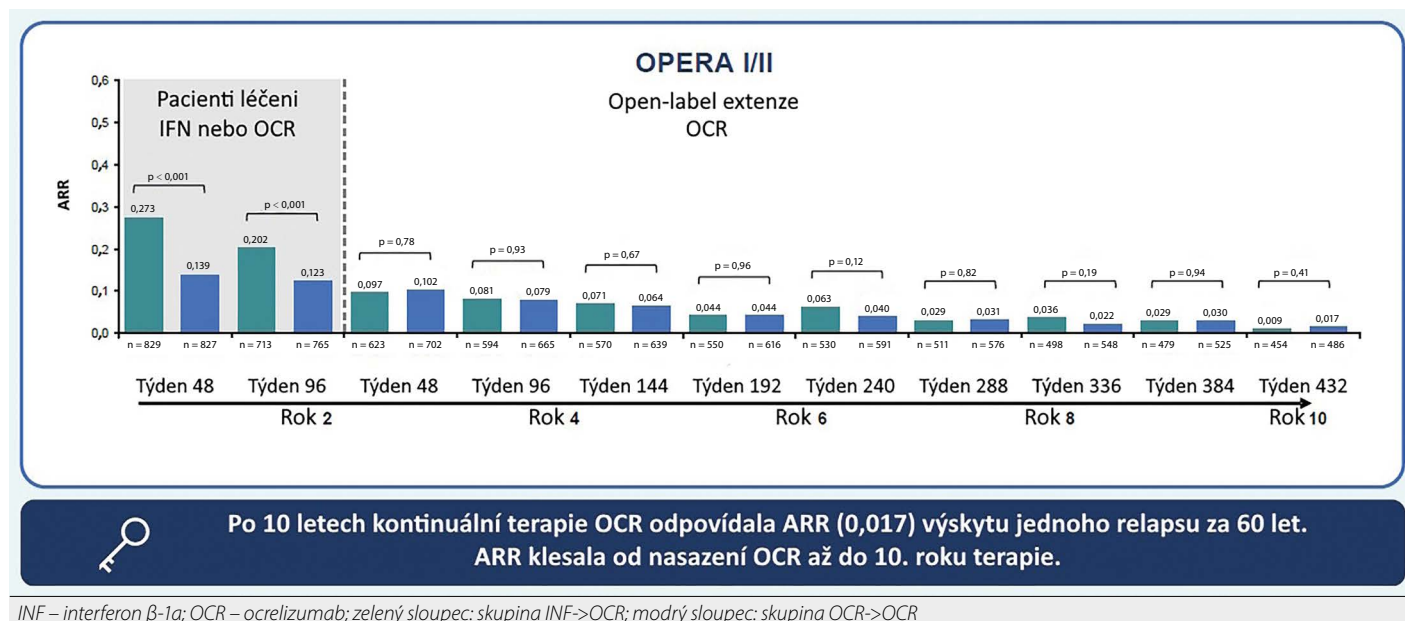
tuximabu v této populaci prokázána. První zpráva o účinnosti ocrelizumabu, humanizované monoklonální anti-CD20 protilátky, přišla v roce 2010. O rok později společnost Genentech oznámila, že dvě třetiny pacientů s relaps-remitentní RS (RRRS) byly po téměř dvouleté léčbě bez aktivity nemoci ve smyslu relapsů, magneticko-rezonanční (MR) aktivity i progresu (Kappos et al., 2011). Mohlo tak dojít k zahájení dvou klinických studií fáze 3 – OPERA I a OPERA II. Ty hodnotily u pacientů s RRRS ocrelizumab vůči interferonu β -1a. U pacientů léčených ocrelizumabem došlo v 96. týdnu ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení ročního počtu relapsů (ARR) o 47 % a ke zpomalení progresu postižení o 33 % (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze 3 hodnotící ocrelizumab proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Do větve s ocrelizumabem bylo zařazeno 488 pacientů, do větve s placebem 244. Relativní riziko progresu disability potvrzené po 12, respektive 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 24, respektive 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice, ale i první hrazenou chorobu modifikující terapií (disease-modifying therapy – DMT) pro pacienty s PPRS. Další zlom nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první vysoce účinnou DMT (high-efficacy

Obr. 1. Konfirmovaná 48týdenní progresse při léčbě ocrelizumabem dle Kurtzkeho stupnice postižení (EDSS)



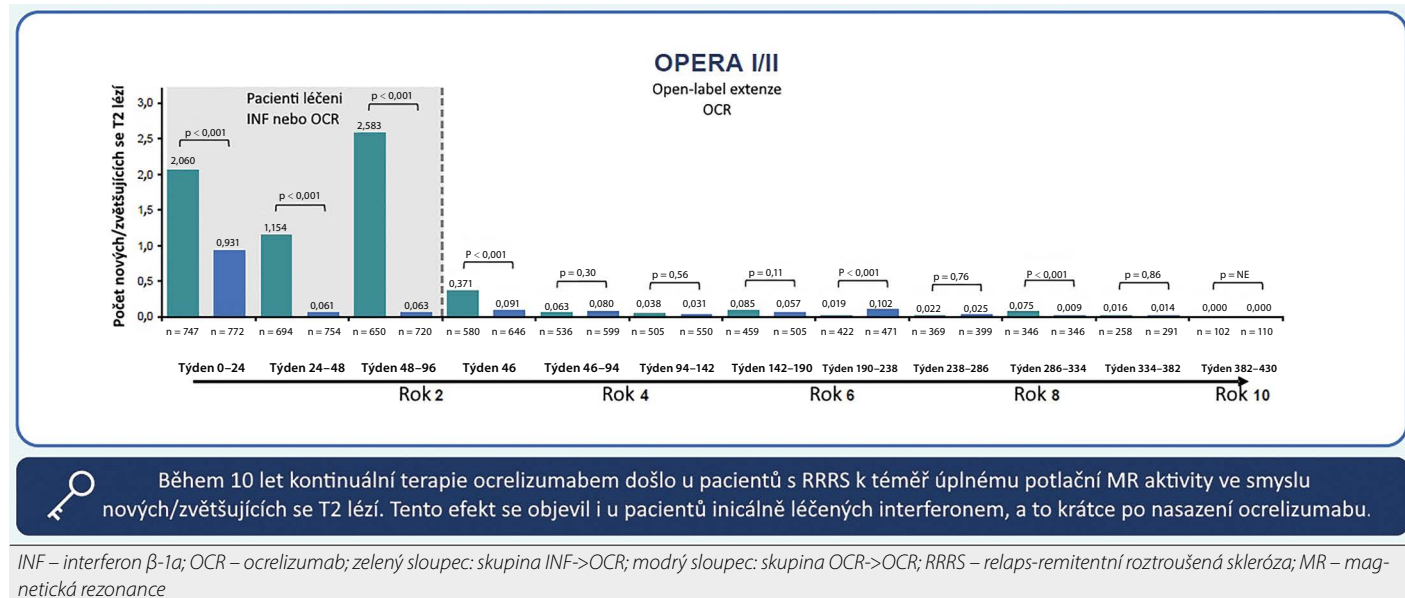
INF – interferon β -1a; OCR – ocrelizumab; DBP – double-blind period = dvojité zaslepená fáze; OLE – open-label extenze; PBO – placebo; ECP – extended controlled period = prodloužené kontrolované období

Obr. 2. Roční výskyt relapsů (ARR) v průběhu studií OPERA I/II a jejich extenze



INF – interferon β -1a; OCR – ocrelizumab; zelený sloupec: skupina INF->OCR; modrý sloupec: skupina OCR->OCR

Obr. 3. Výskyt nových/zvětšujících se T2 lézí v průběhu studií OPERA I/II a jejich extenze



INF – interferon β -1a; OCR – ocrelizumab; zelený sloupec: skupina INF->OCR; modrý sloupec: skupina OCR->OCR; RRRS – relaps-remitentní roztroušená skleróza; MR – magnetická rezonance

DMT – HE-DMT) hrazenou u pacientů s RRRS již po první dokumentované a zaléčené atace, a to v případě přítomnosti negativních MR prognostických markerů (T1 gadolinium enhancing léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Infratentoriální nebo spinální léze se přitom týká až 80 % pacientů s RS (Dekker et al., 2020). U většiny pacientů se tak otevřel zcela nový terapeutický prostor umožňující intenzivní zásah již v zárodku nemoci.

V dalším vývoji anti-CD20 biologik následně došlo i v České republice ke schválení humánní protilátky – ofatumumabu (Šťastná et al., 2023). V USA pak začal relativně recentně být využíván chimérický ublituximab (Boldrini et al., 2023).

Ocrelizumab: prověřen desetiletím

Sledování efektu a bezpečnosti ocrelizumabu, kterým je v současnosti léčeno celosvětově více než 300 000 pacientů s RS (Hellwig et al., 2023), pokračovalo i po publikování výše uvedených výsledků. V roce 2023 byla uveřejněna dlouhodobá data z extenzí studií OPERA i ORATORIO. Po deseti letech nebyla zaznamenána 48týdenní konfirmovaná progresse u osmi z deseti pacientů s RRRS a u více než třetiny pacientů s PPRS (Obr. 1). U pacientů s RRRS také po celou dobu sledování docházelo k pozvolnému poklesu ARR až k hodnotě 0,017, což odpovídá výskytu jednoho relapsu za 60 let (Obr. 2). Významný

byl rovněž pokles výskytu nových a zvětšujících se T2 lézí na MR (Obr. 3). V obou extenzích pak platilo, že benefity terapie ocrelizumabem byly větší u pacientů, kterým byla léčba nasazena již od počátku. Doba k 48týdenní konfirmované progresi onemocnění se časným zahájením oddálila u pacientů s RRRS o 9,5 roku (ve srovnání s pacienty první dva roky léčenými interferonem), u pacientů s PPRS o 1,6 roku (ve srovnání s pacienty první tři roky léčenými placebem) (Weber et al., 2023). Tato zjištění tak přispěla do stále se rozšiřujícího ranku potvrzujícího benefity využití HE-DMT hned v úvodu nemoci (Hrnciarova et al., 2023; Simonsen et al., 2021; Spelman et al., 2021).

Bezpečnost především

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

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

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

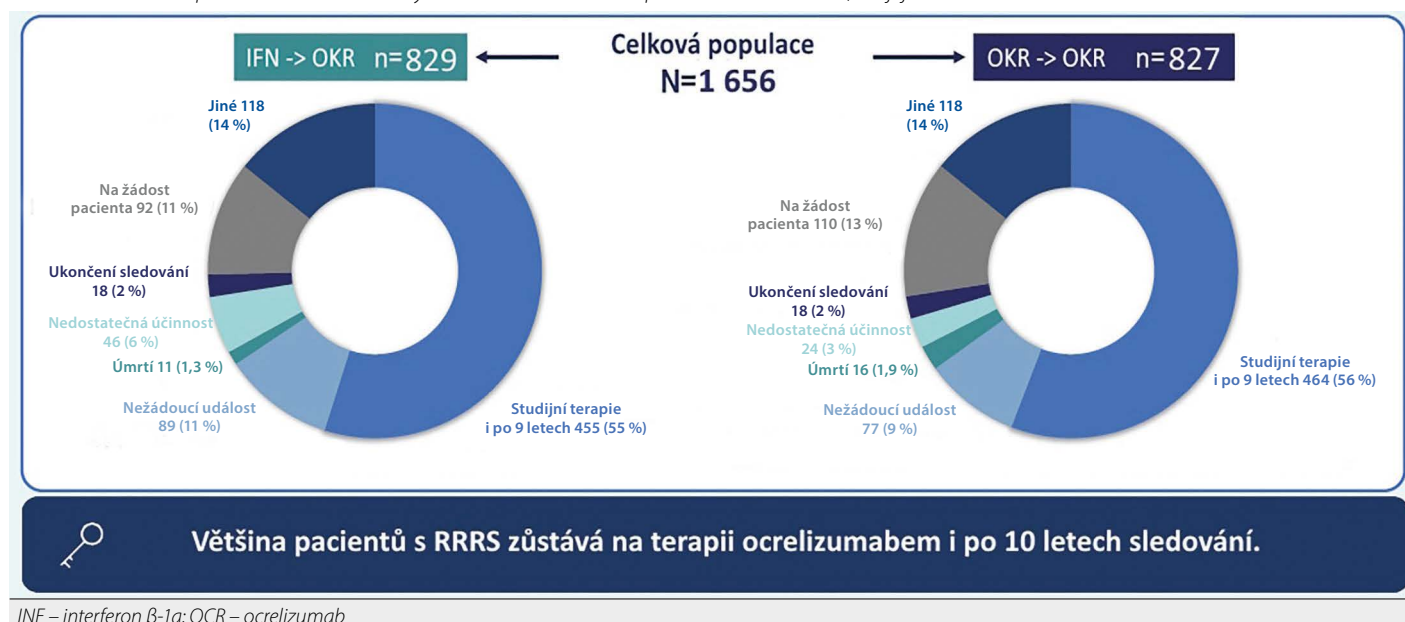
Adherence a perzistence na jedničku

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

Co je doma, to se počítá

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

Obr. 4. Perzistence po deseti letech a důvody ukončení sledování/terapie ve studiích OPERA I, II a jejich extenzi



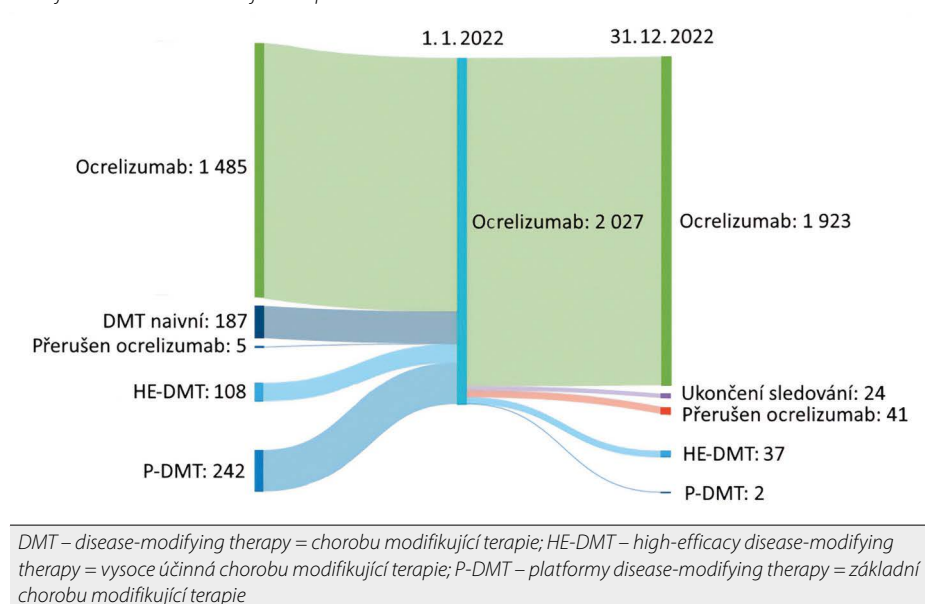
INF – interferon β -1a; OCR – ocrelizumab

léčeno ocrelizumabem 1 485 sledovaných pacientů. V tomto roce pak dalších 187 terapeuticky naivních pacientů ocrelizumab zahájilo, 108 pacientů změnilo terapii na ocrelizumab z jiné HE-DMT a 242 pacientů ze základní DMT. U pěti pacientů byla v roce 2022 léčba ocrelizumabem zahájena znovu. Na konci roku 2022 se pak ocrelizumabem léčilo 1 923 pacientů (z celkového počtu 14 537 pacientů léčených DMT). Celkem 37 z původně léčených pak během popisovaného roku změnilo terapii na jinou HE-DMT a dva pacienti byli deeskalováni na základní DMT. U 41 pacientů byla terapie přerušena, u 24 pacientů bylo ukončeno sledování (Obr. 5) (Šťastná et Horáková, 2023).

Cílení na B-lymfocyty se vyplácí

Na konci 20. století by se většina neurologů dívala na lék na RS cílící primárně na B-lymfocyty přinejmenším velmi skepticky. Časy se ale mění. Anti-CD20 terapie si ve stále se rozšiřujícím portfoliu léků našla rychle svoje místo a její využití se rozhodně nejvíce uústupu, ba naopak. Ocrelizumab se svou již dékadou ověřenou vysokou účinností, adhe-

Obr. 5. Počet pacientů v registru ReMus léčených v roce 2022 ocrelizumabem a jejich předchozí a následující chorobu-modifikující terapie



cí a perzistencí nachází využití jak u pacientů předléčených, tak u pacientů terapeuticky naivních. Tam se jeho efektivita jeví být nejlepší. Tito pacienti však mají vyhlídku i vícere desítky let trvající léčby s možností výskytu již známých (zejména infekčních) i dosud nepozorovaných nežádoucích účinků. Zapomínat proto nesmí-

me na bezpečnostní kontroly a pečlivou a dlouhodobou monitoraci s průběžným přehodnocováním terapeutické strategie.

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

LITERATURA

1. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (New York, N.Y.). 2022;375(6578):296-301. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABJ8222>.
2. Boldrini VO, Mader S, Kumpfel T, et al. Ublituximab: A new FDA-approved anti-CD20 mAb for relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;75. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2023.104733>.

3. Calabresi PA. B-Cell Depletion – A Frontier in Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):280-282. <https://doi.org/10.1056/NEJME1614717>.
4. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet. Neurology*. 2022;21(3):211-214. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00040-0).
5. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratento-

6. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. Serum Immunoglobulin Levels and Risk of Serious Infections in the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis and Their Open-Label Extensions [abstract 65]. *Mult Scler J*. 2023;25:20-21.

7. Eliáš M. Ocrelizumab – dlouhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti v reálné klinické praxi u pacientů s relaps remittentní roztroušenou sklerózou. *Neurol. praxi.* 2022;23(3):233-237.
8. Engmann NJ, Sheinson D, Bawa K, et al. Persistence and adherence to ocrelizumab compared with other disease-modifying therapies for multiple sclerosis in U.S. commercial claims data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2021;27(5):639-649. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2021.20413>.
9. Grillo-López AJ. Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993-2003). *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2003;3(6):767-779. <https://doi.org/10.1586/14737140.3.6.767>.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(3):221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1601277>.
11. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021;97(16):E1546–E1559. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012700>.
12. Hellwig K, Oreja-Guevara C, Vukusic S, et al. Pregnancy and Infant Outcomes in Women Receiving Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Analysis of the Largest Available Outcomes Database [P061]. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023.
13. Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2023;76. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104803>.
14. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2011;378(9805):1779-1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8).
15. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *Journal of Neurology.* 2023. <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11943-4>.
16. Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: A new safety risk. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2023;29(10):1275-1281. <https://doi.org/10.1177/13524585231195854>.
17. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain A Journal of Neurology.* 2012;135(Pt 10):2973-2979. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWS148>.
18. Krejssek J. Biologika anti CD20 modulací zralých B lymfocytů účinně tlumí poškozuující zánět u nemocných s roztroušenou sklerózou. Na způsobu podání biologika záleží? Remedica. 2023.
19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.* 2017;376(3):30-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1606468>.
20. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *International Journal of Cancer.* 2006;118(4):979-984. <https://doi.org/10.1002/IJC.21437>.
21. Ochs J, Nissimov N, Torke S, et al. Proinflammatory CD20+ T cells contribute to CNS-directed autoimmunity. *Science Translational Medicine.* 2022;14(638). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ABI4632>.
22. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 52:102988. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102988>.
23. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Frontiers in Neurology.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.693017>.
24. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology.* 2021;78(10):1197-1204. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.2738>.
25. Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechia. 2023. <https://doi.org/10.5507/BP.2023.015>.
26. Štastná D, Horáková D. Dekáda terapie cílené na B lymfocyty aneb adherence a perzistence okrelizumabu na jedničku. *Multiple Sclerosis NEWS.* 2023;9(2):23-28.
27. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103-104. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103104>.
28. Stastna D, Menkyova I, Horakova D. Okrelizumab již od první ataky roztroušené sklerózy – milník v úhradových kritériích. *Neurol. praxi.* 2022;23(4):312-316. <https://doi.org/10.36290/neu.2022.030>.
29. Štastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurol. praxi.* 2023;24(1):40-44. <https://doi.org/10.36290/NEU.2022.068>.
30. Weber M, Kappos L, Hauser S, et al. The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies [Poster P302]. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023.