

zatiaľ neexistuje. Ako off-label liečba sa na prevenciu relapsov pri NMOSD používajú imunosupresíva ako azatioprin, 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/aféza (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 pozitívnu 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 paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH), atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) a myasténiu 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