

LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE LIJEKOM OKRELIZUMAB – RETROSPEKTIVNA 1,5-GODIŠNJA ANALIZA U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE U ZAGREBU

NEVENA GRBIĆ¹, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ¹, LUCIJA ZADRO MATOVINA¹,
IRIS ZAVORERO^{1,4}, IVANA VINSKI¹, VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb; ²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; ³Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek; ⁴Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

U odnosu na važnost T limfocita u patogenezi multiple skleroze (MS) sve se više otkriva i značenje B limfocita u samoj patogenezi bolesti. Okrelizumab (Ocrevus®, Roche, Njemačka) je monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na B stanice koje sadrže CD20 antigen. Brojna ispitivanja pokazala su djelotvornost okrelizumaba u liječenju relapsno remitentne multiple skleroze (RRMS) i primarno progresivne multiple skleroze (PPMS). Ranija klinička ispitivanja su pokazala da primjena okrelizumaba suprimira relapse, progresiju bolesti te supkliničku aktivnost bolesti utvrđenu magnetskom rezonancom (MR). Na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice retrospektivno smo analizirali bolesnike kod kojih je bilo indicirano liječenje okrelizumabom. Ukupno je lijek primijenjen kod 36 bolesnika s RRMS-om i 13 bolesnika s PPMS-om. Cilj je bio prikazati populaciju bolesnika kod kojih je primijenjen lijek, njihove nuspojave te klinički ishod nakon primjene lijeka uz usporedbu navedenih podataka s dosadašnjim saznanjima o lijeku. Našom analizom u skupini s RRMS-om kod 47 % bolesnika primijenjen je drugi ciklus liječenja, a kod 8 % bolesnika i treći ciklus liječenja. Od navedenih bolesnika 94 % nije pokazalo kliničku progresiju bolesti. Što se nuspojava tiče u skupini bolesnika s RRMS-om 11 % je imalo nuspojave, a u skupini bolesnika s PPMS-om 23 % . Najčešće nuspojave bile su reakcija na infuziju i smanjenje broja limfocita (za sada još uvijek na granici s donjom graničnom vrijednosti). Analizom naših bolesnika potvrđeni su prethodni zaključci kliničkih ispitivanja. Lijek se pokazao sigurnim za primjenu uz malu učestalost nuspojava. Ipak, potreban je veći broj bolesnika za daljnju analizu što planiramo učiniti u budućim analizama.

Ključne riječi: multipla skleroza, okrelizumab, liječenje, iskustva

Adresa za dopisivanje: Nevena Grbić, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nevena.grbic1@gmail.com

UVOD

Iako se dugo u nastanku multiple skleroze isticala uloga T limfocita vremenom je utvrđeno da B limfociti imaju važnu ulogu u patogenezi multiple skleroze pridonoseći različitim mehanizmima nastanku demijelinizacije i neurodegeneracije (1). Okrelizumab (Ocrevus®, Roche, Njemačka) je lijek indiciran za liječenje bolesnika s relapsno remitentnom multiplom

sklerozom (RRMS) koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima slikovnim pretragama. Također, lijek je indiciran i u liječenju bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom (PPMS) u smislu trajanja bolesti i razine onesposobljenosti te sa značajkama karakterističnima za upalnu aktivnost vidljivu slikovnim pretragama. Okrelizumab je monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na B stanice koje izražavaju CD20

antigen. Točan mehanizam djelovanja lijeka nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da lijek djeluje putem imunomodulacijskog odgovora na način da dovodi do smanjenja broja i funkcije B stanica koje izražavaju CD20 antigen.

Djelotvornost i sigurnost lijeka ocijenjivale su se u dva randomiziranim, dvostruko slijepim, dvostruko maskiranim kliničkim ispitivanjima (ispitivanje OPERA I i OPERA II) kontroliranima aktivnim usporednim lijekom (interferon beta-1a). Rezultati ovih ispitivanja pokazali su da je okrelizumab značajno smanjio relapse, supkliničku aktivnost bolesti utvrđenu magnetskom rezonancom (MR) te je smanjio progresiju bolesti u odnosu na skupinu bolesnika koja je liječena interferonom beta-1a (1,2). Djelotvornost i sigurnost lijeka okrelizumab ocijenjivale su se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom (ispitivanje ORATORIO). Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da lijek značajno odgađa progresiju bolesti i smanjuje progresiju bolesti verificiranu klinički i slikovnom metodom MR-a (2,3). Od nuspojava u kliničkim ispitivanjima najčešće su opisivane reakcije na infuziju. Također se često mogu pojaviti reakcije na infuziju zbog čega je važno primijeniti premedikaciju.

Lijek okrelizumab odobren je početkom 2018. g. od Europske komisije za lijekove, a iste godine započeta i njegova primjena u Republici Hrvatskoj. Nedugo za tim je i Hrvatsko neurološko društvo donijelo smjernice za liječenje multiple skleroze koje uključuju i okrelizumab (tablica 1) (4).

Tablica 1.

Kriteriji za početak imunomodulacijske terapije druge linije kod bolesnika s RRMS prema smjernicama Hrvatskog neurološkog društva.

<p>Indikacije za početak liječenja drugom linijom terapije (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom / cladribinom / okrelizumabom) bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bolesnici kod kojih je bolest aktivna unatoč prvoj liniji terapije: <ol style="list-style-type: none"> ≥4 nove T2 lezije na MR-u nakon početka liječenja lijekovima prve linije ili ≥2 relapsa nakon početka liječenja lijekovima prve linije EDSS ≤ 7,0 Odsutnost trudnoće Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove
<p>Jedan lijek druge linije terapije u drugi lijek druge linije terapije (natalizumab / fingolimod / alemtuzumab / cladribin / okrelizumab) u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom može se promijeniti na indikaciju nadležnog neurologa, a u slučaju:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥1 relapsa nakon početka liječenja lijekovima druge linije Nepodnošljivih nuspojava liječenja U bolesnika liječenih natalizumabom u slučaju visokog titra anti JCV protutijela te povišenog rizika razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML)

(Preuzeto i modificirano prema: Smjernice Hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze. Dostupno na: <https://neuro-hr.org/Content/Documents/Kriteriji-za-liječenje-RRMS-a-2018-002.pdf>).

CILJ RADA

Cilj ovog rada je retrospektivno (unatrag 1,5 godinu) prikazati populaciju bolesnika s RRMS-om i PPMS-om Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice kod kojih je odlučeno provesti liječenje okrelizumabom. Također, cilj je bio prikazati klinički ishod nakon primjene lijeka, moguće nuspojave i reakcije na lijek te usporediti navedene podatke s dosadašnjim saznanjima o lijeku iz prethodnih kliničkih ispitivanja.

METODE

Na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice okrelizumab je prvi put primijenjen u rujnu 2018. godine. Obrada prije primjena lijeka uključivala je laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS), enzimi jetrene funkcije, biljezi hepatitisa B i C, sediment urina, Quantiferonski test, test na John Cunningham virus (JCV), test na Varicella zoster virus (VZV). Slikovna obrada uključivala je MR mozga i vratne kralježnice. Nakon provedene obrade i mogućnosti primjene lijek je primijenjen prema pravilu sheme primjene okrelizumaba uz prethodnu premedikaciju. Za premedikaciju su korišteni: metilprednizolon 100 mg (intravenski, približno 30 minuta prije svake infuzije lijeka), antihistaminik (približno 30-60 minuta prije svake infuzije lijeka), antipiretik (paracetamol, približno 30-60 minuta prije svake infuzije lijeka). Početna doza od 600 mg primijenjena je u dvije zasebne intravenske infuzije. Najprije je primijenjena jedna infuzija od 300 mg, a dva tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg. Nakon toga lijek se primjenjivao u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci. Pokazatelji koje smo pratili kod bolesnika s RRMS-om su: dob, spol, vrijeme od početka simptoma, prethodna primjena imunomodulatorne terapije, trajanje prethodne primjene imunomodulatorne terapije, razina invalidnosti mjerena ljestvicom EDSS (*Extended disability status scale*) na početku liječenja, broj relapsa u prethodnoj godini, broj gadolinije imbibirajućih lezija u prethodnoj godini, broj novih i/ili progresija postojećih lezija. Također praćen je klinički ishod nakon početne primjene lijeka (pogoršanje ili stacionarno stanje/poboljšanje), reakcije na infuziju, početan broj limfocita prije liječenja, prosječan broj CD19+ limfocita prije liječenja, prosječan broj limfocita i CD19+ limfocita nakon svake infuzije.

Pokazatelji koje smo pratili kod bolesnika s PPMS-om su: dob, spol, vrijeme od početka simptoma, prethodna primjena imunomodulatorne terapije, trajanje prethodne primjene imunomodulatorne terapije, EDSS na po-

četku liječenja, broj relapsa u prethodnoj godini dana, broj gadolinij imbibirajućih lezija u prethodnoj godini, broj novih i/ili progresija postojećih lezija, klinički ishod nakon prvog ciklusa, nuspojave, reakcije na infuziju te broj limfocita i CD19+ limfocita prije liječenja.

REZULTATI

Od rujna 2018. godine kraja ožujka 2020. lijek je primijenjen kod 36 bolesnika s RRMS-om i 13 bolesnika s PPMS-om. Kod bolesnika s RRMS-om srednja dob bila je 40 godina. Od toga je bilo 52 % žena. Prosječno vrijeme od početka simptoma bilo je 7,94 godina. Prethodno je imunomodulatorna terapija primijenjena kod 80 % bolesnika, a prosjek trajanja prethodne primjene imunomodulatorne terapije bio je 28,15 mjeseci. Prosječan EDSS na početku liječenja bio je 3,6. Prosječan broj relapsa u prethodnoj godini dana bio je 1,9. Kod 44 % bolesnika bile su prisutne gadolinijem imbibirajuće lezije, a prosječan broj novih lezija ili progresije postojećih lezija na prethodnoj MR snimci bio je 3,22 lezije. Nakon primjene prvog ciklusa kod 94 % bolesnika stanje je bilo stacionarno ili poboljšano. Kod 47% bolesnika primijenjen je drugi ciklus liječenja, a kod 8 % i treći ciklus liječenja (tablica 2).

Od nuspojava najčešće su bile prisutne reakcije na infuziju (11 %) u obliku glavobolje i svrbeža te sniženje broja limfocita u odnosu na početnu vrijednost uz očekivanu sniženu vrijednost CD19+ limfocita (tablica 3).

Tablica 2.

Pokazatelji praćeni kod bolesnika s relapsno remitentnom multiplom sklerozom kod kojih je primijenjen okrelizumab

Indikacije za početak liječenja bolesnika s brzo napredujućom multiplom sklerozom (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom / kladribinom / okrelizumabom)

- Bolesnici s teškom brzo napredujućom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom definiranom s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa (motorički relaps, ataksija, moždano deblo) u trajanju manje od jedne godine neovisno o trajanju bolesti i prethodnoj terapiji
- EDSS \leq 7,0
- Odsutnost trudnoće
- Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

Indikacije za početak liječenja bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom okrelizumabom

- Zadovoljeni revidirani McDonaldovi dijagnostički kriteriji iz 2017. za PPMS*
- EDSS < 7,0
- Odsutnost trudnoće
- Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

*Kriteriji uključuju zadovoljen kriterij od 1 godine progresije onesposobljenosti (retrospektivno ili prospektivno) neovisno o kliničkim relapsima te zadovoljena dva od sljedećih triju kriterija: jedna ili dvije T2 hiperintenzivne lezije u karakterističnim mjestima za multiplu sklerozu (periventrikularno, kortikalno, jukstakortikalno ili infratentorijski), dvije ili više T2 hiperintenzivnih lezija u lednoj moždini, prisutnost specifičnih oligoklonalnih vrpca u likvoru (5).

[Rezultati su izraženi brojem (n), postotcima (%) i/ili standardnom devijacijom (\pm)].

Tablica 3.

Nuspojave bolesnikas relapsno-remitentnom multiplom sklerozom liječenih okrelizumabom.

Nuspojave Reakcija na infuziju (n, %)	4/36 (11)
• Glavobolja	3 (8)
• Svrbež	1 (2)
• PRES (n, %)	1 (2)
• Prosječan broj limfocita prije primjene prvog ciklusa ($10^9/L$)	1,6 ($\pm 0,6$)
• Prosječan broj CD19 limfocita prije primjene prvog ciklusa	8,3 ($\pm 3,9$)
• Prosječan broj limfocita prije primjene drugog ciklusa ($10^9/L$)	1,3 ($\pm 0,4$)
• Prosječan broj CD19 limfocita prije primjene drugog ciklusa	< 1

[Rezultati su izraženi izraženi brojem (n), postotcima (%) i standardnom devijacijom (\pm)].

Kod bolesnika sa PPMS-om srednja dob bila je 52,15 godine. Ukupno je okrelizumabom liječeno 76 % žena. Prosječno vrijeme od pojave simptoma bolesti bilo je 10,92 godine. Prethodno je imunomodulatorna terapija primijenjena kod 38 % bolesnika, a prosječno vrijeme trajanja primjene imunomodulatorne terapije bilo je 24,9 mjeseci. Prosječan postotak bolesnika s gadolinijem imbibirajućim lezijama bio je 30 %, dok je prosječan broj gadolinijem imbibirajućih lezija bio 1,15, a broj novih lezija/progresije ranijih lezija 4,23. Kod jednog bolesnika primijenjen je drugi ciklus liječenja, a klinički ishod je bilo stacionarno stanje bolesti (tablica 4). Prosječan broj nuspojava bio je 23 %, od čega je najviše bilo reakcija na infuziju u obliku glavobolje i vrtoglavice (tablica 5).

Tablica 4.

Pokazatelji praćeni kod bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom

Pokazatelj	Bolesnici s PPMS, n = 13
Dob	52,15 ($\pm 11,9$)
Spol (n, %)	10 (76)
• Muškarci	3 (23)
Vrijeme od početka simptoma (godine)	10,92 ($\pm 8,63$)
Prethodna imunomodulacijska terapija (n, %)	8/13 (61)
• Interferon	3/13 (23)
• Dimetil fumarat	1/13 (7)
• Alemtuzumab	1/13 (7)
Prosječan trajanja prethodne imunomodulacijske terapije (mjeseci)	24,9 ($\pm 24,08$)
Broj bolesnika bez prethodne imunomodulacijske terapije (n, %)	8/13 (61)
Prosječan EDSS	5,7 ($\pm 0,4$)
Prosječan broj relapsa u prethodnoj godini	1,46 ($\pm 0,5$)
Prosječan broj bolesnika s gadolinij imbibirajućim lezijama u prethodnoj godini (n, %)	4/13 (30)
Prosječan broj gadolinij pozitivnih lezija u prethodnoj godini (n, %)	1,15 ($\pm 2,03$)
Prosječan broj novih lezija/progresija ranijih lezija	4,23 (3,56)
Ishod nakon prvog ciklusa: kliničko poboljšanje/stacionarno stanje (n, %)	1,13 (7)
Ishod nakon prvog ciklusa: kliničko pogoršanje	0
Broj bolesnika kojima je primijenjen drugi ciklus (n, %)	1/13 (7)

[Rezultati su su izraženi izraženi brojem (n), postotcima (%) i standardnom devijacijom (\pm)]

Tablica 5.

Nuspojave bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom liječenih okrelizumabom

Nuspojave (n, %)	
Reakcija na infuziju	3/13 (23)
• glavobolja	2/13 (15)
• vrtoglavica	1 (7)
Prosječan broj limfocita prije primjene prvog ciklusa (10 ⁹ /L)	2,1 (±1,6)
• Prosječan broj CD19+ limfocita prije primjene prvog ciklusa	11 (±6,1)

[Rezultati su su izraženi izraženi brojem (n), postotcima (%) i standardnom devijacijom (±)]

RASPRAVA

Što se tiče raspodjele po spolu u obje skupine veći broj bolesnika su žene što je u skladu s činjenicom da od multiple skleroze češće obolijevaju žene. Također, navedeno je prisutno i u kliničkim ispitivanjima (OPERA I i OPERA II). Što se tiče skupine bolesnika s PPMS-om naši rezultati u odnosu na ispitivanje ORATORIO se ponešto razlikuju. U našoj skupini bolesnika s PPMS-om bilo je 76 % žena, dok je u ispitivanju ORATORIO bilo 48,6 % žena. Navedeno možemo pripisati, za sada, malom uzorku naših bolesnika s PPMS-om. Kod bolesnika s RRMS-om u našoj skupini bolesnika prosječno vrijeme od početka simptoma bilo je 7,94 godine. U ranije navedenim ispitivanjima navedeni broj godina bio je 6,74 godine u ispitivanju OPERA I te 6,72 u OPERA II. Također, kod bolesnika s PPMS-om prosječan broj godina bio je 10,9 godina dok je u ispitivanju ORATORIO bio 6 godina. Iz navedenog je vidljivo da je u obje skupine naših bolesnika prošlo dulje vrijeme od pojave simptoma do primjene lijeka okrelizumab. Važno je istaknuti da je jedan dio bolesnika, posebno iz skupine s PPMS-om, određeni broj godina nije bio na kontrolama neurologa, a također do primjene okrelizumaba nije bilo specifičnog lijeka za liječenje PPMS-a. Što se tiče primjene prethodne imunomodulatorne terapije u našoj skupini bolesnika s RRMS-om, 80 % bolesnika liječeno je prethodno imunomodulatornom terapijom, a od toga je najčešće terapija prvog izbora bila terapija interferonom (47 %). Važno je istaknuti da su kod četiri bolesnika prethodno primijenjena dva lijeka prve linije, a kod jednog bolesnika došlo je do promjene lijeka s prve linije (glatiramer acetat) na drugu liniju (fingolimod) te je zbog daljnje progresije bolesti odlučeno primijeniti okrelizumab. Prethodno je imunomodulatornom terapijom liječeno 26,2 % bolesnika u ispitivanju OPERA I te 27,1 % u ispitivanju OPERA II. U ispitivanju ORATORIO 88 % bolesnika prethodno nije bilo liječeno imunomodulatornom terapijom, dok je u našoj skupini bolesnika 38 % prethodno bilo liječeno imunomodulatornom terapijom. Također, u ispitivanju OPERA

I i OPERA II kategorija prethodne imunomodulatorne terapije uključivala je imunomodulatornu terapiju unatrag dvije godine, a u našem slučaju je primjena imunomodulatorne terapije analizirana od početka liječenja bolesti. U usporedbi s našom skupinom bolesnika rezultati bolesnika s RRMS-om su zadovoljavajući, ali je potrebno bolje analizirati razloge o smanjenoj upotrebi prethodne imunomodulatorne terapije bolesnika s PPMS-om. Prosječan EDSS kod bolesnika s RRMS-om bio je 3,6 u našoj skupini bolesnika što je nešto veća vrijednost u odnosu na ispitivanje OPERA I i II (prosječan EDSS=2,86 u OPERA I te prosječan EDSS=2,78 u OPERA II). Prosječan EDSS bolesnika s PPMS-om je 5,7, što je nešto veća vrijednost u odnosu na ispitivanje ORATORIO (prosječan EDSS=4,7). U skupini bolesnika s RRMS-om prosječan broj relapsa u prethodnoj godini dana bio je 1,94, a u OPERA I i OPERA II ispitivanju prosječan broj relapsa bio je nešto niži (prosječno 1,3 relaps u OPERA I te 1,32 u OPERA II ispitivanju). Što se tiče kliničkog ishoda nakon primjene prvog ciklusa u skupini bolesnika s RRMS-om kod 94 % bolesnika stanje je bilo stacionarno ili poboljšano. U ispitivanju OPERA I je u 7,6 % bolesnika došlo do pogoršanja, a u OPERA II kod 10,6 % tako da naše rezultate smatramo zadovoljavajućima. U skupini bolesnika s PPMS-om kod jednog bolesnika koji je primio drugi ciklus stanje je stacionarno te je za sada teško usporediti ostatak ove skupine u odnosu na ispitivanje ORATORIO. Što se nuspojava tiče, u obje s skupine najčešće bile reakcije na lijek. Kod jedne je bolesnice nakon odgođenog vremena došlo do pojave sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES), no nejasno je je li navedeni slučaj povezan direktno s primjenom lijeka. Također, praćena je početna vrijednost limfocita i CD19+ limfocita i broj limfocita prije svake sljedeće primjene da bi se kasnije moglo pratiti samo djelovanje lijeka te razina eventualne limfopenije. Ovi podatci će biti naknadno prikupljeni te ćemo imati veći broj sudionika da bi se rezultati mogli lakše usporediti. Važno je napomenuti da ćemo ubuduće pokušati povećati suradljivost bolesnika sa ciljem da nas obavijeste o eventualnim nuspojavama u obliku infekcija. Osim navedenog očekujemo nove kontrolne MR snimke da bismo mogli usporediti i radiološku aktivnost bolesti.

ZAKLJUČAK

Za sada možemo reći da je naše iskustvo u primjeni lijeka okrelizumab kod bolesnika s RRMS-om i PPMS-om zadovoljavajuće i u skladu s odgovarajućim ispitivanjima. Veliki dio bolesnika s RRMS-om nakon prve infuzije nije imao relapsa što je u skladu s činjenicom da okrelizumab reducira godišnju stopu relapsa. Naša analiza nije pokazala veliki broj komplikacija i nuspo-

java pri primjeni okrelizumaba. Temeljem ove analize uočili smo još određene pokazatelje koje bi bilo dobro pratiti (IgM, IgA, biljege limfocita, elektroforezu proteina, kontrolni MR mozga i vratne kralježnice) te navedeno planiramo dalje umetnuti u praćenje ovih bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G i sur. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 19: 221-234.

2. European medicine agency [Internet]. Ocrevus. c2018-01 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus#product-information-section>.

3. Montalban X, Hauser SL, Kappos L i sur. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 19: 209-220.

4. Neuro-hr.org [Internet]. Smjernice Hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze. c2018-02 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://neuro-hr.org/Content/Documents/Kriteriji-za-lijecenje-RRMS-a-2018-002.pdf>.

5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173.

S U M M A R Y

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH OCRELIZUMAB – A RETROSPECTIVE 1.5-YEAR ANALYSIS AT DEPARTMENT OF NEUROLOGY, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE IN ZAGREB

N. GRBIĆ¹, M.-J. JURAŠIĆ¹, L. ZADRO MATOVINA¹, I. ZAVOREO^{1,4}, I. VINSKI¹, V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Referral Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health;* ²*School of Dental Medicine, University of Zagreb;* ³*School of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek;* ⁴*Faculty of Kinesiology, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Considering importance of T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis, the importance of B lymphocytes in the pathogenesis of the disease is increasingly revealed. Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche, Germany) is a monoclonal antibody that targets B cells expressing CD20 antigen. Numerous studies have demonstrated the efficacy of ocrelizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Previous clinical trials have shown that ocrelizumab administration suppresses relapses, disease progression and subclinical disease activity as determined by the method of magnetic resonance imaging. We retrospectively analyzed patients at the Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre. Ocrelizumab was administered to 36 patients with RRMS and 13 patients with PPMS. The aim was to present the population of patients administered the drug, their side effects and clinical outcome after administration of the drug, comparing the above data with current knowledge on the drug. In our RRMS group analysis, 47% of patients were administered second treatment cycle and 8% were administered third cycle; 94% of these patients showed no clinical progression of the disease. In the groups of RRMS and PPMS patients, adverse events were recorded in 11% and 23% of patients, respectively. The most common side effects were response to infusion and decrease in lymphocyte count (still at the border of the lower reference value). The analysis of our patients confirmed previous findings of clinical studies. The drug has been proven to be safe to administer with a low incidence of side effects. Nevertheless, more patients are needed for further and detailed analysis, motivating us for further monitoring and publication of a new analysis in the future.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, treatment, experience