

BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

BIOLOGICALS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomaz.bratkovic@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je neozdravljiva avtoimunska vnetna in nevrodegenerativna bolezen z razmeroma slabo pojasnjeno etiologijo. Osrednji avtoantigen predstavlja komponenta mielinske ovojnice, lipidno-proteinske izolativne strukture, ki obdaja aksone in zagotavlja hitro prevajanje živčnih impulzov. Vnetne lezije v centralnem živčevju izzovejo demielinizacijo in vodijo v propadanje nevronov, kar se odraža v raznolikih simptomih (motoričnih, senzoričnih, kognitivnih motnjah, motnjah koordinacije in razpoloženja, utrujenosti ter postopni invalidnosti). Glede na potek bolezni razliku-

POVZETEK

Multipla skleroza je neozdravljiva nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilna demielinizacija in propadanje nevronov, kar vodi v invalidnost. Z zgodnjim odkrivanjem in takojšnjim neprekinjenim zdravljenjem s sodobnimi zdravili, med katera sodijo tudi biološka zdravila, lahko spremenimo potek bolezni – zmanjšamo pogostost in jakost zagonov ter omejimo kopičenje demielinizacijskih plakov v centralnem živčevju, s čimer upočasnimo napredovanje bolezni. V prispevku povzemamo izsledke kliničnih vrednotenj učinkovitosti in varnosti bioloških zdravil za zdravljenje multiple skleroze. Zlasti monoklonska protitelesa (natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, okrelizumab in ublituximab) izkazujejo visoko učinkovitost, a jih povezujemo z nekaterimi resnimi neželenimi učinki, kot so sindrom sproščanja citokinov, (oportunistične) okužbe in avtoimunske bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

alemtuzumab, glatiramer, interferon beta, monoklonska protitelesa proti CD20, multipla skleroza, natalizumab

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an incurable neurodegenerative disease, characterized by demyelination and neurodegeneration, leading to disability. With early detection and immediate continuous treatment with modern disease-modifying drugs (including biological medicines), the relapse rate and intensity can be decreased, and the accumulation of demyelinating plaques in the central nervous system diminished, thereby slowing the disease progression. In this review, we summarize the results of clinical trials evaluating efficacy and safety of biological medicines for the treatment of multiple sclerosis. In particular, monoclonal antibodies (natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, ocrelizumab and ublituximab) display high efficacy, but are associated with certain serious adverse effects, such as cytokine release syndrome, (opportunistic) infections and autoimmune diseases.

KEY WORDS:

alemtuzumab, anti-CD20 monoclonal antibodies, glatiramer, interferon beta, multiple sclerosis, natalizumab

ALI STE VEDELI?

- Multipla skleroza (MS) je kronična vnetna in nevrodegenerativna bolezen. S sodobnimi zdravili, ki spremenijo potek bolezni (*disease-modifying drugs*), učinkovito preprečujemo oz. blažimo aktivno vnetje, ki prizadene centralno živčevje, žal pa na kronično vnetje, aktivacijo mikroglije in druge patološke spremembe, vključno z nevrodegeneracijo, nimajo učinka.
- Prve biološke učinkovine za zdravljenje MS so bili interferoni beta (IFN β), na voljo so vse od druge polovice devetdesetih let prejšnjega stoletja. Danes je uporaba IFN β precej omejena, saj imamo na voljo učinkovitejša zdravila. IFN β tako predpisujemo le še bolnikom, ki že dlje časa prejemajo interferonsko zdravljenje in se nanj dobro odzivajo.
- Monoklonska protitelesa za zdravljenje MS zavirajo migracijo limfocitov v centralno živčevje (natalizumab), izzovejo znižanje števila limfocitov T in B ter naknadno spremembo v deležih in lastnostih podskupin limfocitov (alemtuzumab) ali selektivno znižajo število limfocitov B (ofatumumab, okrelizumab in ublituximab).
- Okrelizumab je prvo monoklonsko protitelo, indicirano tudi za zdravljenje primarne napredujoče MS z značilnostmi vnetne aktivnosti.
- Resni neželeni učinki monoklonskih protiteles za zdravljenje MS so predvsem povečano tveganje za (oportunistične) okužbe in sindrom sproščanja citokinov. Uporabo alemtuzumaba povezujemo tudi s kardiovaskularnimi zapleti in razvojem avtoimunskih bolezni.

jemo več oblik multiple skleroze (1). Pri t. i. klinično izoliranem sindromu (CIS) pride do vnetne demielinizacije, ki z veliko verjetnostjo nakazuje MS, a bolezen v tej fazi ne izpolnjuje kriterija razsoja demielinizacijskih plakov (lezij) v času. Kljub temu klinično izoliran sindrom obravnavamo kot del spektra MS. Pri recidivno-remitentni MS (RRMS; najpogostejša oblika z 80–85 % primerov) bolezen poteka v t. i. zagonih (tj. s pojavi novih ali pomembnimi poslabšanji že znanih simptomov, ki nastopijo v odsotnosti povišane telesne temperature ali okužbe kot posledica vnetne lezije v osrednjem živčevju in trajajo najmanj 24 ur). Med posameznimi zagoni se nevrolška prizadetost bolnika popolno ali delno izboljša. Ščasoma RRMS pri 50–70 % bolnikov postopoma preide v sekundarno napredujočo MS (*secondary progressive MS*, SPMS). Zanj je značilno napredovanje bolezni z ali brez zagonov in krajšimi obdobji remisije

ali stagniranja. Zaradi pomanjkanja ustreznih bioloških označevalcev ter jasnih kriterijev, kdaj se RRMS prevesi v SPMS, diagnozo SPMS postavimo retrospektivno. Pri SPMS je za razliko od RRMS vnetna komponenta bolezni manj izražena, prevladujejo nevrodegenerativni procesi. Pri bolnikih s primarno napredujočo MS (*primary progressive MS*, PPMS; 10–20 % primerov) bolezen ne poteka v zagonih, temveč se nevrolška prizadetost bolnika nenehno poslabšuje. Tudi pri PPMS prevladuje nevrodegeneracija, manj je vnetnih lezij. Bolnikova klinična slika se pri PPMS v splošnem slabša primerljivo hitro kot pri SPMS. Fenotipsko MS lahko opišemo tudi kot aktivno ali neaktivno (glede na pojav zagonov in oceno vnetnih lezij, opaznih z magnetno resonančnim slikanjem (MRI) glave) in napredujočo ali ne-napredujočo (glede na slabšanje klinične slike s časom neodvisno od zagonov). Napredovanje bolezni opišemo z razširjeno lestvico nevrolške prizadetosti (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (2). Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in dokaza o razsoju bolezni v času in prostoru, zato pri vseh bolnikih opravimo slikovno (MRI) diagnostiko in praviloma tudi preiskavo likvorja (3). Vselej je potrebno izključiti morebitne druge vzroke vnetja v centralnem živčevju, ki se utegnejo kazati z enakimi ali podobnimi simptomi.

Težje zagone blažimo z infuzijami kortikosteroidov. Pomembno vlogo ima simptomatsko zdravljenje (npr. spastičnosti, nevropatske bolečine ali depresije), katerega cilj je izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Osrednji cilj farmakološkega zdravljenja s t. i. zdravili, ki spremenijo potek bolezni (*disease-modifying drugs*, DMD), je zmanjšati pogostost in intenzivnost zagonov ter omejiti kopičenje lezij v centralnem živčevju. S tem skušamo upočasniti napredovanje bolezni. V nadaljevanju za posamezna *biološka* DMD povzemamo rezultate tistih kliničnih raziskav, ki so predstavljale podlago za izdajo dovoljenj za promet za terapevtsko indikacijo MS.

2 PREGLED BIOLOŠKIH UČINKOVIN ZA ZDRAVLJENJE MS

2.1 INTERFERON β

Interferoni (IFN) tipa I, kamor uvrščamo IFN α in IFN β , so kot morebitne učinkovine za zdravljenje MS sprva pritegnili pozornost raziskovalcev zaradi protivirusnega delovanja, saj so sumili, da utegne biti MS posledica virusne okužbe,



opazili pa so tudi, da okužbe pri bolnikih z MS pogosto sprožijo poslabšanja bolezni. Šele kasneje so odkrili imunomodulatorno in antiproliferativno delovanje IFN. Točen mehanizem delovanja IFN β pri zdravljenju MS sicer ni znan, a verjetno je za terapevtski učinek odgovornih več procesov (4). IFN β je citokin, ki z vezavo na pripadajoč receptor IFNAR izzove spremembe v izražanju številnih genov. Med drugim sproži znižanje izražanja pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (MHC) razreda II na antigen-predstavitvenih celicah, spodbudi nastajanje protivnetnih citokinov (interlevkina (IL) 10, IL-4, IL-5, IL-13, IL-27 in transformirajočega rastnega dejavnika β), zavira nastajanje vnetnih citokinov (IL-17, IFN γ , dejavnika tumorske nekroze α (TNF α)) ter tako povzroči pomik imunskih odzivov od Th1/Th17 v smeri protivnetnega odziva (Th2). Omeji tudi transmigracijo limfocitov T, saj zavira izražanje metaloproteaz in celičnih adhezijjskih molekul.

Zaradi dostopnih učinkovitejših zdravil danes IFN β v Sloveniji praviloma predpisujemo le še bolnikom, ki že daljši čas prejemajo interferonsko zdravljenje in se nanj dobro odzivajo. Poznamo sicer več zdravil z IFN β , ki se razlikujejo po načinu dajanja in terapevtskem režimu (preglednica 1). IFN β -1a izražamo v sesalski celični liniji CHO in nosi glikansko verigo na ostanku Asn80. IFN β -1b ni glikozilirana, saj ga izražamo v bakteriji *Escherichia coli*, od različice IFN β -1a pa se razlikuje še po odsotnosti N-končnega metioninskega ostanka in zamenjavi cisteinskega ostanka na položaju 17 za serin (5). Tako je različica 1a bolj podobna endogenemu človeškemu IFN β . IFN β -1b je bolj imunogen, kar je pomembno, saj nevtralizacijska protitelesa izrazito znižajo učinkovitost zdravljenja (6). PEGilacija pripomore k znižanju imunogenosti, kar je skladno z manjšo pojavnostjo nevtralizacijskih protiteles proti peginterferonu β -1a (4). Poleg nevtralizacijskih protiteles so za neodzivnost na IFN β pri dobršnem delu bolnikov z MS (30–50 %) verjetno odgovorni tudi genetski in patogeni dejavniki (4).

IFN β sodijo med prve biološke učinkovine za zdravljenje MS; uporabljamo jih že od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, le PEGilirana različica IFN β 1a je novejša (v EU odobrena leta 2014). Na predpisovanje IFN β je močno vplival razvoj učinkovitejših zdravil in s tem povezane nove strategije in pristopi zdravljenja MS. Tako ne glede na terapevtske indikacije, navedene v povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), na osnovi kliničnih izkušenj IFN β danes predpisujemo bolnikom s CIS in RRMS, lahko tudi bolnikom, ki se jim je bolezen prevesila v SPMS (a ne za primarno zdravljenje). Zaradi neskladnosti terapevtskih indikacij, navedenih v SmPC, s sodobno uporabo IFN β , kliničnih vrednotenj, ki so potekala tudi pred več kot 30 leti, podrobno ne opisujemo. V splošnem so IFN β v primerjavi s placebom statistično značilno znižali letno stopnjo zagonov pri RRMS, zmanjšali breme vnetnih lezij in omejili napredovanje bolezni, ovrednoteno z oceno nevrološke prizadetosti po lestvici EDSS (npr. (7–10)). Pri bolnikih s CIS je takojšnji začetek zdravljenja z IFN β pomembno znižal tveganje za razvoj MS v primerjavi s skupino, ki je pričela z zdravljenjem šele po zanesljivi postavitvi diagnoze MS (11). IFN β veljajo za učinkovine z ugodnim varnostnim profilom. Najpogostejši neželeni učinki so eritem in bolečina na mestu injiciranja ter gripi podobni simptomi (vročina, glavobol, mialgija in mrzlica) (4). V začetni fazi zdravljenja je praviloma potrebno odmerke postopno zviševati, saj tako omejimo neželene učinke, ki so najbolj izraziti ravno na začetku zdravljenja. Pacientom svetujemo tudi jemanje antipiretikov. Redkeje se pojavita nespečnost in depresija, ki predstavljata tudi kontraindikacije za jemanje IFN β .

2.2 GLATIRAMER ACETAT

Glatiramer acetat (GA) je heterogena zmes acetatnih soli sinteznih polipeptidov, sestavljenih iz štirih α -L-aminokislin (glutamat, alanin, tirozin in lizin), ki jih najdemo v avtoanti-

Preglednica 1: Interferoni β za zdravljenje multiple skleroze.
Table 1: Interferons β in the management of multiple sclerosis.

	Odmerni režim (priporočen odmerek*)	Indikacije
IFN β -1a za s. c. aplikacijo	44 μ g trikrat tedensko	IFN β predpisujemo bolnikom s CIS in RRMS; prejemajo jih lahko tudi v obdobju SPMS, a ne kot primarno zdravljenje.
IFN β -1a za i. m. aplikacijo	30 μ g enkrat tedensko	
pegilirana IFN β -1a (s. c. ali i. m.)	125 μ g enkrat na dva tedna	
IFN β -1b za s. c. aplikacijo	250 μ g vsaka 2 dni	

*Odmerkov različic IFN β -1 ni moč primerjati med seboj
Legenda: i. m. – intramuskularno; s. c. – subkutano

genu bazičnem mielinskem proteinu (MBP). V GA se aminokisliline nahajajo v množinskem razmerju 0,141 : 0,427 : 0,095 : 0,338 in tvorijo polipeptide s povprečno molekulsko maso 5–9 kDa, kar ustreza 45–100 aminokislinskim ostanom (12). GA je imunomodulator, ki z delovanjem na monocite in dendritične celice izzove premik imunskega odziva iz vnetega (Th1) k protivnetnemu (Th2). Deluje tudi neposredno na celice pridobljene imunosti (12). Zavira aktivacijo limfocitov T, specifičnih za bazični mielinski protein, tako da izpodriva peptidne epitope MBP z MHC II na antigenpredstavitvenih celicah ter izzove indukcijo in aktivacijo regulatornih limfocitov T, specifičnih za peptide glatiramera, na periferiji, ki nato domnevno blažijo vnetje v centralnem živčevju. S spodbujanjem izražanja nevrotrofičnih dejavnikov, kot je rastni dejavnik možganskega izvora (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), dodatno deluje nevroprotektivno. Pri zdravljenju z GA sprva pride do indukcije protiteles razreda IgG1, usmerjenih proti peptidom glatiramera, ki pa jih sčasoma zamenjajo IgG4, kar nakazuje na pomik k imunskemu odzivu Th2.

Glatiramer acetat si bolniki samostojno injicirajo subkutano, vzpostavljena terapevtska režima sta 20 mg enkrat dnevno ali 40 mg trikrat na teden s posameznimi injekcijami v razmiku vsaj 48 ur. Po aplikaciji se učinkovina hitro absorbira, pri čemer že v podkožnem tkivu pride do obsežne razgradnje na manjše peptidne fragmente, ki se v krvnem obtoku vežejo na plazemske proteine (12).

Podobno kot IFN β tudi uporabo GA v Sloveniji opuščamo. Predpisujemo ga pretežno le še ob CIS ali bolnicam z zelo nizko aktivno MS, ki želijo zanositi. Zaradi neaktualnosti terapevtskih indikacij, navedenih v SmPC, izsledkov kliničnih vrednotenj GA podrobneje ne opisujemo. V splošnem je GA pri bolnikih z MS v primerjavi s kontrolnimi skupinami, ki so prejemale placebo, pomembno znižal letno stopnjo zagonov, manjši je bil tudi delež bolnikov, ki so doživeli poslabšanje nevrološke prizadetosti (npr. (13)). Pri preprečevanju napredovanja bolezni po CIS je zdravljenje z GA v primerjavi s placebom statistično značilno podaljšalo čas do klinično potrjene diagnoze MS z znižanjem tveganja za MS za 45 % (14).

GA v splošnem velja za varno učinkovino (12). Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, bolečina, edem, vnetje, zatrdlina; redko se pojavita resnejša neželena učinka lipoatrofija in kožna nekroza). Lipoatrofijo skušamo omejiti s pravilnim injiciranjem in menjavo mest injiciranja. Takojšnje sistemske reakcije (rdečica, bolečine v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija) se lahko pojavijo v nekaj minutah po injiciranju zdravila in praviloma izzvenijo spontano. Razmeroma pogost neželen učinek je tudi limfadenopatija (povečanje bezgavk).

2.3 NATALIZUMAB

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (mAb) razreda IgG4, usmerjeno proti integrinu $\alpha 4$, izraženem na limfocitih, monocitih in eozinofilcih. Vnetni citokini izzovejo izražanje adhezijskih molekul, kot je VCAM-1 (adhezijska molekula 1 vaskularnih celic), na površini endotelijskih celic. Interakcija med integrinsko podenoto $\alpha 4$ v heterodimernih receptorjih $\alpha 4\beta 1$ ali $\alpha 4\beta 7$ in VCAM-1 vodi v aktivacijo limfocitov ter omogoči kotaljenje in adhezijo levkocitov na žilni endotelij in sledečo transmigracijo na mesto vnetja. Natalizumab v kontekstu zdravljenja RRMS kot selektivni antagonist integrina $\alpha 4$ preprečuje aktivacijo limfocitov in ovira dostop vnetnih celic prek krvno-možganske pregrade (15). Kot pripadnik IgG4 nima sposobnosti aktivacije komplemента, proženja fagocitoze ali aktivacije celic NK.

Natalizumab uporabljamo za zdravljenje zelo aktivne RRMS pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenja z vsaj enim DMD, ali tistih s hitro razvijajočo boleznijo (opredeljeno z dvema ali več zagoni v enem letu oz. novimi lezijami ali povečanjem bremena lezij, zaznanega z MRI, glede na predhodno nedavno slikanje). Bolniki prejemajo intravenske infuzije s po 300 mg natalizumaba vsake 4 tedne, nedavno pa je Evropska agencija za zdravila (EMA) priporočila tudi odobritev subkutanih injekcij (300 mg vsake 4 tedne v obliki dveh prednapolnjenih brizg s po 150 mg učinkovine), saj z vidika učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike/farmakodinamike med obema načinoma aplikacije ni pomembnih razlik (16). V klinični raziskavi AFFIRM (17), v kateri je sodelovalo 942 bolnikov z RRMS z vsaj enim zagonom v zadnjem letu, randomiziranih v razmerju 2 : 1 za prejetje natalizumaba ali placeba, so po enem letu pri prejemnikih natalizumaba zaznali 68-odstotno znižanje letne stopnje zagonov v primerjavi s kontrolno skupino, višji je bil tudi delež bolnikov brez zagona (77 % proti 56 % po enem in 67 % proti 41 % po dveh letih). V obdobju dveh let raziskave je skupina, zdravljena z natalizumabom, izkazovala za 83 % manj novih ali povečanih lezij v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V raziskavo SENTINEL (18) so vključili 1171 bolnikov z RRMS, ki so doživeli vsaj en zagon bolezni v zadnjem letu kljub zdravljenju z IFN β -1a. Bolniki so prejemali bodisi natalizumab (infuzijo 300 mg vsake 4 tedne) ali placebo v kombinaciji s po 30 μ g IFN β -1a i. m. enkrat tedensko. V primerjavi s kontrolno skupino je bila letna stopnja zagonov med prejemniki kombinirane terapije po enem letu nižja za 54 %, po dveh letih pa za 55 %. V obdobju dveh let raziskave je skupina, zdravljena z natalizumabom, izkazovala za 83 % manj novih ali povečanih lezij v primerjavi z bolniki, ki so prejemali le IFN β -1a. V pro-

spektivni odprti opazovalni raziskavi TOP (19) so spremljali več kot 6000 pacientov, ki so prejeli natalizumab. Mediani čas prejemanja natalizumaba je bil 3,3 leta (razpon 0–11,6 let), mediani čas spremljanja pa 5,2 leti (razpon 0–10,8 let). V času zdravljenja z natalizumabom je bila letna stopnja zagonov 0,15, kar ustreza 92,5-odstotnem znižanju glede na leto pred začetkom zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinek, povezan s prejetjem natalizumaba, je progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), oportunistična okužba možganov, ki nastopi zaradi reaktivacije poliomavirusa JCV (virus John Cunningham) in je povezana z visoko smrtnostjo (20). JCV je latentno prisoten v velikem delu populacije, zadržuje se pretežno v limfoidnih organih. V redkih primerih postane nevrotropičen in izzove lizo oligodendrocitov, ki proizvajajo mielin, kar sproži demielinizacijo aksonov. PML se tako manifestira v obliki simptomov, ki so podobni tistim, ki jih opažamo tudi pri MS. Natalizumab verjetno prispeva k tveganju za PML z zaviranjem vstopa limfocitov T in B, ki sicer zadržujejo množenje virusa, v centralno živčevje. V ZDA je natalizumab odobren tudi za zdravljenje trdovratnih oblik Crohnove bolezni, medtem ko je EMA ocenila, da pri tej indikaciji varnostno tveganje ne upravičuje uporabe. V raziskavi TOP (19), ki spremlja dolgoročno varnost natalizumaba, so poročali o pojavnosti PML pri 0,9 % zdravljenih. Bolnike je med zdravljenjem z natalizumabom potrebno spremljati v rednih intervalih (preglede z MRI izvajamo pred začetkom zdravljenja in nato vsaj enkrat letno oz. pogostejše, če je tveganje za PML visoko). Večje tveganje za PML je povezano s prisotnostjo protiteles proti JCV, uporabo imunosupresivnih učinkovin z dolgotrajnim delovanjem (mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid ali mikofenolat mofetil) pred začetkom prejemanja natalizumaba in daljšim zdravljenjem (>2 leti) z natalizumabom. Tveganje za z natalizumabom izzvano PML sicer zmanjšujemo s stratifikacijo bolnikov, rednimi obdobjnimi slikovnimi preiskavami (MRI), z rednim sledenjem koncentracije protiteles, specifičnih za virus JCV, in s podaljšanjem odmernega intervala natalizumaba s 4 na (običajno) 6 tednov. Zdravljenje z natalizumabom poveča tudi verjetnost za druge oportunistične okužbe, kot sta herpetični encefalitis in meningitis. Po prekinitvi ali opustitvi zdravljenja z natalizumabom obstaja možnost hitre reaktivacije bolezni – govorimo o t. i. vnetnem sindromu imunske obnove, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov. Infuzije natalizumaba so povezane s preobčutljivostnimi reakcijami, tudi z resnimi sistemskimi, kot sta anafilaktična ali anafilaktoidna reakcija. Farmakovigilanco spremljanje zdravila je zaznalo primere hudih neželenih učinkov okvare jeter in trombocitopenije, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (21).

2.4 ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano mAb razreda IgG1, usmerjeno proti označevalcu celične pripadnosti CD52, ki je izražen na zrelih imunskih celicah, zlasti limfocitih. Krvotvorne matične celice ne izražajo CD52 oz. je ta prisoten le na linijsko usmerjenih predniških celicah. Biološka vloga CD52 ni povsem pojasnjena, a je domnevno vpleten v modulacijo aktivacije in proliferacije limfocitov T (22). Alemtuzumab z vezavo na CD52 izzove uničenje limfocitov B in T po mehanizmih s komplementom posredovane citotoksičnosti (CDC) in s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti (ADCC) ter neposrednega sproženja apoptoze s premreženjem CD52 in posledično aktivacijo znotrajceličnih signalnih poti (23). Pri tem pride do znižanja števila limfocitov in dendritičnih celic (najnižje ravni so opazne en mesec po ciklu zdravljenja), čemur zaradi neobčutljivosti krvotvornih matičnih celic ter CD52+ nezrelih celic v kostnem mozgu in limfatičnih organih na alemtuzumab po zdravljenju sledi ponovna naselitev, a s spremembami v številu, deležih in lastnostih nekaterih podskupin limfocitov. Limfociti B se obnovijo v 6 mesecih, medtem ko število limfocitov T ne doseže izhodiščne vrednosti tudi po enem letu.

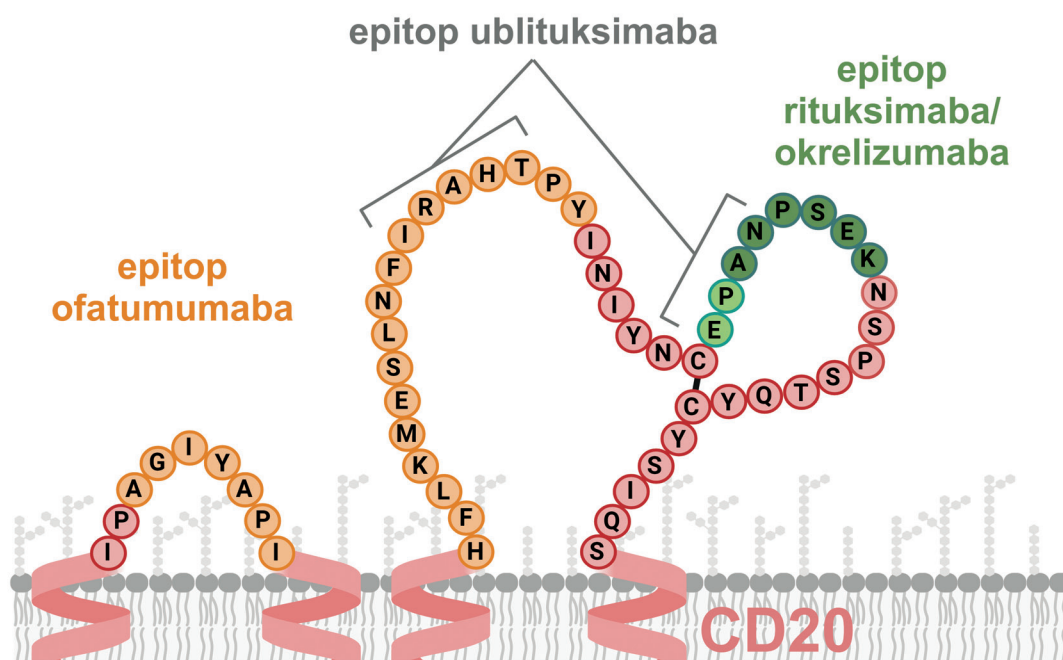
Z alemtuzumabom zdravimo odrasle bolnike z zelo aktivno RRMS (terapevtska indikacija je enaka tisti za natalizumab; podpoglavje 2.3). Pacienti prejmejo alemtuzumab v obliki intravenskih infuzij (po 12 mg) 5 zaporednih dni enkrat dnevno. Po 12 mesecih sledi nov tridnevni cikel zdravljenja. Morebitno dodatno zdravljenje po preteku novih 12 mesecev ali več izvedemo v primeru ponovne aktivnosti bolezni (ne glede na število limfocitov) v obliki tridnevnega cikla. Učinkovitost alemtuzumaba pri zdravljenju RRMS so potrdili v kliničnih raziskavah, ki so zajele tako naivne bolnike (CAMMS223 (24) in CARE-MS I (25)) kot paciente, ki so imeli aktivno bolezen kljub zdravljenju z IFN β in/ali GA (ali natalizumabom, a ne v zadnjih 6 mesecih; CARE-MS II) (26). V vseh primerih so prejemniki alemtuzumaba v primerjavi s kontrolnimi skupinami, ki so prejemale IFN β -1a, izkazovali nižjo letno stopnjo zagonov, manjše tveganje za napredovanje prizadetosti (opredeljeno kot dvig ocene po lestvici EDSS za $\geq 1,0$ točke (oz. $\geq 1,5$ točke pri bolnikih z izhodiščnim rezultatom EDSS 0) in manjše breme lezij). Povsod je bil delež pacientov, ki v obdobju spremljanja niso doživeli zagona, višji pri prejemnikih alemtuzumaba. V raziskavah CAMMS223 (24) in CARE-MS II (26) se je nevrološka prizadetost prejemnikov alemtuzumaba po treh

oz. dveh letih spremljanja v povprečju izboljšala (znižanje ocene EDSS za 0,32 oz. 0,17), v kontrolni skupini pa nekoliko poslabšala (zvišanje ocene EDSS za 0,38 oz. 0,24); v raziskavi CARE-MS I (25) so po dveh letih v obeh skupinah bolnikov poročali o primerljivem povprečnem izboljšanju nevrološke prizadetosti (znižanje ocene EDSS za 0,14). V nekaj urah po infuziji alemtuzumaba (zlasti v prvem ciklu zdravljenja) večina prejemnikov zdravila razvije vročino, slabost in glavobol, kar je posledica prehodnega porasta koncentracij vnetnih citokinov TNF α , IL-6 in IFN γ , ki se sproščajo iz apoptotičnih tarčnih celic. Sindrom sproščanja citokinov blažimo s premedikacijo z intravenskimi kortikosteroidi. Kljub temu se resne z infuzijo povezane reakcije, med drugim atrijska fibrilacija in anafilaksija, pojavijo pri približno 3 % bolnikov. Zaradi dolgotrajnega znižanja števila limfocitov in posledične imunosupresije so prejemniki zdravila nagnjeni k oportunističnim okužbam respiratornega, gastrointestinalnega trakta, sečil ter žvekalnih mišic. Okužbe so večinoma blage do zmerne, kar pripisujemo neprizadetosti funkcije prirojene (nespecifične) veje imunskega odziva. Okužbe se pojavljajo zlasti v prvem mesecu zdravljenja, nato njihova pojavnost v obdobju 6 mesecev

upada. Prejemanje alemtuzumaba povezujemo tudi z večjo verjetnostjo avtoimunskih reakcij (običajno v prvem letu zdravljenja), domnevno zaradi obsežne obnovitve limfocitov B, ki poteka brez regulacije limfocitov T (ti se namreč obnovijo kasneje). Najpogostejše se pojavljajo avtoimunske bolezni ščitnice (v kliničnih raziskavah so o ščitničnih endokrinih motnjah poročali pri 36,8 % bolnikov z medianim trajanjem 6,1 leta od prve izpostavljenosti alemtuzumabu). Poročajo o primerih avtoimunske citopenije (nevtropenije, hemolitične anemije in pancitopenije), avtoimunskega hepatitisa ter imunske trombocitopenične purpure (21). Beležimo tudi kardiovaskularne zaplete (hipertenzivno krizo, disekcijo cervikalnih arterij, perikarditis, miokardni infarkt, pljučno alveolarno krvavitev) (27). Vse to je razlog za redko odločitev za zdravljenje z alemtuzumabom.

2.5 MONOKLONSKA PROTITELESA, USMERJENA PROTI CD20

Vloga limfocitov B v razvoju in napredovanju multiple skleroze ni povsem pojasnjena, a verjetno prispevajo k vnetju



Slika 1: Epitopi CD20, ki jih prepoznajo različna terapevtska monoklonska protitelesa za zdravljenje MS – okrelizumab, ofatumumab, ublituximab in rituximab (prirejeno po (30)). Epitopa okrelizumaba in rituximaba se v večjem delu prekrivata. Izrisano z BioRender.com.

Figure 1: CD20 epitopes bound by different monoclonal antibodies used in the management of MS – ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab and rituximab (adapted from (30)). Epitopes recognized by ocrelizumab and rituximab overlap to a large extent. Created with BioRender.com.

s sproščanjem vnetnih citokinov in kot antigen predstavitvene celice, ki na periferiji aktivirajo limfocite Th, ti pa se nato v centralnem živčevju odzovejo na pripadajoče avtoantigene. Predniške celice limfocitov B, zreli naivni limfociti B in spominske celice B (ne pa tudi plazmatke) na površini izražajo označevalec celične pripadnosti CD20, transmembranski protein, ki domnevno deluje kot kalcijev kanalček in je vpleten v aktivacijo in proliferacijo limfocitov B (28). Protitelesa, usmerjena proti CD20 (slika 1), izzovejo selektivno znižanje števila limfocitov B po mehanizmih ADCC, CDC in neposredne indukcije apoptoze. V manjši meri izraža CD20 tudi subpopulacija limfocitov T z izrazito aktivnostjo pri bolnikih z multiplo sklerozo. Verjetno zniževanje števila CD20+ limfocitov T predstavlja dodaten terapevtski mehanizem protiteles proti CD20 (29).

Pogost neželen učinek, povezan z zdravljenjem s protitelesi, usmerjenimi proti CD20, so infuzijske reakcije, ki so posledica sproščanja vnetnih citokinov iz apoptotičnih limfocitov B. Pogostost infuzijskih reakcij je praviloma višja po prvem odmerku in z nadaljnjimi običajno upade. Blažimo jih s premedikacijo z intravenskimi kortikosteroidi. Terapevtska monoklonska protitelesa, usmerjena proti CD20, kot imunosupresivne učinkovine povečajo dovzetnost do okužb. Nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, prejetje te skupine učinkovin odsvetujemo (21).

2.5.1 Okrelizumab

Okrelizumab, humanizirano mAb razreda IgG1, je indicirano za zdravljenje MS z zagoni ter tudi zgodnje PPMS z značilnostmi vnetne aktivnosti pri odraslih bolnikih. Dajemo ga v obliki intravenske infuzije z začetnim odmerkom 600 mg (dve ločeni infuziji po 300 mg v razmiku dveh tednov), nadaljnji odmerki po 600 mg v enkratnih infuzijah si sledijo na 6 mesecev. Učinkovitost okrelizumaba za zdravljenje MS z zagoni so potrdili v dveh enako zasnovanih kliničnih raziskavah OPERA I in II (31), ki sta skupno zajeli 1656 bolnikov z oceno EDSS $\leq 5,5$. Udeleženci, randomizirani v razmerju 1:1, so prejeli bodisi okrelizumab ali IFN β -1a (s. c.). Prejemniki okrelizumaba so imeli v obdobju dveh let za 45 % nižjo letno stopnjo zagonov v primerjavi s kontrolnima skupinama. Okrelizumab je upočasnil napredovanje bolezni in pri dodatni tretjini bolnikov v primerjavi s kontrolno skupino izzval potrjeno izboljšanje nevrološke prizadetosti, poročali pa so tudi o znatnem znižanju števila novih ali povečanih lezij. V triletni nadaljevalni odprti klinični raziskavi, v kateri so vsi udeleženci prejeli okrelizumab, so potrdili, da z zgodnjim začetkom in neprekinjenim zdravljenjem z okrelizumabom učinkoviteje zavremo napredovanje bolezni (32). Delež bolnikov, ki so doživeli potrjeno napredovanje

invalidnosti, je bil namreč po 5 letih za 24 % nižji v skupini, ki je od samega začetka prejela okrelizumab, v primerjavi s skupino, ki je prešla na zdravljenje z okrelizumabom šele po dveh letih prejemanja IFN β -1a. Povečevanje števila lezij se je pri bolnikih iz prvotne kontrolne skupine skoraj popolnoma ustavilo. Okrelizumab je prva in trenutno edina učinkovina iz skupine DMD, ki se je izkazala kot razmeroma učinkovita tudi za zdravljenje aktivno potekajoče PPMS (33,34); tudi v tem primeru se je pokazalo, da zgodnejše in neprekinjeno zdravljenje z okrelizumabom učinkoviteje zavre napredovanje bolezni.

2.5.2 Ofatumumab

Ofatumumab je človeško mAb razreda IgG1, ki ga uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnima oblikama RRMS ali SPMS. Bolniki si ga lahko s. c. aplicirajo samostojno z injekcijskim peresnikom v 20-mg odmerkih (začetne odmerke prejmejo v tednih 0, 1 in 2, nato pa enkrat mesečno z začetkom v tednu 4). Za razliko od okrelizumaba injiciranje ofatumumaba povezujemo z manj sistemskimi neželenimi učinki. V enako zasnovanih kliničnih raziskavah ASCLEPIOS I in II (35), v katerih je sodelovalo skupaj 1882 prostovoljcev z MS (večina z RRMS, 107 (5,7 %) pa s SPMS) z oceno EDSS $\leq 5,5$, so udeleženci 30 mesecev prejeli ofatumumab (20 mg na teden s. c.) ali zaviralec dihidroorotat dehidrogenaze teriflunomid (14 mg peroralno vsak dan). Zdravljenje z ofatumumabom je vodilo do znižanja letne stopnje zagonov za približno 51 % oz. 58 % v primerjavi s kontrolno skupino. V analizi združenih podatkov obeh raziskav je ofatumumab je v primerjavi s teriflunomidom znižal tveganje za potrjeno napredovanje invalidnosti (opredeljeno kot zvišanje ocene EDSS $\geq 1,5$ točke za bolnike z izhodiščno oceno 0; za $\geq 1,0$ ob izhodiščni oceni 1–5; in za 0,5 ali več ob izhodiščni oceni $\geq 5,5$) za 34 % s kriterijem vztrajanja ocene vsaj 3 mesece oz. za 32 % s kriterijem vztrajanja ocene vsaj 6 mesecev. Prejemniki ofatumumaba so izkazovali nižje število aktivnih in novih ali povečanih lezij.

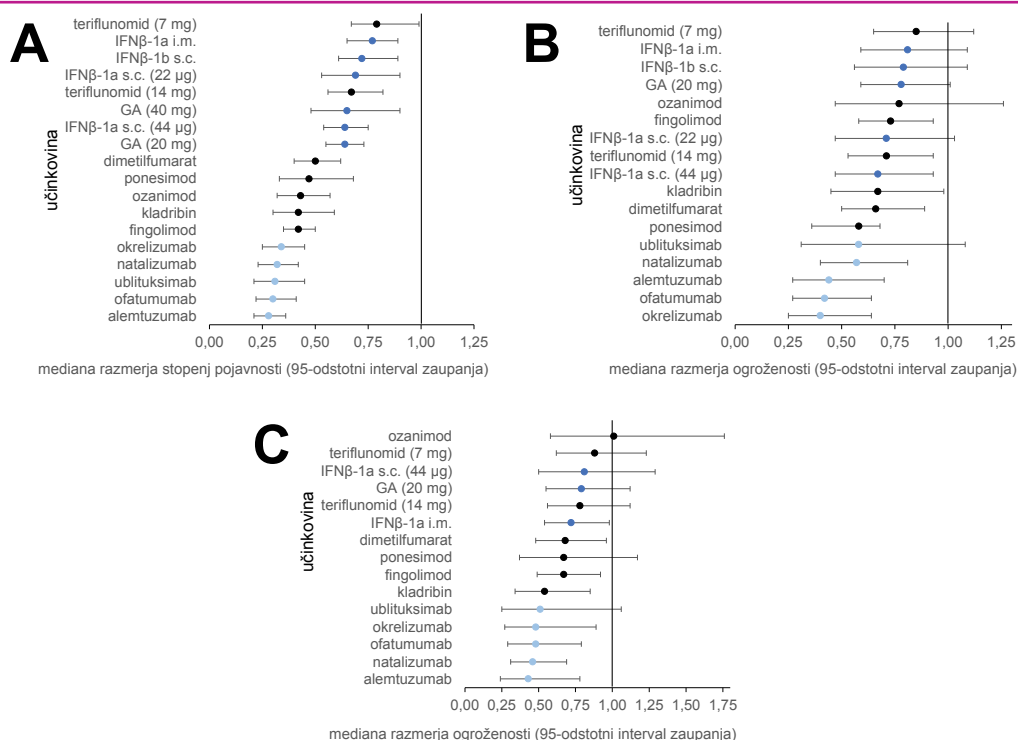
2.5.3 Ublituksimab

Ublituksimab, himerno mAb razreda IgG1 z znižano stopnjo fukozilacije, predpisujemo za zdravljenje aktivnih oblik RRMS in SPMS pri odraslih bolnikih. Primarni mehanizem delovanja ublituksimaba je uničenje limfocitov B po principu ADCC, ohranja pa tudi sposobnost aktivacije komplementa (CDC). Dajemo ga v obliki intravenskih infuzij; prvi odmerek znaša 150 mg, po dveh tednih pacienti prejmejo 450 mg učinkovine, nato pa po 450 mg vsakih 24 tednov. V Sloveniji zdravilo z ublituksimabom še ni na voljo. V enako

zasnovanih kliničnih raziskavah ULTIMATE I in II (36), v katerih je sodelovalo skupaj 1094 prostovoljcev z aktivno obliko MS in oceno EDSS $\leq 5,5$, so udeleženci 95 tednov prejeli ublituksimab (skupno 5 infuzij) ali teriflunomid (14 mg peroralno vsak dan), spremljali pa so jih še nadaljnjih 20 tednov. V primerjavi s kontrolno skupino so pri prejemnikih ublituksimaba poročali o 58-odstotnem oz. 50-odstotnem znižanju letne stopnje zagonov, nižja je bila tudi pojavnost novih lezij. V združeni analizi obeh raziskav so za večji delež prejemnikov ublituksimaba kot teriflunomida (12 % proti 6 %) poročali o trajnem (12-tedenskem) izboljšanju nevrološke prizadetosti v času spremljanja (opredeljeno kot znižanje ocene EDSS glede na izhodiščno vrednost za ≥ 1 točko (ali $\geq 0,5$ točke pri izhodiščni oceni EDSS $> 5,5$)). Deleža udeležencev brez aktivne bolezni (od 24. do 96. tedna zdravljenja) sta v raziskavi ULTIMATE I znašala 44,6 % za prejemnike ublituksimaba in 15 % za prejemnike teriflunomida. Enaka kazalnika sta v raziskavi ULTIMATE II znašala 43 % proti 11,4 %.

2.5.4 Nenamenska uporaba rituksimaba za zdravljenje MS

Rituksimab, himerno mAb razreda IgG1, je indicirano za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, kronične limfocitne levkemije, vaskulitsov in revmatoidnega artritisa, a ga v okviru neodobrene uporabe (*off-label use*) včasih predpisujejo tudi bolnikom z RRMS. Učinkovitost in varnost zdravljenja RRMS z rituksimabom so vrednotili v več manjših kliničnih raziskavah. Nedavna metaanaliza (37), ki je zajela 15 pretežno nenadzorovanih opazovalnih raziskav s skupno 946 udeleženci, je sicer potrdila, da zdravljenje z rituksimabom izzove izboljšanje nevrološke prizadetosti (znižanje ocene EDSS za 0,46 točke na osnovi 5 raziskav), zniža letno stopnjo zagonov (za 0,8 sodeč po le dveh raziskavah) in je povezano z nizkim, le 15-odstotnim tveganjem za zagon (sodeč po 11 raziskavah), a je bila heterogenost med raziskavami visoka, kar je otežilo neposredno primerjavo izidov. Učinkovitost rituksimaba pri zdravljenju RRMS (38, 39) in PPMS (40) so nakazale dvojno slepe s



Slika 2: Znižanje letne stopnje zagonov (relativno razmerje pojavnosti (A)) in podaljšanje časa do potrjenega napredovanja bolezni (ki nato vztraja 3 (B) ali 6 mesecev (C); razmerje ogroženosti) za posamezne DMD v primerjavi s placebom (prirejeno po (42)). Biološke učinkovine so označene z modro barvo, monoklonska protitelesa v svetlejšem odtenku.

Figure 2: Forest plots for individual DMDs in the management of MS compared with placebo for the (A) annualized relapse rate (rate ratio – median), (B) EDSS-aligned 3- and (C) 6-month confirmed disability progression (hazard ratios – median; adapted from (42)). Biologicals are denoted in blue with monoclonal antibodies in lighter tone.

placebom nadzorovane klinične raziskave druge faze, a bi bilo potrebno za bolj zanesljive zaključke opraviti obsežnejša klinična vrednotenja učinkovitosti, preferenčno v primerjavi z uveljavljenimi terapijami in optimizacijo terapevtskega režima (41).

3 SKLEP

MS ostaja neozdravljiva kronična vnetna in nevrodegenerativna bolezen. Z zgodnjim odkrivanjem, sodobnimi zdravili in celovito oskrbo lahko razmeroma učinkovito zaviramo napredovanje bolezni ter tako izboljšamo kakovost bolnikovega življenja in zmanjšamo breme bolezni za družbo. Z razvojem monoklonskih protiteles za zdravljenje MS se je nabor DMD občutno razširil, a kar je še pomembneje, smo z njimi dobili najučinkovitejša zdravila doslej za preprečevanje oz. blaženje aktivnega vnetja, ki prizadene centralno živčevje (medtem ko na kronično vnetje, aktivacijo mikroglije in druge patološke spremembe, vključno z nevrodegeneracijo, nimajo učinka). V obsežni metaanalizi (42), ki je zajela rezultate 41 kliničnih raziskav, so se alemtuzumab, ofatumumab, natalizumab, ublituksimab in okrelizumab med 15 primerjanimi učinkovinami izkazali kot najučinkovitejši pri zniževanju letne stopnje zagonov in upočasnjevanju bolezni (ocenjeno s podaljšanjem časa do potrjenega napredovanja bolezni (z dvigom ocene po lestvici EDSS, ki je nato stabilna vsaj 3 ali 6 mesecev)) (slika 2). Pri izbiri optimalne strategije zdravljenja za posameznega bolnika je sicer potrebno upoštevati še številne druge dejavnike, kot so tveganje (resnih) neželenih učinkov, način aplikacije, dostopnost zdravil in nenazadnje tudi njihova stroškovna učinkovitost.

Sistemske okužbe in vročična stanja lahko poslabšajo simptome MS, kar imenujemo psevdo zagoni (ti običajno obsegajo utrudljivost in mišično oslabelost), ali celo sprožijo prave zagone (43). Tudi cepiva zato sodijo med biološka zdravila, ki jih priporočamo bolnikom z MS. Z njimi preprečujemo nastop ali težji potek okužb. Posebnih varnostnih tveganj ob cepljenju bolnikov z MS ni (43), odsvetovano je le cepljenje z oslabljenimi (živimi) cepivi 4–6 tednov pred načrtovanim zdravljenjem in v fazi zdravljenja z imunosupresivnimi učinkovinami (natalizumab, ofatumumab, ublituksimab, alemtuzumab; pri okrelizumabu ne cepimo pred obnovo limfocitov B). Nasploh je smiselno, da se bolniki cepijo pred pričetkom zdravljenja, saj nekatera DMD (zlasti

terapevtska mAb proti CD20) zmanjšajo učinkovitost cepljenja. V primeru aktivnega zagona ali okužbe cepljenje odložimo.

4 LITERATURA

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-86.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173.
4. Filipi M, Jack S. Interferons in the treatment of multiple sclerosis: a clinical efficacy, safety, and tolerability update. *Int J MS Care* 2020; 22(4): 165-72.
5. Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, Dilitz E, Gasse T, Stadlbauer D, et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. *Neurology* 2000; 54(11): 2055-60.
6. Giovannoni G, Munschauer 3rd FE, Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5): 465-9.
7. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57(12 Suppl 5): S25-S30.
8. PRISMS Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628-36.
9. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657-65.
10. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-85.
11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389-97.
12. Messina S, Patti P. The pharmacokinetics of glatiramer acetate for multiple sclerosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9(10):1349-59.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50(3): 701-8.
14. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carr A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated

- syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503-11.
15. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1691-702.
 16. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Me Grimaldi L, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(14): 2240-53.
 17. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miler DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
 18. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911-23.
 19. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, trojano M, Spelman T, Chang I, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(6): 660-8.
 20. Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a systematic review. *Cureus* 2021; 13(4): e14764.
 21. Costa GD, Comi G. A safety review of current monoclonal antibodies used to treat multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(11): 1011-24.
 22. Zhao Y, Su H, Shen X, Du J, Zhang X, Zhao Y. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation. *Inflamm Res* 2017; 66(7): 571-8.
 23. Kasarello K, Mirowska-Guzel D. Anti-CD52 therapy for multiple sclerosis: an update in the COVID era. *Immunotargets Ther* 2021; 10: 237-46.
 24. Coles AJ, Compston DAS, Selmaier KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786-801.
 25. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-ting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819-28.
 26. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-39.
 27. Hartung H-P, Mares J, Barnett MH. Alemtuzumab: Rare serious adverse events of a high-efficacy drug. *Mult Scler* 2020; 26(6): 737-740.
 28. Mancinelli CR, De Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: safety, efficacy, and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 765-76.
 29. Von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142(1): 120-32.
 30. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Cocozza S, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(3): 420-9.
 31. 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. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221-34.
 32. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020; 95(13): e1854-67.
 33. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 209-20.
 34. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung H-P, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(12): 998-1009.
 35. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 546-57.
 36. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 704-14.
 37. Hu Y, Nie H, Yu H-H, Qin C, Wu L-J, Tang Z-P, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18(5): 542-8.
 38. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 676-88.
 39. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74(23): 1860-7.
 40. 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. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460-71.
 41. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26(2): 137-52.
 42. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2023; 12(7): e230016.
 43. Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006; 67(4): 652-9.

