

Nové možnosti léčby spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice

V článku sa uvádza prehľad súčasného stavu poznatkov o imunoterapii spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders). Zneschopnenie pri NMOSD je následkom atakov a relapsov choroby, na ktoré sa sústreďuje liečba. Diagnostickým biomarkerom ochorenia sú autoprotilátky proti aquaporínu 4 (AQP4-IgG), ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v patogenéze poškodenia astrocytov. Nedávny pokrok v chápaní NMOSD viedol k vývoju nových terapií a overeniu ich účinnosti v randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Pre pacientov s pozitívnymi protilátkami proti AQP4 boli schválené nové imunoterapie, ktoré majú potenciál znížiť aktivitu ochorenia redukciou relapsov, sú to ekulizumab, ravulizumab, inebilizumab a satralizumab.

Kľúčové slová: spektrum ochorení neuromyelitis optica, protilátky aquaporín 4 (AQP4), imunoterapia, dlhodobá liečba.

New treatment options for Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

The article provides an overview of the current state of knowledge about neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) immunotherapy. Therapy focuses on the relapses that determine disability in NMOSD. Autoantibodies against aquaporin 4 (AQP4-IgG) are a diagnostic biomarker of the disease and have an important role in the pathogenesis of damage to astrocytes. Recent advances in the understanding of NMOSD have led to the development of new therapies and validation of their effectiveness in randomized controlled trials. New immunotherapies have been approved for patients with positive AQP4-IgG antibodies, with the potential to reduce the number of relapses, namely eculizumab, ravulizumab, inebilizumab and satralizumab.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), aquaporin-4 (AQP4) antibodies, immunotherapies, long-term management.

Úvod

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (NMOSD) je autoimunitné ochorenie CNS sprostredkované protilátkami proti aquaporínu 4 (AQP4), vodnému kanálu exprimovanému na astrocytoch. Väzba protilátok na AQP4 spôsobuje cytotoxicitu závislú od komplementu, vzniká zápal a demyelinizácia. Klinická náprava po atakoch býva neúplná, čo vedie často k ťažkému ireverzibilnému postihnutiu (Kim et al., 2022). NMOSD postihuje v Európskej únii približne 1 – 2 osoby zo 100 000 ľudí, preva-

žuje postihnutie žien (90 %). Prvé prejavy sa manifestujú medzi 32. až 40. rokom a väčšina pacientov má relabujúci priebeh choroby (80 – 90 %). NMOSD charakterizujú zápalové lézie postihujúce najmä zrakový nerv (optická neuritída), miechu (myelitída) a mozgový kmeň. Okolo 80 % pacientov s NMOSD má pozitívne protilátky proti AQP4 (AQP4-IgG). Diagnostika NMOSD sa opiera o diagnostické kritériá z roku 2015 (Wingerchuk et al., 2015). Bez liečby hrozí vysoké riziko ťažkej invalidity pacienta, ale kauzálna definitívna terapia

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):224-229

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.025>

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2024

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

jarmila.szilasiova@upjs.sk

zatiaľ neexistuje. Ako off-label liečba sa na prevenciu relapsov pri NMOSD používajú imunosupresíva ako azatioprín, mykofenolát mofetil a rituximab, ale ich účinnosť je nedostatočná a majú mnoho vedľajších účinkov (Giovannelli et al., 2021). V júli 2023 boli publikované odporúčania využitia nových liekov pre NMOSD podľa konsenzu expertov skupiny NEMOS (The Neuromyelitis Optica Study Group) (Kümpfel et al., 2023). Nedávno ukončené klinické štúdie ukázali vysokú účinnosť a dobrú bezpečnosť monoklonových protilátok zameraných na B bunky, receptor interleukínu-6 (IL-6R) a komplement.

FDA schválila prvé tri imunoterapie pre pacientov s NMOSD s pozitívou protilátok AQP4-IgG: ekulizumab v roku 2019, inebilizumab v júni 2020 a satralizumab v auguste 2020 (Cree et al., 2019; Pittock et al., 2019; Traboulsee et al., 2020; Yamamura et al., 2019). V Japonsku bol v júni 2022 pre NMOSD schválený rituximab (Tahara et al., 2020). V júni 2021 EMA schválila satralizumab, v apríli 2022 inebilizumab a v máji 2023 ravulizumab na liečbu pacientov NMOSD s pozitívou protilátok AQP4-IgG.

Liečba NMOSD

V liečbe akútneho ataku NMOSD sú indikované vysoké dávky glukokortikoidov a plazmaferéza/aferéza (Kleiter et al., 2016; Siritho et al., 2021). Iné terapie v liečbe atakov sú intravenózne imunoglobulíny, včasná liečba anti-CD20 a včasná antikomplementová liečba (prípadové štúdie), skúmajú sa protilátky proti neonatálnemu Fc receptoru (Lin et al., 2021; Wang et al., 2022). Odporúčania na liečbu ataku NMOSD podľa skupiny NEMOS sú uvedené v Tabuľke 1 (Kümpfel et al., 2023).

Prevencia relapsov

Klinické postihnutie pri NMOSD je výsledkom neúplnej nápravy po atakoch, preto je liečba cielená na ich prevenciu (Kleiter et al., 2016). Obzvlášť vysoké riziko relapsu je v prvom roku choroby. Do roku 2019 boli odporúčania na dlhodobú liečbu NMOSD založené najmä na retrospektívnych štúdiách, sériách prípadov a otvorených štúdiách bez schválených imunoterapií. Sérostatus protilátok proti AQP4-IgG sa v liečebných algoritmoch nezohľadňoval. V imunopatogenéze NMOSD je dôležitá aktivácia systému kom-

plementu, dôležitú úlohu majú B bunky nielen prostredníctvom plazmablastov expanziou a produkciou autoprotilátok, ale aj prostredníctvom nerovnováhy v pro- a protizápalových funkciách B buniek, interleukín-6 (IL-6) stimuluje diferenciáciu naivných T buniek na prozápalové bunky TH17 a produkciu protilátok AQP4-IgG. U pacientov s NMOSD s protilátkami AQP4-IgG boli od roku 2019 schválené štyri terapie, ekulizumab, inebilizumab, satralizumab a ravulizumab, v Japonsku v roku 2022 rituximab (Tabuľka 1) (Kümpfel et al., 2023).

B bunkové terapie

Rituximab

Jedným z efektívnych mechanizmov účinnej liečby NMOSD je deplécia B buniek prostredníctvom monoklonálnych protilátok anti-CD20, čo potvrdzuje i viac ako 15-ročné používanie rituximabu pri NMOSD (Cree et al., 2005). Rituximab je chimérická monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na CD20-pozitívne B bunky a vedie k ich deplécii. Jeho klinická účinnosť pri NMOSD bola preukázaná v rôznych retrospektívnych i prospektívnych štúdiách vrátane AQP4-IgG pozitívnych a negatívnych pacientov, so znížením miery atakov o viac ako 80 % (Damato et al., 2016). Nedávna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia z Japonska (RIN-1) potvrdila účinnosť rituximabu pri AQP4-IgG pozitívnej NMOSD a rituximab bol v Japonsku schválený na liečbu NMOSD (Tahara et al., 2020). V Európe a USA sa používa ako terapia off-label.

Inebilizumab

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorá vedie k deplécii CD19 pozitívnych B buniek vrátane subpopulácií plazmatických buniek produkujúcich autoprotilátky. Údaje z fázy III randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie (N-Momentum) a jej otvorenej predĺženej fázy (medián 4,5 roka) ukázali, že inebilizumab významne znížil mieru atakov u pacientov s NMOSD v porovnaní s placebom a znížil riziko progresie disability potvrdenej po 3 mesiacoch (Cree et al., 2019; Rensel et al., 2022) (Tabuľka 2). Protilátky proti inebilizumabu nemali vplyv na účinnosť lieku. Vedľajšie účinky liečby zahŕňali infekcie

a reakcie súvisiace s infúziou, hlavne pri prvej infúzii, a boli mierne až stredne závažné. Neboli hlásené žiadne prípady oportúnnej infekcie alebo reaktívacie vírusových infekcií. Dvaja pacienti zomreli počas otvorenej fázy štúdie: jeden pacient v skupine s placebom zomrel na respiračné zlyhanie spôsobené relapsom NMOSD, druhý bol pacient v skupine s inebilizumabom a zomrel na dysfunkciu CNS neznámej príčiny. Možné nežiaduce účinky sú hypogamaglobulinémia a zvýšené riziko infekcie vrátane reaktívacie hepatitídy B a tuberkulózy a PML. FDA schválila inebilizumab v roku 2020 na liečbu dospelých pacientov s AQP4-IgG pozitívnou NMOSD, v Európe v roku 2022 (ako monoterapiu).

Inhibícia komplementu

Účinnou liečbou v prevencii relapsov NMOSD je inhibícia komplementovej kaskády C5 liekmi ekulizumab a ravulizumab (Asavapanumas et al., 2021).

Ekulizumab

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na komplementový proteín C5, bráni jeho štiepeniu a tým zabraňuje vytvoreniu komplexu terminálneho komplementu. Pôvodne bol vyvinutý na reumatologické ochorenia a schválený na liečbu paroxysmálnej nočnej hemoglobinúrie (PNH), atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) a myasténii gravis. Účinnosť a bezpečnosť ekulizumabu bola hodnotená v štúdiu PREVENT (ECU-NMO-301 – dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy III) so 143 pacientmi s NMOSD s pozitívou AQP4-IgG v porovnaní s placebom. Pacienti mali povolenú základnú imunosupresívnu terapiu s výnimkou rituximabu a mitoxantrónu. Liečba ekulizumabom významne znížila riziko atakov NMOSD v porovnaní s placebom (Palace et al., 2021; Wingerchuk et al., 2021). V otvorenej predĺženej fáze štúdie (ECU-NMO-302) 96 % z 33 pacientov na monoterapii ekulizumabom zostalo bez relapsu počas 192 týždňov. Ekulizumab má rýchly nástup účinku. Príležitostne sa vyskytli protilátky proti ekulizumabu, ale neovplyvnili jeho účinnosť (Wingerchuk et al., 2021). Výsledky štúdie s 55 pacientmi liečenými ekulizumabom v Nemecku a Rakúsku ukázali, že počas strednej fázy pozorovania

Tab. 1. Odporúčania na liečbu NMOSD podľa skupiny NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) (Kümpfel et al., 2023)

Liečba ataku ■ Liečba ataku NMOSD sa má začať čo najskôr ■ Po liečbe ataku (terapia vysokými dávkami glukokortikoidov a/alebo terapia aferézou) sa má perorálne znižovanie dávky glukokortikoidov dodržiavať až 3 – 6 mesiacov*, aby sa zabránilo následným atakom, najmä na začiatku alebo pri zmene dlhodobej imunoterapie ■ Pacienti, ktorí nevykazujú dostatočné zlepšenie po vysokých dávkach glukokortikoidov, by mali začať včas liečbu aferézou ■ Liečba aferézou môže byť prvou voľbou u pacientov s: ■ nedostatočnou odpoveďou na glukokortikoidy počas predchádzajúcich atakov ■ dostatočnou odpoveďou na liečbu aferézou počas predchádzajúcich atakov ■ ťažkou myelitídou ■ Ako terapia aferézou sa môže použiť výmena plazmy alebo imunoabsorpcia ■ U pacientov s ťažkými atakmi môže byť použitá súbežne liečba vysokými dávkami glukokortikoidov a aferéza <i>*Trvanie nízkodávkového prídavnej liečby glukokortikoidmi závisí od stavu protilátok AQP4-IgG, aktivity ochorenia, spôsobu účinku a očakávaného času nástupu účinku následnej imunoterapie na prevenciu relapsu</i>
Dlhodobá liečba ■ Dlhodobá imunoterapia musí byť odporúčaná pacientom s NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG už po prvom ataku ■ U pacientov, ktorí sú stabilní na terapiách off-label a nemajú žiadne významné vedľajšie účinky, nie je potrebné prejsť na inú liečbu ■ Môžu sa použiť konvenčné imunosupresívne terapie (azatiopín, mykofenolát mofetil, perorálne glukokortikoidy), ale považujú sa za menej účinné ako biologická liečba ■ Nízke dávky glukokortikoidov sa nemajú používať ako monoterapia na prevenciu atakov, pokiaľ nie sú dostupné žiadne iné možnosti
Dlhodobá liečba pri AQP4-IgG pozitívnej NMOSD: iniciácia a výberové kritériá ■ Ekulizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituximab, satralizumab a tocilizumab sú vysokoúčinné terapie pre AQP4-IgG pozitívnu NMOSD. Kým neexistujú dôkazy preukazujúce signifikantne nadradenosť jedného lieku nad iným, každý je vhodný pre inú klinickú potrebu a situáciu ■ Dlhodobá imunoterapia pri AQP4-IgG pozitívnych NMOSD by mala byť iniciovaná jednou z monoklonálnych protilátok ekulizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituximab alebo satralizumab, kedykoľvek sú dostupné ■ Pri výbere imunoterapie by sa mali zvážiť faktory, ako je závažnosť ataku, úprava po ataku, účinnosť, nástup účinku, komorbidita, vedľajšie účinky/bezpečnosť/úmrtnosť súvisiaca s liekom, vek, plánované rodičovstvo, preferencie pacienta, adherencia, klinická účinnosť a dostupnosť/náklady ■ Dlhodobá imunoterapia monoklonálnymi protilátkami by sa mala začať ako monoterapia, pokiaľ si komorbidita nevyžaduje kombináciu s klasickými imunosupresívnymi terapiami* <i>*Toto neovplyvňuje odporúčanie nízkych dávok perorálnych glukokortikoidov ako perorálneho znižovania dávok po liečbe ataku a ako premostujúcej terapie pri zmene imunoterapie</i>
Dlhodobá liečba pri dvojito séronegatívnej NMOSD ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na odhalenie významu „skutočnej“ dvojito negatívnej NMOSD, ktorý zostáva dodnes neznámy ■ Dlhodobá imunoterapia pri dvojito negatívnej NMOSD by sa mala začať po druhom ataku alebo po závažnom prvom ataku ■ Liečby prvej línie pri dvojito negatívnej NMOSD sú klasické imunosupresívne terapie alebo rituximab, v závislosti od charakteristík pacienta. V prípade zlyhania liečby je vhodné zvážiť liečbu rituximabom, kombinovanou liečbou, tocilizumabom alebo inou experimentálnou terapiou
Dlhodobá liečba a algoritmus zmeny liečby ■ V prípade zlyhania liečby klasickými imunosupresívmi je potrebné prejsť na monoklonálne protilátky ■ V prípade zlyhania liečby monoklonálnou protilátkou sa má liečba zmeniť na inú monoklonálnu protilátku s odlišným mechanizmom účinku ■ Interval medzi terapiami by mal byť čo najkratší, so zohľadnením charakteru účinku a latencie nástupu účinku následnej terapie, ako aj potenciálnych nežiaducich účinkov vyplývajúcich z prekryvania sa rozdielnych terapií ■ Pri zmene imunoterapie by sa mala uskutočniť preklenovacia liečba nízkymi dávkami perorálnych glukokortikoidov 3 až 6 mesiacov, v závislosti od mechanizmu účinku a nástupu účinku následnej terapie, pretrvávania účinku predchádzajúcej terapie, aktivity ochorenia, komorbidít a vedľajších účinkov
Trvanie dlhodobej liečby ■ Imunoterapia má pokračovať pri stabilnom stave u AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ak je liečba dočasne alebo trvalo prerušená z dôvodu vedľajších účinkov alebo z rozhodnutia pacienta. U dvojito negatívnych pacientov s NMOSD, ktorí sú stabilní viac ako 5 rokov, možno zvážiť prehodnotenie imunoterapie ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na skúmanie významu séroreverzie na séronegativitu, ktorá je dodnes neznáma
Dlhodobá liečba a tehotenstvo ■ Pacientky v reprodukčnom veku s AQP4-IgG pozitívnou NMOSD musia byť včas informované o možnosti plánovania rodiny, o rizikách a výhodách tehotenstva a imunoterapie počas tehotenstva ■ Tehotenstvo sa má plánovať počas stabilnej fázy choroby ■ Teratogénnym liekom, ako je mykofenolát mofetil alebo metotrexát, sa treba vyhnúť u pacientky vo fertilnom veku a nahradiť ich pred tehotenstvom bezpečnejšími možnosťami liečby ■ Dlhodobá imunoterapia sa nemá prerušiť alebo odložiť z dôvodu želaného tehotenstva ■ Liečba monoklonálnou protilátkou (ekulizumab/ravulizumab, rituximab, tocilizumab)* alebo azatiopínom má pokračovať počas tehotenstva. Rozhodnutie, ktorý z týchto liekov bude podávaný počas tehotenstva, by sa malo zakladať na faktoroch, ako sú napr. počas rozpadu lieku, trvanie účinku, riziko relapsu choroby po vysadení, pomer riziko/benefit, preferencie pacientky a dostupnosť ■ Pacientky, ktoré pokračujú v liečbe počas tehotenstva, musia byť dôkladne poučené o možných rizikách vrátane infekcií. Prísne hodnotenie pomeru rizika a prínosu liečby sa musí vykonať pred otehotnením a matka a plod sa majú dôsledne sledovať počas tehotenstva a po pôrode ■ Vzhľadom na obmedzené údaje o použití monoklonálnych protilátok počas gravidity by sa mal u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, uprednostniť rituximab ■ Pacientky so stabilným ochorením pri liečbe azatiopínom, ktoré otehotnejú, majú pokračovať v liečbe ■ Ak dôjde k expozícii liekom namiereným proti B bunkám, počas tehotenstva by sa malo vykonať vyšetrenie počtu lymfocytov a B buniek u novorodenca (pupočnická krv) ■ Ak liečba monoklonálnou protilátkou pokračuje aj počas tehotenstva, načasovanie očkovania živými oslabenými vakcínami treba prediskutovať s pediatriami a opatrne plánovať ■ V prípade prerušenia liečby počas tehotenstva by sa mala skoro po pôrode obnoviť dlhodobá imunoterapia <i>*Na základe aktuálne dostupných údajov</i>
Očkovanie ■ U pacientov s aktívnou NMOSD sa nemá odkladať začatie liečby z dôvodu neúplného stavu očkovania. Očkovanie by sa malo aktualizovať podľa národných odporúčaní a noriem čo najskôr ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na hodnotenie vplyvu očkovania na priebeh ochorenia a odpoveď na očkovanie počas dlhodobej imunoterapie u pacientov s NMOSD

Tab. 2. Prehľad selektívnych imunosupresív pre NMOSD

	Satralizumab	Ekulizumab	Ravulizumab	Inebilizumab
Cieľ	IL-6R	Komplement C5	Komplement C5	CD19+ Ly
Charakteristika	Humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na membránovo viazané aj rozpustné receptory IL-6 a zabraňuje väzbe IL-6, čím blokuje signálne dráhy IL-6, ktoré sa podieľajú na zápale	Humanizovaná rekombinantná monoklonálna protilátka IgG2/4k, ktorá sa viaže na ľudský proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu	Monoklonálna protilátka IgG2/4K, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a (prozápalový anafylatoxín) a C5b (iniciačná subjednotka membránolytického komplexu [MAC alebo C5b-9]) a zabraňuje vzniku C5b-9	Monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na CD19, čo je antigén na bunkovom povrchu prítomný na pre-B a zreloch B bunkových lymfocytoch vrátane plazmablastov a niektorých plazmatických buniek
Klinické štúdie	SAkuraSKY (vek 12 – 74 rokov) N = 83 55 AQP4 pozit., 28 AQP4 negat. SakuraStar (vek 18 – 74 rokov) N = 95 64 AQP4 pozit., 31 AQP4 negat. (Yamamura et al., 2019; Traboulsee et al., 2023)	PREVENT (vek ≥ 18 rokov) N = 143 AQP4 pozit. (Pittock et al., 2019; Wingerchuk et al., 2021)	ALXN1210-NMO-307 (vek ≥ 18 rokov) N = 58 AQP4 pozit. (Pittock et al., 2023)	N-Momentum (vek ≥ 18 rokov) N = 230 213 AQP4 pozit., 17 AQP4 negat. (Cree et al., 2019; Bennet et al., 2022)
Redukcia rizika relapsu (%)	78 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 pozit.) 74 % redukcia relapsov vs. placebo celá kohorta	94,2 % redukcia relapsov vs. placebo	98 % redukcia relapsov vs. placebo	77 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 pozit.) 73 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 negat.)
Spôsob podávania	SC: týždeň 0, 2, a 4, potom každé 4 týždne	IV: 4 dávky týždenne, potom každé 2 týždne	IV: deň 1 a 15, potom každých 8 týždňov	IV: deň 1 a 15, potom každých 6 mesiacov
Pozitivita AQP4-IgG v kohorte pacientov	SAkuraSKY: 66 % AQP4 pozit., 34 % AQP4 negat. SAkuraStar: 65 % AQP4 pozit., 35 % AQP4 negat.	100 % AQP4 pozit.	100 % AQP4 pozit.	92 % AQP4 pozit. 8 % s AQP4 negat.
Pozorované nežiaduce účinky	Infekcie Reakcia spojená s injekciou Hepatotoxicita Leukopénia, pokles neutrofilov Bolesti hlavy Artralgie	Bolesti hlavy Meningokoková infekcia (odporúčaná vakcinácia) Leukopénia, anémia Reakcia spojená s infúziou	Bolesti hlavy Meningokoková infekcia (odporúčaná vakcinácia) Infekcie horných dýchacích ciest Hnačka	Infekcie Reakcia spojená s infúziou Reaktivácia hepatitídy B Hypogamaglobulinémia
Terapeutické indikácie pri NMOSD	V monoterapii alebo v kombinácii s IST na liečbu NMOSD u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4	Dospelí s MOSD s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4 (potrebná vakcinácia proti <i>Neisseria meningitidis</i>)	Dospelí s NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4	Dospelí s NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4

AQP4 – aquaporín 4, IL-6R – interleukín-6 receptor, IV – intravenózne, SC – subkutánne, IST – imunosupresívna terapia, NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder

14,6 mesiaca boli všetci pacienti bez atakov (Ringelstein, 2022). Štúdia s ekulizumabom v Japonsku u 147 pacientov (NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG) ukázala podobnú účinnosť v prevencii relapsov a bezpečnosti ako štúdia PREVENT (Nakashima et al., 2023). Údaje o dlhodobej bezpečnosti ekulizumabu pri NMOSD sú primárne odvodené od iných indikácií. Ekulizumab zvyšuje riziko vzniku meningokokovej a enkapsulovanej bakteriálnej infekcie. V štúdii PREVENT boli pacienti pred podaním lieku očkovaní proti *Neisseria meningitidis* a neboli hlásené žiadne infekcie *N. meningitidis* (Pittock et al., 2019).

Ekulizumab bol schválený EMA v krajinách Európskej únie 4. 9. 2019 pre pacientov s recidivujúcim priebehom ochorenia, t.j. po druhom ataku, FDA schválila liek v roku 2019 pre dospelých pacientov s NMOSD s pozitívnymi protilátkami AQP4-IgG, v Japonsku bol schválený v roku 2019. Na Slovensku sa ekulizumab dostáva do úhradového systému od 1. 6. 2024 pre indikácie NMOSD a gMG.

Ravulizumab

Ravulizumab je monoklonálna protilátka proti komplementovému faktoru C5, schválený bol na liečbu PNH v roku 2018, aHUS

a myasténie gravis (Lin et al., 2021). Účinnosť ravulizumabu sa hodnotila v otvorenej klinickej štúdii u 58 pacientov s NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG (ALXN1210-NMO-307), jednak v monoterapii (51,7 %), alebo v kombinácii s imunosupresívami (IST) (kortikosteroidy, azatioprín, mykofenolát mofetil, takrolimus). Výsledky ukázali, že pacienti liečení ravulizumabom s alebo bez súbežnej IST nemali relaps (priemerné sledovanie 90,93 týždňov). Multicentrická otvorená štúdia fázy III (CHAMPION-NMOSD; NCT04201262) porovnala pacientov s NMOSD a pozitivitou AQP4-IgG na liečbe ravulizumabom so skupinou s pla-

cebom zo štúdie PREVENT (Pittock et al., 2023). U žiadneho pacienta v skupine s ravulizumabom v porovnaní s placebom po najmenej 50 týždňoch liečby nedošlo k relapsu. Neboli hlásené žiadne úmrtia. V skupine s ravulizumabom bola hlásená infekcia *N. meningitidis* u dvoch očkovaných pacientov – obaja sa úplne zotavili bez následkov. Nástup účinku je rýchly a protilátky proti ravulizumabu boli zatiaľ pozorované len u pacientov s myasténiou gravis. Inhibícia komplementu zvyšuje riziko infekcie enkapsulovanými baktériami, preto je potrebné očkovanie proti meningokokom aspoň 2 týždne pred začatím liečby ravulizumabom (Tabuľky 1 a 2). Dlhodobé údaje o ravulizumabe zatiaľ nie sú k dispozícii. EMA schválila ravulizumab na liečbu dospelých pacientov s NMOSD s protilátkami AQP4-IgG.

Blokáda receptora interleukínu-6

Tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 namierená proti receptoru IL-6 (IL-6R). Kazuistiky a série prípadov ukázali, že tocilizumab znižuje riziko relapsov a tiež môže zlepšiť neurologické postihnutie u pacientov s NMOSD. V štúdiu TANGO (otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy II) tocilizumab významne znížil riziko relapsu v porovnaní s azatioprínom pri vysokoaktívnej NMOSD (Zhang et al., 2020). Výskyt vážnych nežiaducich prejavov bol nižší v skupine s tocilizumabom ako v skupine s azatioprínom. Boli zaznamenané dve úmrtia, jedno na tocilizumabe a jedno na azatiopríne, oba prípady boli klasifikované ako nesúvisiace s liečbou (Zhang et al., 2020). Údaje o tocilizumabe ako liečbe prvej línie pri NMOSD sú vzácne a tocilizumab nebol schválený pre NMOSD. V prípadových štúdiách sa úspešne použil tocilizumab ako záchranná terapia u pacientov s agresívnou NMOSD, u ktorých zlyhali iné liečby vrátane rituximabu (Ringelstein et al., 2015). Nástup účinku je po niekoľkých týždňoch. Jedna štúdia skúmajúca liečbu tocilizumabom do 2 týždňov po ataku NMOSD ukázala priaznivý efekt na priebeh ochorenia, avšak údaje o dlhodobom používaní tocilizumabu pri NMOSD sú vzácne a dostupné v iných indikáciách. Vedľajšie účinky sú

podobné ako pri satralizumabe (nasledujúci odsek), zahŕňajú aj riziko divertikulitídy a gastrointestinálnych perforujúcich komplikácií (Zhang et al., 2020).

Satralizumab

Satralizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2 zacielená na IL-6R. Účinnosť a bezpečnosť lieku sa hodnotila v dvoch klinických štúdiách, SAKuraStar (ako monoterapia v porovnaní s placebom) a SAKuraSky (ako prídavná liečba k perorálnemu imunosupresívu). Satralizumab bol účinný u pacientov s NMOSD s pozitívitou AQP4-IgG, ale nie u pacientov s negatívnou AQP4-IgG (Traboulsee et al., 2020; Yamamura et al., 2019). Protilátky proti satralizumabu sa vyskytli vo významnom počte pacientov, ale nemali vplyv na účinnosť lieku. Nástup účinku satralizumabu je v priebehu 8 – 12 týždňov. Údaje o dlhodobej účinnosti dostupné z otvorených predĺžených štúdií SAKuraSky a SAKuraStar (111 AQP4-IgG pozitívnych pacientov liečených satralizumabom v priemere 4,4 roka) ukázali, že viac ako 70 % pacientov zostalo bez atakov, 90 % bez závažných atakov a viac ako 85 % nemalo zhoršenie v EDSS. Neboli hlásené žiadne úmrtia (Yamamura et al., 2022). Pri liečbe satralizumabom je zvýšené riziko infekcie vrátane závažných a potenciálne smrteľných, ako je hepatitída B a reaktivácia tuberkulózy.

Satralizumab bol schválený v Kanade na liečbu AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a viac (2020), v USA (2020), Japonsku (2020), Južnej Kórei (2021) a Európe (tiež od 12 rokov) (2021).

Algoritmus liečby u pacientov s NMOSD s pozitívitou protilátok AQP4-IgG

Účinnosť terapeutických protilátok pri liečbe NMOSD s pozitívitou AQP4-IgG je vyššia ako pri klasických imunosupresívach. Ekulizumab, ravulizumab, inebilizumab, rituximab a satralizumab preukázali v štúdiách účinnosť u AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD. Porovnanie účinnosti týchto liekov navzájom, hlavne času do prvého relapsu, ukázalo, že liečba ekulizumabom môže byť

účinnnejšia pri prevencii relapsu NMOSD než liečba inebilizumabom, alebo satralizumabom, avšak iba inebilizumab preukázal redukciu zhoršenia v EDSS (Valencia-Sanchez et Wingerchuk, 2021). Tieto porovnania sú limitované rozdielmi v štúdiách, čo sa týka metód hodnotenia, definícií ataku, populácie pacientov a kritérií ich zaradenia. Nakoľko má NMOSD závažné následky ataku a relapsov, je opodstatnená skorá intervencia už po prvom ataku, najmä pri pozitívite AQP4-IgG. Pri výbere lieku na prevenciu relapsov NMOSD by sa mal brať do úvahy vek (satralizumab je jediný liek povolený nad 12 rokov), aktivita a závažnosť ochorenia, spôsob a nástup účinku lieku, možnosť kombinácie s imunosupresívami, vplyv na autoimunitné a iné komorbidity, plánovanie tehotenstva, frekvencia a spôsob podávania lieku, vedľajšie účinky, bezpečnostný profil, dostupnosť lieku a stav schválenia regulačnými orgánmi (Costello et Burton, 2022). Pri výbere imunoterapie u starších pacientov s NMOSD je nutné zvážiť imunosenescenciu, vyššie riziko komorbidít a infekcií. Čo sa týka mechanizmu účinku, inhibitory komplementu majú rýchle stabilizačné účinky bez ovplyvnenia adaptívnej imunity, kým inhibitory IL-6R majú dlhodobý imunomodulačný účinok a deplécia B buniek imunosupresívny efekt (Brod, 2020). Odporúčania skupiny NEMOS pre iniciáciu a sekvenovanie dlhodobej liečby pre AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD je v Tabuľke 1. Monoklonálne protilátky ekulizumab, inebilizumab, satralizumab aj rituximab boli navrhnuté ako liečba prvej línie pre NMOSD s pozitívitou AQP4-IgG. Optimálne trvanie imunosupresívnej liečby nie je zatiaľ známe, avšak vzhľadom na vysoké riziko relapsu pri vysadení imunosupresie by mala byť liečba celoživotná (Li et al., 2022).

Záver

Nové poznatky o patogenéze NMOSD viedli k vývoju nových, cielených a vysokoúčinných liekov pre pacientov s pozitívitou protilátok AQP4-IgG. Tieto terapie sú efektívne v oddialení relapsu choroby, poskytujú individuálny prístup k liečbe, vyžadujú si ale starostlivé sledovanie vedľajších účinkov a nedostatočnej odpovede na liečbu.

LITERATÚRA

1. Brod SA. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102538.
2. Costello F, Burton JM. Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. *J Neurol.* 2022;1-8.
3. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005; 64:1270-1272.
4. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet.* 2019;394:1352-1363.
5. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:1342-1348.
6. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:2025-2037.
7. Kim W and Kim HJ. An update on biologic treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(1):111-121.
8. Kümpfel T, Gíglhuber K, Aktas O, et al. The Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology.* 2023;271(1):141-176.
9. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016;79:206-216.
10. Li R, Li C, Huang Q, et al. Immunosuppressant and neuromyelitis optica spectrum disorder: optimal treatment duration and risk of discontinuation. *Eur J Neurol.* 2022;29:2792-2800.
11. Lin J, Xue B, Zhu R, et al. Intravenous immunoglobulin as the rescue treatment in NMOSD patients. *Neurol Sci.* 2021;42:3857-3863.
12. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:1-13.
13. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102641.
14. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol.* 2023;93:1053-1068.
15. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:614-625.
16. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler* (Houndmills, Basingstoke, Engl). 2022;28:925-932.
17. Ringelstein M.ECTRIMS 2022 – ePoster. *Mult Scler J.* 2022;28:692-945.
18. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72:756-763.
19. Sirietho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268:4549-4562.
20. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:298-306.
21. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:402-412.
22. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. Emerging targeted therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs.* 2021;35:7-17.
23. Wang Y, Zhong X, Wang H, et al. Batoclimab as an add-on therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder patients with acute attacks. *Eur J Neurol.* 2022;30:195-203.
24. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-189.
25. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021;89:1088-1098.
26. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:2114-2124.
27. Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;66:104025.
28. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:391-401.