

ceboom 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 pozitívou 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 pozitívou protilátok AQP4-IgG

Účinnosť terapeutických protilátok pri liečbe NMOSD s pozitívou 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 redukcii 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 imunosenesescenciu, vyššie riziko komorbidity 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 pozitívou 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 pozitívou 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.