

MONOKLONSKA ANTITIJELA U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE

MARIJANA LISAK^{1,2} i VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Patofiziologija multiple skleroze tradicionalno uključuje imunološki posredovanu upalnu reakciju središnjeg živčanog sustava, tzv. neuroinflamaciju, koja je posredovana CD4+ pomoćnim T stanicama tipa 1. Dostupna imunomodulacijska terapija koja je razvijena na temelju ove teorije smanjuje stopu relapsa za otprilike jednu trećinu, ali ne može u potpunosti spriječiti ni relapse ni akumulaciju invaliditeta, te uglavnom nije učinkovita u primarno progresivnom obliku multiple skleroze. B stanice imaju temeljnu ulogu u patogenezi autoimunih neuroloških poremećaja i važni su regulatori procesa aktivacije T stanica, proizvodnje citokina i stvaranja ektopičnih germinalnih centara u središnjem živčanom sustavu. Smatra se da su memorijske B stanice, koje prelaze krvno-moždanu barijeru, podložne ponovljenoj stimulaciji, klonalnoj ekspanziji i diferencijaciji u plazma stanice koje izlučuju protutijela. Posljedično, središnji živčani sustav bolesnika nije samo cilj meta imunopatološkog procesa, već postaje i mjesto lokalne proizvodnje protutijela. B stanice mogu ili povećati ili ublažiti neuroinflamaciju, ali u većini bolesnika prevladava proupalni učinak stanica. Deplecija B stanica pomoću humaniziranih monoklonskih antitijela koja prepoznaju specifične ciljane antigene, npr. CD20, CD25 ili CD52, je obećavajući terapijski koncept u bolesnika s multiplom sklerozom. Primjena monoklonskih protutijela smatra se gotovo revolucionarnom terapijom i potentna je mogućnost liječenja multiple skleroze, sa snažnim učinkom na progresiju bolesti i dokazanom učinkovitosti u primarno progresivnom obliku bolesti koji se liječi na nezadovoljavajući način.

Ključne riječi: multipla skleroza, B stanice, monoklonska protutijela

Adresa za dopisivanje: Marijana Lisak, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: marijanalisak@gmail.com

UVOD

Multipla skleroza (MS) je upalna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja obično započinje kao epizodni relaps (relapsno-remitentna multipla skleroza, RRMS), te se razvija u kroničnu neurodegenerativnu bolest koju obilježava progresivna neurološka onesposobljenost (1,2). Patofiziologija multiple skleroze tradicionalno uključuje imunološki posredovanu upalnu reakciju središnjeg živčanog sustava, tzv. neuroinflamaciju, koja je posredovana CD4+ pomoćnim T stanicama tipa 1. Dostupna imunomodulacijska terapija koja je razvijena na temelju ove teorije smanjuje stopu relapsa za otprilike jednu trećinu (3,4), ali ne može u potpunosti spriječiti ni relapse ni akumulaciju invaliditeta, te uglavnom nije učinkovita u primarno progresivnom obliku multiple skleroze (PPMS) (5,6).

Rano uvođenje terapije može prevenirati nastanak fokalnih demijelinizacijskih lezija, te odgoditi razvoj progresivnih oblika bolesti, što je odlika novih terapijskih mogućnosti u multiploj sklerozi (7). Za razliku od koncepta patogeneze MS, koji počiva na aktivaciji T stanica koje su dovoljne za punu ekspresiju bolesti, najnovije spoznaje ukazuju da autoimune B stanice i humoralni mehanizmi imunosti imaju ključnu ulogu u patogenezi multiple skleroze (8). Postojanje humoralne komponente poznato je unazad nekoliko desetljeća, te potvrđeno dokazivanjem intratekalne sinteze i oligoklonskih vrpca u cerebrospinalnom likvoru bolesnika (9-11). B stanice imaju temeljnu ulogu u patogenezi različitih autoimunih neuroloških poremećaja i važni su regulatori procesa aktivacije T stanica i prezentacije antigena, te proizvodnje citokina i stvaranja ektopičnih germinalnih centara u meningealnim me-

đuprostorima središnjeg živčanog sustava. Odlaganje protutijela i aktivacija sustava komplementa povezani su s vezikularnom dezintegracijom mijelinske ovojnice i kao patološki mehanizmi prisutni su u većini MS lezija (12-14) kao i protutijela usmjerena protiv raznih antigena koja se mogu detektirati u cerebrospinalnom likvoru (15). Smatra se da su memorijske B stanice, koje prelaze krvno-moždanu barijeru podložne ponovljenoj stimulaciji, klonalnoj ekspanziji i diferencijaciji u plazme stanice koje izlučuju protutijela. Posljedično, središnji živčani sustav bolesnika nije samo cilj meta imunopatološkog procesa, već postaje i mjesto lokalne proizvodnje protutijela (16). Takvo poticajno okruženje za B stanice uključuje aktivaciju trofičkih čimbenika poput BAFF (engl., *B-cell activating factor*), APRIL (engl., *a proliferation-inducing ligand*) i faktor preživljenja plazma stanica, CXCL12, koji zajednički doprinose klonalnoj ekspanziji B stanica te mogu ili povećati ili ublažiti neuroinflamaciju, iako u većini bolesnika prevladava upravo proupalni učinak B stanica. Memorijske B stanice i plazma stanice nalaze se u demijelinizacijskim lezijama i u cerebrospinalnom likvoru (17-21) bolesnika, a mogu se otkriti i kod pojave prvih kliničkih simptoma (22) baš kao i poremećaj citokinskog odgovora B stanica u multiploj sklerozi (23-26).

NATALIZUMAB

Natalizumab je rekombinirano humanizirano anti- $\alpha 4$ -integrin antitijelo proizvedeno u murinoj staničnoj liniji. Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za integrin $\alpha 4\beta 1$ te time sprječava interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (VCAM-1), ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1). U prisustvu protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim stanicama i na glija stanicama. Prekid molekularnih interakcija $\alpha 4\beta 1$ s njegovim metama smanjuje upalnu aktivnost i inhibira daljnji prodor imunih stanica u moždani parenhim čime smanjuje nastanak i povećanje lezija. Natalizumab (Tysabri) je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivni oblik RRMS, unatoč potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom imunomodulacijskom terapijom ili u bolesnika s teškom i brzo napredujućom RRMS, definiranom s dva ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili s više lezija utvrđenih gadolinijem (Gd+) na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodni nalaz. Natalizumab 300 mg primjenjuje se u obliku intravenske infuzije svaka četiri tjedna. Učinkovitost natalizumaba ocijenjena je randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjem,

kontroliranim placebo skupinom, u trajanju od dvije godine (studija AFFIRM) (27) u RRMS bolesnika koji su doživjeli barem jedan klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj ljestvici stanja širenja nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (28) ocijenjeni između nultog i petog stupnja. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u skupinu koja je primala natalizumab 300 mg i skupinu koja je primala placebo, svaka četiri tjedna do ukupno 30 infuzija. Analiza rezultata dobivenih u ispitivanju faze 4 s jednom skupinom ispitanika u programu opažanja za natalizumab pokazala je da se u bolesnika koji prelaze s beta interferona ili glatiramer-acetata na natalizumab, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa. Prema rezultatima učinkovitosti opaženim u bolesnika koji su na natalizumab prelazili s beta interferona ili glatiramer acetata, za one u kojih je prijelaz bio s fingolimoda na natalizumab opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, stabilno do dvije godine, a srednje vrijednosti rezultata EDSS ostale su slične od početka do druge godine (29). Primjena natalizumaba povezana je s povećanim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može biti uzrokom teškog invaliditeta. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (JCV GCN, engl. *JCV granule cell neuropathy*) koja je prijavljena u bolesnika liječenih natalizumabom, a simptomi su slični simptomima PML-a. Testiranje na anti-JCV protutijela u serumu preporuča se prije početka terapije natalizumabom ili u bolesnika s nepoznatim statusom protutijela koji primaju lijek. Ponovno testiranje bolesnika negativnih na anti-JCV protutijela preporuča se svakih šest mjeseci. Prije početka liječenja natalizumabom mora biti dostupan nedavni MR kao referentni nalaz, koji treba ponavljati barem jednom godišnje. Ako se sumnja na PML ili JCV GCN, mora se prekinuti daljnje doziranje sve dok nije otklonjena sumnja na PML. Natalizumab povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih HSV i VZV i akutne retinalne nekroze (30).

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano rekombinirano monoklonsko IgG1 kapa protutijelo s humanim varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te komplementarnim regijama murinog monoklonskog protutijela. Veže na glikoprotein CD52, površinski antigen na T (CD3+) i B limfocitima (CD19+) koji je prisutan i na NK (engl. *natural killer*) stanicama, monocitima i makrofagima. Djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini

stanice. Mehanizam kojim ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen, ali istraživanja ukazuju na imunomodulatorne učinke putem deplecije i repopulacije limfocita te povećanje udjela podskupina regulacijskih T stanica kao i povećanje udjela memorijskih T i B limfocita, te prolazne učinke na komponente urođenog imuniteta (neutrofile, makrofage, NK stanice). Smanjenje razine cirkulirajućih T i B stanica i njihova repopulacija mogu smanjiti broj relapsa te usporiti napredovanje bolesti. Do repopulacije B limfocita dolazi u roku od 6 mjeseci, dok broj T-CD3+ i T-CD4+ limfocita bilježi sporiji rast prema normalnim vrijednostima, a na početne se vrijednosti vraćaju do 12 mjeseci nakon liječenja. Alemtuzumab (Lemtrada) je indiciran u liječenju bolesnika s visoko aktivnim oblikom RRMS, što je određeno kliničkim ili radiološkim značajkama. Sigurnost i učinkovitost alemtuzumaba ocijenjena je u tri randomizirana klinička ispitivanja koja su uključivala RRMS bolesnike, CAMMS223 studiju, te studije CARE-MS I i CARE-MS II. U kliničkom ispitivanju faze 2, CAMMS223, ocjenjivala se sigurnost i učinkovitost alemtuzumaba u usporedbi s interferonom beta 1a (IFNB-1a), tijekom razdoblja od pet godina. Nakon tri godine, alemtuzumab je smanjio rizik od šestomjesečne trajne progresije onesposobljenosti za 76 % te godišnju stopu relapsa za 67 %, u usporedbi sa supkutano primijenjenim IFNB-1a. Alemtuzumab u dozi od 12 mg/dan je tijekom dvije godine kontrolnog praćenja doveo do značajno nižeg rezultata EDSS u usporedbi s IFNB-1a. Nakon pet godina alemtuzumab je smanjio rizik od trajne progresije onesposobljenosti za 69 % te godišnju stopu relapsa za 66 %, u usporedbi s IFNB-1a (31,32). Analize kliničkog ispitivanja CARE-MS I (CAMMS323) pokazale su da je primjena alemtuzumaba u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj teških relapsa za 61 % kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje kortikosteroidima za 58 % u usporedbi s IFNB-1a. Analize ispitivanja CARE-MS II (CAMMS32400507) pokazale su da je primjena alemtuzumaba u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj ozbiljnih relapsa za 48 % kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje kortikosteroidima za 56 % ili hospitalizaciju za 55 % u usporedbi s IFNB-1a. U kliničkom ispitivanju CARE-MS II vrijeme do nastupa trajno smanjene onesposobljenosti (engl. *sustained reduction of disability*, SRD), postiglo je 29 % bolesnika liječenih alemtuzumabom, dok je isti ishod postiglo samo 13 % bolesnika liječenih IFNB-1a (33-35). U otvorenom kontrolnom praćenju u sklopu kliničkih ispitivanja alemtuzumaba pojedini su bolesnici primili dodatnu terapiju alemtuzumaba nakon dokumentiranih dokaza o ponovnoj aktivnosti multiple skleroze. Dodatni ciklusi liječenja primijenjeni su u dozi od 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana najmanje dvanaest mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja. Ako će se primijeniti dodatni ciklusi liječenja, oni se moraju provesti

najmanje dvanaest mjeseci nakon prethodnog ciklusa. Liječenje može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja autoimuno posredovanih stanja, uključujući imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), poremećaje štitnjače ili nefropatije. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima reakcije povezane s infuzijom opisuju se kao bilo koja nuspojava koja se pojavi tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon. U većine bolesnika javile su se blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom. Uključivale su glavobolju, osip, pireksiju, mučninu, urtikariju, pruritus, nesanicu, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, umor, dispneju, nelagodu u prsištu, generalizirani osip, tahikardiju, bradikardiju, dispepsiju, omaglicu i bol. U bolesnika liječenih alemtuzumabom u dozi od 12 mg također je zabilježena infekcija cerviksa humanim papiloma virusom (HPV) uključujući cervikalnu displaziju pa se u bolesnicima preporuča provesti godišnji probir na HPV. U bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječeni alemtuzumabom i IFNB-1a, zabilježena je aktivna i latentna tuberkuloza u 0,3 % bolesnika. Profilaksa peroralnim lijekom protiv herpesa mora se uvesti prvoga dana liječenja i primjenjivati najmanje mjesec dana nakon svakog ciklusa liječenja. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput/dan. Potreban je oprez pri propisivanju alemtuzumaba bolesnicima za koje se utvrdilo da su nositelji HBV-a i/ili HCV-a, jer ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od ireverzibilnog oštećenja jetre povezanog s mogućom reaktivacijom virusa (36).

DAKLIZUMAB

Daklizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na CD25 (IL-2R α), te sprječava vezanje IL-2. Daklizumab modulira signalni put blokiranjem receptora visokog afiniteta za IL-2 ovisnog o CD25. Ključni učinci modulacije signalnog puta IL-2 su potencijalno povezani s terapijskim učincima daklizumaba te uključuju selektivni antagonizam odgovora aktiviranih T-stanica i ekspanziju imunoregulatornih CD56_{bright} NK stanica za koje je dokazano da selektivno smanjuju broj aktiviranih T stanica. Smatra se da imunomodilirajući učinci daklizumaba smanjuju pojavu relapsa i progresiju onesposobljenosti. Daklizumab (Zinbryta) je indiciran za liječenje RRMS bolesnika s visoko aktivnom bolesti, unatoč potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja najmanje jednom terapijom, koja modificira tijek bolesti, ili u bolesnika s brzo razvijajućom teškom RRMS, koji nisu pogodni za liječenje drugim terapijama koje modificiraju tijek bolesti. Visoko aktivna bolest je definirana u bolesnika s dva ili više relapsa u jednoj godini, i s jednom ili više lezija Gd+ na MR snimci mozga; ili bolesnici koji

nisu odgovorili na potpun i adekvatni tijek od najmanje jedne godine prethodnog liječenja terapijom koja modificira tijek bolesti imali su najmanje jedan relaps u protekloj godini, dok su primali terapiju, i najmanje devet hiperintenzivnih lezija na MR T2-mjerenju snimci ili barem jednu Gd+ leziju ili su imali nepromijenjenu ili povećanu stopu relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne dvije godine. Preporučena doza Zinbryte je 150 mg koja se daje supkutano injekcijom jedanput na mjesec. Učinkovitost daklizumaba dokazana je u dva klinička ispitivanja (studija SELECT i studija DECIDE) u RRMS bolesnika. Studija SELECT je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje daklizumaba 150 mg ili 300 mg u odnosu na placebo, primijenjen svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedana. Studija DECIDE je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano kliničko ispitivanje usporednih skupina daklizumaba 150 mg svaka 4 tjedna u odnosu na IFN beta-1a, 30 mikrograma tjedno, u trajanju od najmanje 2 do maksimalno 3 godine. U studiji SELECT liječenje daklizumabom 150 mg, svaka 4 tjedna, u odnosu na placebo, značajno je smanjilo godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa. Osim toga, u bolesnika liječenih daklizumabom zabilježeno je statistički značajno smanjenje progresije onesposobljenosti tijekom 24 tjedna. Doza daklizumaba od 300 mg nije pokazala dodatnu korist u odnosu na dozu od 150 mg (37). U studiji DECIDE daklizumab je značajno smanjio godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa, u odnosu na IFN beta-1a. Analize podskupina u studijama SELECT i DECIDE pokazale su dosljedan učinak daklizumaba u usporedbi s placebo i IFNbeta-1a za sve podskupine MS definirane demografskim značajkama. U analizi podskupina u ispitivanju DECIDE zabilježeno je statistički značajno smanjenje godišnje stope relapsa i broja novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenju slici za sve podskupine u usporedbi s IFNbeta-1a. Iako je učinak na progresiju onesposobljenosti uglavnom opažen kod bolesnika s početnom vrijednosti EDSS manjom od 3,5, dokazana je učinkovitost u bolesnika sa sekundarno progresivnom MS (SPMS). Najčešće prijavljene nuspojave koje dovode do trajnog prekida liječenja daklizumabom bile su jetrene nuspojave, uključujući povišenje razine serumskih transaminaza, te kožne reakcije. Ozbiljne reakcije, uključujući autoimuni hepatitis, hepatitis i žuticu, opažene su u 1,7 % bolesnika. Ostale nuspojave prijavljene pri liječenju daklizumabom bile su depresija, nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova, gripa, orofaringealna bol i limfadenopatija (38,39).

OFATUMUMAB

Ofatumumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG1) koje se specifično veže za CD20 epitop. Molekula CD20 je transmembranski fosfoprotein izražen na B limfocitima od pre-B do zrele B limfocitne faze. Molekula CD20 se nakon vezanja protutijela ne odvajava od stanične površine i ne ulazi u stanicu. Vezivanje ofatumumaba na proksimalni membranski epitop CD20 molekule uzrokuje regrutaciju i aktivaciju puta komplementa na staničnoj površini što dovodi do citotoksičnosti ovisne o komplementu i rezultira lizom B stanica. Ofatumumab inducira lizu stanica koje imaju visoku razinu ekspresije molekula za obranu od komplementa. Dodatno, vezanje ofatumumaba omogućuje regrutiranje NK stanica što dovodi do poticanja apoptoze putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima posredovane stanicama. Probno ispitivanje faze 2 u maloj skupini RRMS bolesnika, sprovedeno je tijekom 48 tjedana s različitim dozama ofatumumaba. Zabilježeno je smanjenje broja i stvaranje novih demijelinizacijskih lezija, uz depleciju B stanica (40). Rezultati ispitivanja bili su temelj za sljedeću kliničku multicentričnu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju, faze 2, tzv. studiju MIRROR, s 232 RRMS bolesnika. Sudionici su randomizirani u jednu od pet skupina: placebo, ofatumumab 3 mg, 30 mg ili 60 mg supkutano svakih 12 tjedana, ili ofatumumab 60 mg svaka četiri tjedna. Rezultati ispitivanja pokazuju da ofatumumab brzo smanjuje broj B stanica, ovisno o dozi i učestalosti primjene, te smanjuje stvaranje novih demijelinizacijskih lezija u odnosu na placebo (41). Dvije randomizirane i dvostruko slijepo studije faze 3, studija ASCLEPIOS I i studija ASCLEPIOS II su u tijeku te uspoređuju učinkovitost i sigurnost ofatumumaba u odnosu na teriflunomid u RRMS bolesnika. Sudionici će dobiti različite doze ofatumumaba supkutano svaka četiri tjedna ili teriflunomid *per os* jednom/dan. Primarni cilj je evaluacija godišnje stope relapsa tijekom 2,5 godine, a sekundarni ciljevi uključuju mjerenje progresije bolesti prema rezultatima EDSS-a (42). Tijekom terapije ofatumumabom prijavljena je citopenija, uključujući dugotrajnu i odgođenu neutropeniju, stoga je potrebno pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući neutrofile, te broj trombocita.

RITUKSIMAB

Rituksimab je kimerno murino/ljudsko monoklonsko antitijelo koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin s konstantnim regijama ljudskog IgG1 i varijabilnim nizovima murinih regija. Rituksimab se veže isključivo za transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrele B-limfocitima. Nakon vezanja antitijela ovaj se antigen ne interna-

lizira i ne odvaja od stanične površine. Budući da ne cirkulira plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne natječe za vezanje antitijela. Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc γ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze. Rituksimab je pokazao korisne učinke u dva randomizirana placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze 2, studija HERMES za RRMS i studija OLYMPUS PPMS. PML je zabilježena u bolesnika liječenih rituksimabom, koji su prethodno liječeni imunosupresivima, ali prema dostupnim podacima, nijedan slučaj PML nije bio prijavljen kod MS bolesnika koji su liječeni rituksimabom. Od objavljivanja rezultata studije HERMES i OLYMPUS, rituksimab se sve više koristi za tzv. „*off-label*“ liječenje PPMS, te u JCV-pozitivnih RRMS bolesnika s aktivnim tijekom bolesti. U fazi 2 dvostruko slijepo 48-tjedne studije HERMES studije koja je uključivala 104 RRMS bolesnika, 69 pacijenata je primilo 1000 mg intravenskog rituksimaba, a 35 pacijenata primilo je placebo, prvog i petnaestog dana. Primarni ishod bio je ukupan broj Gd $^{+}$ MRI lezija. Klinički ishodi uključivali su sigurnost ispitivanog lijeka, udio pacijenata koji su imali relapse i godišnju stopu relapsa. U usporedbi s placebo, bolesnici koji su primali rituksimab imali su manji ukupni broj Gd $^{+}$ lezija i manji broj novih Gd $^{+}$ lezija, a rezultati su bili održani tijekom 48 tjedana. U usporedbi s placebo, udio bolesnika u rituksimab skupini s relapsima bio je značajno smanjen u 24. tjednu (14,5 % prema 34,3 %) i 48. tjednu (20,3 % prema 40,0 %). Više pacijenata u skupini rituksimab imalo je nuspojave u roku od 24 sata nakon prve infuzije od kojih su većina bili blagi do umjereni događaji (43). U studiji OLYMPUS učinkovitost rituksimaba ispitivana je u bolesnika s PPMS tijekom 96 tjedana, a sigurnost lijeka tijekom 122 tjedna. Uključeno je 439 bolesnika s PPMS koji su primili dvije infuzije 1000 mg intravenskog rituksimaba ili placebo infuzije svakih 24 tjedna, tijekom 96 tjedana. Primarni ishod bilo je vrijeme potvrđivanja progresije bolesti, prema EDSS-u, tijekom dvanaest tjedana. Sekundarni ishodi bili su promjena u volumenu T2 lezija od početnog volumena do 96. tjedna i ukupnog volumena mozga na MRI slikama. Razlike u vremenu potvrđivanja progresije bolesti između rituksimaba i placebo nisu bile značajne. Od početka do 96. tjedna, bolesnici s rituksimabom imali su manje povećanje volumena T2 lezija, a promjena volumena mozga bila je slična u usporedbi s placebo. Analiza podskupina pokazala je da je progresija bolesti odgođena u bole-

snika starijih od 51 godine i u bolesnika mlađih od 51 godine koji su imali Gd $^{+}$ lezije. Ozbiljne infekcije su se dogodile u 4,5 % bolesnika na rituksimabu i u manje od 1,0 % pacijenata s placebo. Događaji povezani s infuzijom bili su češći u skupini rituksimab tijekom prvog ciklusa, a smanjili su se na stope usporedive s placebo u sljedećim ciklusima. Iako vrijeme potvrđivanja progresije bolesti između skupina nije bilo značajno, sveukupne analize podskupina navode da selektivna deplecija B-stanica može utjecati na progresiju bolesti kod mlađih bolesnika, posebno onih s upalnim lezijama (44).

OCRELIZUMAB

Ocrelizumab je humano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za transmembranski epitop CD20 izražen na B-limfocitima, od pre-B do zrele B limfocitne faze, ali se ne ekspresira na limfoidnim matičnim stanicama ni plazma stanicama. Točan mehanizam kojim ocrelizumab ostvaruje svoje terapijske kliničke učinke kod MS nije posve razjašnjen, ali pretpostavlja se da uključuje imunomodulaciju putem smanjenja broja i funkcije B-stanica koje ekspimiraju CD20. Nakon što se veže za površinu stanice ocrelizumab selektivno dovodi do deplecije B-stanica putem stanične fagocitoze ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC) i apoptoze. Sposobnost rekonstitucije B-stanica i prethodno postojeća humoralna imunost ostaju očuvani. Osim toga, liječenje ne utječe na prirođenu imunost ni na ukupan broj T-stanica. Kliničko ispitivanje faze 2 ispitivalo je prednost ocrelizumaba u usporedbi s IFN β 1a i s placebo u skupini 218 RRMS bolesnika. Ocrelizumab je smanjio broj relapsa za oko 75 % i broj aktivnih MRI lezija u usporedbi s placebo tijekom 24 tjedna. Ove prednosti su održavane u skupini koja je nastavila uzimati ocrelizumab tijekom 96 tjedana (45). Dva klinička ispitivanja faze tri (OPERA I i OPERA II) koja su uključivala više od 1600 bolesnika s RRMS, randomiziranih na ocrelizumab 600 mg intravenskom infuzijom svakih 6 mjeseci ili IFN β 1a, tri puta tjedno supkutano, tijekom dvije godine, pokazala su da ocrelizumab smanjuje godišnju stopu relapsa za oko 46 %. Ocrelizumab je smanjio napredovanje kliničke onesposobljenosti nakon tri i šest mjeseci za 40 %, mjereno pomoću EDSS-a, a 50 % ispitanika na ocrelizumabu nije pokazalo nikakve dokaze o aktivnosti bolesti (engl. *no evidence of disease progression*, NEDA). NEDA je definirana stanjem bez relapsa, bez potvrđene progresije onesposobljenosti, mjereno EDSS-om i bez novih

ili povećavajućih MRI lezija (46). Kliničko ispitivanje ORATORIO faze 3 ispitivalo je prednost 600 mg intravenski ocrelizumaba u usporedbi s placebo u 732 PPMS bolesnika s EDSS-om od 3 do 6,5, svakih 6 mjeseci, tijekom više od 2 godine. Primarni ishod studije bila je progresija invalidnosti, mjereno brojem ispitanika s povećanim EDSS-om, koji je vidljiv nakon 3 i 6 mjeseci, te brzinom hodanja preko 25 stopa, volumenom mozga i brojem MS lezija. Progresija invalidnosti tijekom 3 mjeseca zabilježena je kod 32,9 % ispitanika na ocrelizumabu i 39,3 % na placebo. Osim toga, povećana invalidnost koja je trajala najmanje 6 mjeseci bila je vidljiva u 29,6 % ispitanika u skupini ocrelizumaba i 35,7 % u skupini placebo. Uspoređujući dvije skupine, ispitanici u skupini ocrelizumab imali su 24 % manju vjerojatnost da će imati progresiju invalidnosti u usporedbi s placebo. Nakon 120 tjedana liječenja brzina hodanja preko 25 stopa bila je 39 % sporija u skupini ocrelizumab u usporedbi s 55 % za placebo. Volumen lezija mozga smanjen je za 3,4 % u skupini s ocrelizumabom, a povećao se za 7,4 % u skupini placebo. Gubitak volumena mozga bio je 0,9 % za ocrelizumab i 1,09 % za placebo (47). U kliničkim ispitivanjima faze 3 nisu zabilježene neočekivane nepovoljne nuspojave, dok su u kliničkom ispitivanju faze 2 ozbiljne nuspojave bile rijetke i usporedive su za sve skupine, češće su zabilježene reakcije povezane s infuzijom, respiratorne infekcije, herpes simpleks infekcije te pojavnost neoplazmi u skupini s ocrelizumabom. Ocrelizumab (Ocrevus) je indiciran za liječenje RRMS bolesnika koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim i MRI značajkama te za liječenje bolesnika s PPMS. Ocrelizumab se primjenjuje u venskoj infuziji uz premedikaciju metilprednizolonom i antihistaminicima te antipireticima kako bi se smanjila moguća reakcija na infuziju. Početna doza od 600 mg primjenjuje se u dvije posebne intravenske infuzije: prva infuzija od 300 mg, a dva tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg. Doze ocrelizumaba koje slijede nakon toga primjenjuju se u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci. Prvu sljedeću dozu od 600 mg treba primijeniti 6 mjeseci nakon prve infuzije početne doze, a potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza lijeka.

NOVA MONOKLONSKA ANTITIJELA U LIJEČENJU BOLESTI IZ MS SPEKTRA

Monoklonsko antitijelo secukinumab, koje inhibira interleukin IL-17A, ispitivano je u RRMS bolesnika tijekom randomiziranog, dokaznog (engl. *proof-of-concept*) istraživanja. Primarni ishod je bio ukupni broj kombiniranih aktivnih demijelinizacijskih i ukupan broj novi Gd+ MRI lezija. Bolesnici su bili randomizirani na secukinumab 10 mg/kg intravenski u infuziji

ili na placebo u 0., 2., 4., 8., 12., 16., i 20. tjednu. U usporedbi s placebo, secukinumab je smanjio ukupan broj kombiniranih aktivnih MRI lezija za 49 % te ukupan broj novi Gd+ lezija za 67 %. Nije bilo značajnih nuspojava, iako su bile zabilježene blage do umjerene infekcije (49). U tijeku je kliničko ispitivanje faze 2 za procjenu farmakokinetike, sigurnosti i podnošljivosti jedinstvene doze opicinumaba (anti-lingo-1, BIIB033) u RRMS i SPMS bolesnika, u usporedbi s placebo. Opicinumab je humano monoklonsko antitijelo koje promovira razvoj oligodendrocita blokiranjem aktivnosti proteina Lingo-1 te omogućava sazrijevanje oligodendrocita i restrauraciju oštećenog mijelina. Preliminarni rezultati nisu pokazali značajne neželjene nuspojave. Klinička studija faze 2, RENEW studija za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti BIIB033 u ispitanika s akutnim optičkim neuritisom nije pokazala prednost opicinumaba u usporedbi s placebo. Opicinumab je blaže ubrzao prijenos vidnog signala što ukazuje na potencijalnu obnovu mijelinske ovojnice optičkog živca (50). Klinička studija faze 2, SYNERGY, za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti BIIB033 u RRMS bolesnika liječenih IFNbeta 1a nije pokazala učinkovitost u usporavanju progresije onesposobljenosti, ali nisu ni zabilježene značajnije nuspojave (51). U tijeku je kliničko ispitivanje faze 2 koje ispituje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost GNbAc1 (IgG4), rekombiniranog humaniziranog monoklonskog protutijela koje je usmjereno na neutralizaciju humanih endogenih retrovirusnih proteina (MSRV/HERV-Env) izraženih na stanicama makrofaga. Humana endogena retrovirusna DNA čini 8 % humanog genoma i kodira površinski protein MSRV-Env (HERV-W). Env-MS može aktivirati cirkulirajuće monocite, makrofage, dendritičke stanice i vaskularne endotelne stanice na periferiji, s produkcijom pro-upalnih citokina (IL-6, IL-8), te pospješuje adheziju cirkulirajućih stanica na endotel i migraciju kroz krvno-moždanu barijeru i posljedičnu neuroinflammaciju. MSRV-Env je detektiran u 100 % aktivnih MS plakova, a MSRV+ bolesnici imaju značajno veću vjerojatnost za konverziju RRMS u SPMS (52). Tocilizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko antitijelo usmjereno na IL-6 receptor. IL-6 potiče proizvodnju anti-Aqp-4 antitijela iz plazmablasta. Plazmablasti ne ekspimiraju biljeg CD20 i deplecija tih stanica nije moguća. Povećana razina IL-6 i memorijskih Th17 stanica može se otkriti u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s NMO i MS. Osim učinaka na plazmablaste, IL-6 ima važne funkcije u diferencijaciji Th17 stanica (53,54). Tocilizumab dovodi do poboljšanja tijekom bolesti kod bolesnika s neuromijelitis optika (NMO). U prikazima slučajeva i malih serija slučajeva tocilizumab je primijenjen u bolesnika koji nisu pokazali zadovoljavajući odgovor na liječenje. Nisu zamijećene značajne neželjene nuspojave, osim respiratornih infekcija. Eculizumab je humanizirano IgG2 i IgG4 kapa

protutijelo, koje je usmjereno na protein C5 iz sustava komplementa te uzrokuje inhibiciju cijepanja sustava na komponente C5a i C5b i sprječava stvaranje membranskog napadačkog kompleksa C5b-9. Eculizumab je testiran u pokusu s NMO-IgG pozitivnim pacijentima. Svi bolesnici imali su aktivnu bolest s najmanje dva relapsa u posljednjih šest mjeseci ili tri relapsa u posljednjih dvanaest mjeseci, a devet pacijenata prije uključivanja prošlo je imunosupresivno liječenje bez odgovarajućeg odgovora. Pacijenti su primili 600 mg eculizumab intravenski/tjedan tijekom prvog mjeseca, a nakon toga 900 mg intravenski svaka 2 tjedna u trajanju od 48 tjedana. Eculizumab je značajno smanjio broj relapsa tijekom razdoblja od dvanaest mjeseci u NMO bolesnika (55).

ZAKLJUČAK

U posljednjih nekoliko desetljeća liječenje multiple skleroze doživjelo je svojevrstnu revoluciju u terapijskom pristupu, od liječenja u kojem je bio dominantan terapijski nihilizam, a dijagnoza se postavljala s određenim stupnjem nelagode, do liječenja u kojem dostupnost lijekova koji modificiraju tijek bolesti, dovodi do ranog postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije. Dostupnost imunomodulacijskih lijekova potaknula je niz kliničkih ispitivanja u kojima je postignut određeni stupanj učinkovitosti, tj. djelomično smanjenje stope relapsa te minimalno smanjenje progresije bolesti. Terapija monoklonskim protutijelima pokazala se obećavajućom i klinički potentnom mogućnosti liječenja, sa snažnim utjecajem na progresiju bolesti i s dokazanom učinkovitosti u progresivnim oblicima MS. Iako su odobrena monoklonska protutijela dokazala svoju učinkovitost u liječenju multiple skleroze, neurolog treba imati na umu potencijalne sigurnosne rizike i opasnosti. Monoklonska protutijela mogu se primijeniti kao početna indukcijska MS terapija ili kronična terapija održavanja, ali pod uvjetom pouzdanog upravljanja sigurnosnim rizicima. Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pojedinom pacijentu, stoga se u neurologiji sve više usvaja kliničko znanje iz onkologije i reumatologije, a težište djelovanja preusmjerava od dijagnoze prema opsežnoj kliničkoj obradi. Za oboljele to znači veću dostupnost i širi izbor terapije, ali također intenzivnije i rizičnije iskustvo medicinske skrbi. Odabir terapije potrebno je prilagoditi omjeru rizika i koristi za svakog bolesnika te redovito pratiti biološke biljege bolesti. Konačan izazov je izabrati učinkovit i pouzdan lijek za svakog pojedinog pacijenta na što utječe razvoj osobnih terapija i personalizirane neurologije koji olakšavaju proces terapijskog izbora i dovode do najboljeg ishoda za bolesnika (56).

L I T E R A T U R A

1. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006; 52: 61-76.
2. Weinstenker BG, Bass B, Rice GP i sur. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA i sur. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94. [Erratum, *Ann Neurol* 1996; 40: 480.]
4. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA i sur. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
5. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P i sur. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.
6. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i sur. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
7. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A i sur. New natural history of interferon-beta- treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-6.
8. Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 236-44.
9. Andersson L, Bolling M, Wirestam R, Holtås S, Ståhlberg F. Combined diffusion weighting and CSF suppression in functional MRI. *NMR Biomed* 2002; 15: 235-40.
10. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2007; 180: 17-28.
11. Sidén A. Isoelectric focusing and crossed immunoelectrofocusing of CSF immunoglobulins in MS. *J Neurol* 1979; 221: 39-51.
12. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 170-5.
13. O'Connor KC, Appel H, Bregoli L i sur. Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Immunol* 2005; 175: 1974-82.
14. O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE i sur. Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 140-8.
15. Kanter JL, Narayana S, Ho PP i sur. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat Med* 2006; 12: 138-43.
16. Magliozzi R, Howell O, Vora A i sur. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089-104.

17. Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, Oksenberg JR. B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. *J Immunol* 1999; 163: 5133-44.
18. Colombo M, Dono M, Gazzola P i sur. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2000; 164: 2782-9.
19. Corcione A, Casazza S, Ferretti E i sur. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 11064-9.
20. Owens GP, Kraus H, Burgoon MP, Smith-Jensen T, Devlin ME, Gilden DH. Restricted use of VH4 germline segments in an acute multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 1998; 43: 236-43.
21. Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG i sur. Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in MS lesions. *J Neuroimmunol* 2005; 167: 120-30.
22. Smith-Jensen T, Burgoon MP, Anthony J, Kraus H, Gilden DH, Owens GP. Comparison of immunoglobulin G heavy-chain sequences in MS and SSPE brains reveals an antigen-driven response. *Neurology* 2000; 54: 1227-32.
23. Duddy M, Niino M, Adatia F i sur. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007; 178: 6092-9.
24. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-.
25. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9: 423-30.
26. Rommer PS, Dudesek A, Stüve O, Zettl UK. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 373-84.
27. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW for the AFFIRM Investigators. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS) *Neurology*. 1983; 33: 1444-52.
29. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO i sur. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler* 2016; 22(10): 1315-26.
30. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
31. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
32. Coles AJ, Fox E, Vladic A i sur. Alemtuzumab more effective than interferon-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069-78.
33. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i sur. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
34. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL i sur. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
35. Coles A, Fox E, Vladic A i sur. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 338-48.
36. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
37. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9884): 2167-75.
38. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i sur. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28.
39. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003862/human_med_001987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
40. Sorensen PS, Lisby S, Grove R i sur. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82 (7): 573-81.
41. Bar-Or A, Grove R, Austin D i sur. The MIRROR Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety and MRI Efficacy of Subcutaneous Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). *Neurology* 2014; 82 (10 Supplement): S23.006.
42. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J i sur. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing MS: adaptive design of two Phase 3 studies (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). *Neurology* 2017; 88 (16 Supplement): S16.005.
43. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL i sur. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
44. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS i sur. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460-71.
45. Kappos L, Li D, Calabresi PA i sur. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779-7.
46. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N,

Garren H, Kappos L for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34.

47. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Fred Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20.

48. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A i sur. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016; 263(7): 1287-95.

49. Tran JQ, Rana J, Barkhof F i sur. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 21:1(2): e18.

50. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, Frederiksen J, Skeen M, Jaffe GJ, Butzkueven H, Ziemssen F, Massacesi L, Chai Y, Xu L, Freeman S; RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-control-

led, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(3): 189-99.

51. McCroskery P, Selmaj K, Fernandez O i sur. Safety and Tolerability of Opicinumab in Relapsing Multiple Sclerosis: the Phase 2b SYNERGY Trial. *Neurology* 2017; 88 (16 Supplement): P5.369.

52. Kremer D, Förster M, Schichel T i sur. The neutralizing antibody GNBAC1 abrogates HERV-W envelope protein-mediated oligodendroglial maturation blockade. *MSJ* 2015; 21(9): 1200-03.

53. Zhou L, Ivanov II, Spolski R i sur. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007; 8: 967-74.

54. Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1407-21.

55. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A i sur. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554-62.

56. Fontura P. Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis. Paradigm shifts and emerging challenges. *MAbs*. 2010; 2(6): 670681. doi: 10.4161/mabs.2.6.13270

SUMMARY

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

M. LISAK^{1,2} and V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

The traditional view of multiple sclerosis (MS) pathophysiology is the immune mediated inflammation of the central nervous system or so called neuroinflammation mediated by type 1 CD4 + auxiliary (helper) T cells. The available immunomodulatory therapy based on this theory reduces the relapse rate by approximately one-third but cannot completely prevent relapses or accumulation of disability and is generally not effective in the primary progressive form of the disease. B cells play a fundamental role in the pathogenesis of various autoimmune neurological disorders and are important regulators of the T cell activation process, cytokine production and formation of ectopic germinal centers in the central nervous system. It is thought that memory B cells, which cross the blood-brain barrier, are susceptible to repeated stimulation, clonal expansion, and differentiation in plasma cells that secrete antibodies. Consequently, the central nervous system is not only the target of the immunopathological process, but also becomes the site of local antibody production. B cells can increase or mitigate neuroinflammation, but in most patients, the prophylactic effect prevails. Depletion of B cells by humanized monoclonal antibodies that recognize specific target antigens, directed mostly towards CD20 cell antigens, provides a promising therapeutic concept in MS patients. Therapy with monoclonal antibodies has been shown to be a revolutionary and clinically potent treatment for MS, with a strong influence on disease progression and proven efficacy in progressive clinical phenotypes of the disease, currently treated unsatisfactorily. Although approved monoclonal antibodies have proven their efficacy in MS treatment, the neurologist should keep in mind the potential safety hazards and dangers. Monoclonal antibodies can be used as initial induction MS therapy or chronic maintenance therapy, provided a reliable safety risk management. Treatment needs to be tailored to each individual patient, so neurology increasingly acquires clinical knowledge from oncology or rheumatology, and the focus of action is shifted from diagnosis to extensive clinical treatment. For patients, this means greater availability and wider choice of therapy, but also more intensive and risky medical care experience. The choice of therapy should be adjusted to the risk and benefit ratio for each patient and regularly monitored via biological markers. The ultimate challenge is to choose an effective and reliable drug for each patient, which will influence the development of personalized therapies and personalized neurology that could facilitate the process of therapeutic choice and lead to the best outcome for the patient.

Key words: multiple sclerosis, B cells, monoclonal antibodies