

ΝΕΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΚΟΥΑΠΟΡΙΝΗΣ-4: ΚΕΙΜΕΝΟ ΘΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιωάννης Τζάρτος¹, Δημήτριος Τζανετάκος¹, Χρήστος Μπακιρτζής², Μαρίνα Μποζίκη², Γεωργία Δερετζή³, Σωτήριος Γιαννόπουλος¹, Ευθύμιος Δαρδιάτης⁴, Μαρία-Ελευθερία Ευαγγελιοπούλου⁵, Πάνος Σταθόπουλος⁵, Βασίλειος Μαστοροδήμος⁶, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης^{1,7}, Κωνσταντίνος Κυήνιτηρέας^{5,8}, Συγκλητή-Εριέττα Περίδου⁹, Γεώργιος Τσιβγούλης^{1,10}, Ιωάννης Ηλιόπουλος¹¹, Νικόλαος Γρηγοριάδης².

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «Αττικών».

² Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

³ Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπαγεωργίου»

⁴ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

⁵ Α' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

⁶ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

⁷ Β' Νευρολογική Κλινική, Metropolitan Hospital

⁸ Β' Νευρολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center.

⁹ Νευρολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

¹⁰ Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America.

¹¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Περίληψη

Το φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) είναι μια σπάνια αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η διάγνωση στηρίζεται στα διεθνή αναθεωρημένα κριτήρια του 2015 βάσει κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών στοιχείων, ενώ αναλόγως της παρουσίας ή όχι αυτό-αντισωμάτων κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4) στον ορό οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε AQP4-IgG οροθετικούς ή οροαρνητικούς. Η θεραπευτική αντιμετώπισή τους έως τώρα βασιζόταν σε εκτός ενδείξεων ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Προσφάτως εγκρίθηκαν τέσσερα νέα μονοκλωνικά αντισώματα για τους AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς: το satralizumab, το eculizumab, το inebilizumab και το ravulizumab. Ο σκοπός του παρόντος κειμένου θέσεων της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας (ENE) είναι η ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τις νέες αυτές θεραπείες της οροθετικής NMOSD, με στόχο τη σύγχρονη και βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση της πάθησης. Αρχικά, αναφέρονται συνοπτικά η παθοφυσιολογία της νόσου, τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήριά της, καθώς και οι μη εγκεκριμένες θεραπείες. Ακολούθως, συνοψίζονται οι νεότερες εγκεκριμένες θεραπείες, με έμφαση στην αποτελεσματικότητα και στις κύριες παρενέργειες αυτών των φαρμάκων, βασιζόμενοι στις σχετικές κλινικές μελέτες. Τέλος, παρέχονται συστάσεις για την εφαρμογή των νεότερων ειδικών θεραπειών στην οροθετική NMOSD, στηριζόμενες στα σχετιζόμενα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Λέξεις ευρητηρίου: κείμενο θέσεων, φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας, αυτο-αντισώματα κατά της ακουαπορίνης-4, μονοκλωνικά αντισώματα

NEW PROPHYLACTIC TREATMENTS FOR NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WITH AQUAPORIN-4 ANTIBODIES: A POSITION PAPER OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY

John Tzartos¹ MD, Dimitrios Tzanetakos¹ MD, Christos Bakirtzis² MD, Marina Boziki² MD, Georgia Deretzi³ MD, Sotirios Giannopoulos¹ MD, Efthimios Dardiotis⁴ MD, Maria-Elephtheria Evangelopoulos⁵ MD, Panos Stathopoulos⁵ MD, Vasileios Mastorodemos⁶ MD, Konstantinos Voumvourakis^{1,7} MD, Constantinos Kyliantiras^{8,8}MD, Sygkliti-Henrietta Pelidou⁹ MD, Georgios Tsvigoulis^{1,10} MD, Ioannis Iliopoulos¹¹ MD, Nikolaos Grigoriadis² MD.

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" Hospital, Athens, Greece.

² Second Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

³ Department of Neurology, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece.

⁴ Department of Neurology, University Hospital of Larissa, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece.

⁵ First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Eginition Hospital, Athens, Greece.

⁶ Department of Neurology, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece.

⁷ Second Department of Neurology, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece.

⁸ Second Department of Neurology, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece

⁹ Neurology Department, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece.

¹⁰ Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America

¹¹ Department of Neurology, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare autoimmune demyelinating disease of the Central Nervous System. The diagnosis is based on the 2015 international revised criteria using clinical, laboratory, and imaging data, which is stratified further depending on the presence of aquaporin-4 (AQP4) IgG antibodies in seropositive and seronegative patients. Until now, off-label immunosuppressive drugs have been used in NMOSD therapeutics. Recently, four new monoclonal antibodies have been approved for AQP4-IgG seropositive patients: satralizumab, eculizumab, inebilizumab, and ravulizumab. The goal of this position statement of the Neuroimmunology section of the Hellenic Neurological Society is to inform the scientific community regarding these novel therapies approved for seropositive NMOSD, suggesting an up-to-date and optimal therapeutic approach for NMOSD. In the current position paper, we briefly summarize the pathophysiology of NMOSD, the current diagnostic criteria, and the available off-label treatments. Subsequently, the newly approved therapies are presented, emphasizing on the efficacy and the main adverse reactions according to the relevant clinical trials. Finally, we provide current recommendations for the application of these individualized therapies for seropositive NMOSD patients, based on up-to-date literature.

Key Words: position statement, neuromyelitis optica spectrum disorder, auto-antibodies against aquaporin-4, monoclonal antibodies

Εισαγωγή

Η παθοφυσιολογία της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO), ή νόσου του Devic, ήταν άγνωστη έως το 1999 και η διάγνωση βασιζόταν σε κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα σχετιζόμενα με οπτική νευρίτιδα και μυελίτιδα^[1]. Αρχικά, αυτή η έλλειψη αναγνώρισης του παθογενετικού μηχανισμού είχε ως αποτέλεσμα τη μη στοχευμένη αντιμετώπιση της νόσου, με συνέπεια συχνά τη βαριά κλινική πορεία των NMO ασθενών^[1]. Το 2004 οι Lennon και συνεργάτες εντόπισαν, σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της NMO, IgG αντισώματα που έδεναν στους αστροκυτταρικούς ποδίσκους^[2] και ειδικότερα

συνδέονταν με την aquaporin-4 (AQP4), μια πρωτεΐνη-διάλυτο του ύδατος. Με τον τρόπο αυτό ταυτοποιήθηκαν τα ειδικά αντισώματα AQP4-IgG με παθογόνες ιδιότητες, όπως έχει δείχθει σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματικά μοντέλα καθώς και σε παθολογοανατομικές μελέτες σε ασθενείς με NMO^[3]. Η παρουσία αυτών των αυτο-αντισωμάτων σε ασθενείς με απομυελινοτική νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κλινικών υποτροπών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση της κλινικής αναπηρίας^[4]. Παράλληλα, είναι σημαντική η εντόπιση των AQP4-IgG σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς η χορήγηση ορισμένων εκ των ειδικών για την

Πολυπληλή Σκλήρυνση νοσοτροποποιητικών φαρμάκων (όπως οι ιντερφερόνες, η φιγκολιμόδη και άλλα) ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της νόσου^[3].

Το 2007 περιγράφηκε το φάσμα της ΝΜΟ (NMOSD), το οποίο περιελάμβανε και περιπτώσεις ασθενών που μόνο μερικώς πληρούσαν τα κλινικο-απεικονιστικά κριτήρια της ΝΜΟ^[5], έχοντας όμως αναγκαία προϋπόθεση την οροθετικότητα στα αντι-AQP4-IgG^[6]. Το 2015 δημοσιεύθηκαν τα νεότερα κριτήρια για τη ΝΜΟΣD, κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς με απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ και φαινότυπο ΝΜΟΣD αναλόγως της παρουσίας ή απουσίας AQP4-IgG ορού σε οροθετικούς και οροαρνητικούς^[7] αντίστοιχα (**Πίνακας 1**). Παράλληλα, ταυτοποιήθηκαν ασθενείς με φαινότυπο ΝΜΟΣD, που ήταν αρνητικοί για τα AQP4-IgG και οροθετικοί για τα myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-IgG^[3,8,9]. Όσον αφορά την επιδημιολογία της οροθετικής AQP4-IgG ΝΜΟΣD, παρατηρείται σαφής επικράτηση στο γυναικείο φύλο (αναλογία 9 : 1)^[10], η μέση ηλικία έναρξης εκδηλώσεων νόσου είναι περίπου τα 40 έτη^[11], ενώ λιγότερο συχνά παρατηρείται στην παιδική^[12] αλληά και όψιμη ηλικία^[13]. Ο επιπολασμός της ΝΜΟΣD κυμαίνεται στο 0,5–4/100.000^[14,15] και η ετήσια επίπτωσή της υπολογίζεται από 0,5–0,8/1.000.000 στη λευκή φυλή^[16–19] έως και 7,3/1.000.000 σε έγχρωμους πληθυσμούς^[20].

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΝΜΟΣD μπορεί να διακριθεί σε αγωγή της οξείας φάσης και σε αγωγή μακροχρόνιας προφύλαξης με στόχο την μείωση των υποτροπών και της εξέλιξης της κλινικής αναπηρίας. Συγκεκριμένα, οι ώσεις της νόσου αντιμετωπίζονται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή/και π्लाσμαφαίρεση, αναλόγως της βαρύτητας του επεισοδίου^[21]. Οι προφυλακτικές θεραπείες που έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υποτροπών της νόσου έως σήμερα είναι μη ειδικά για τη νόσο ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κορτικοστεροειδή από του στόματος, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, ριτουξιμάμπη, μυκοφαινολάτη μοφετίλη). Τα δεδομένα αυτά έχουν προκύψει από σειρές περιστατικών, μη τυχαιοποιημένες αναδρομικές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, αλληά και από μία διπλά-τυφή τυχαιοποιημένη μελέτη της ριτουξιμάμπης με λίγους ασθενείς^[22]. Στις ανωτέρω μελέτες οι μη ειδικές αυτές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δόθηκαν είτε ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμούς τους, με αρκετά δεδομένα να συγκλίνουν υπέρ της αποτελεσματικότητας της ριτουξιμάμπης^[3,22–28].

Προσφάτως, τέσσερις νέοι βιολογικοί παράγοντες έλαβαν έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) με τους τρεις εξ' αυτών να έχουν λάβει και από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) ως ειδικές θεραπείες για την οροθετική AQP4-IgG ΝΜΟΣD, βάσει των στοιχείων αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^[29–33].

1. Νέες εγκεκριμένες προφυλακτικές θεραπείες για την οροθετική AQP4-IgG ΝΜΟΣD:

Έχοντας κατανοήσει τα βασικά στάδια της παθοφυσιολογίας της οροθετικής AQP4-IgG ΝΜΟΣD, όπως (1) η διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων μέσω της IL-6, (2) η παραγωγή αντισωμάτων από τους π्लाσμαβλάστες και τα π्लाσματοκύτταρα και (3) η ενεργοποίηση του συμπληρώματος με την καταστροφή της AQP4 και των αστροκυττάρων, μπορούμε να εφαρμόσουμε πλέον ειδικές θεραπείες επεμβαίνοντας σε αυτά τα στάδια της νόσου^[3]. Οι τέσσερις νέες ειδικές ανοσοθεραπείες για την οροθετική ΝΜΟΣD είναι το satralizumab (Enspryng®, έγκριση FDA 2020, έγκριση EMA 2021), το eculizumab (Soliris®, έγκριση FDA 2019, έγκριση EMA 2019), το inebilizumab (Uplizna®, έγκριση FDA 2020, έγκριση EMA 2022) και το ravulizumab (Ultomiris®, έγκριση EMA 2023). Εν συνεχεία αναφέρονται οι μηχανισμοί δράσης τους και τα στοιχεία που προέκυψαν από τις αντίστοιχες κλινικές μελέτες, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ανωτέρω βιολογικών παραγόντων.

1.1. Satralizumab (Enspryng®):

Το satralizumab είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδέεται στους υποδοχείς της IL-6, εμποδίζοντας έτσι τη δέσμευση της IL-6 από τους υποδοχείς αυτούς, με συνέπεια την αναστολή της δράσης της IL-6 που εμπλέκεται στη φλεγμονώδη διαδικασία^[34,35]. Επιπλέον, το satralizumab έχει την ιδιότητα να αποδεσμεύεται από τον υποδοχέα κατά την ενδοκυττάρωση ώστε να μπορεί να επιστρέψει στο αίμα, αυξάνοντας το χρόνο δράσης του φαρμάκου στον οργανισμό. Στην AQP4-IgG οροθετική ΝΜΟΣD, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στον ορό, ιδίως στις υποτροπές της νόσου. Η δράση της IL-6 είναι πλειοτροπική όπως επισημαίνεται παρακάτω: 1) προκαλεί τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε π्लाσμαβλάστες και π्लाσματοκύτταρα που παράγουν AQP4-IgG^[36], 2) ευοδώνει τη μετατροπή των Τ-λεμφοκυττάρων σε προφλεγμονώδη Th17 κύτταρα, και 3) αυξάνει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού^[37,38]. Πριν την δοκιμή του satralizumab στην ΝΜΟΣD, προηγήθηκαν αναφορές περιστατικών με ανταπόκριση στο tocilizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα με παρόμοιο μηχανισμό με το satralizumab, προκαλώντας αναστολή του μονοπατιού της IL-6^[39–41]. Μάλιστα, σε μια συγκριτική μελέτη το tocilizumab έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε AQP4-IgG οροθετικούς ΝΜΟΣD ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη^[42]. Το satralizumab παρουσιάζει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα σε σχέση με το tocilizumab, υπερτερώντας έτσι φαρμακοκινητικά.^[43,44]

Δύο κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του satralizumab στην

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD σε ενήλικους ασθενείς

(σύμφωνα με τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια του 2015⁷⁾)

| |
|--|
| Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD με θετικά τα AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. ≥ 1 βασικό κλινικό χαρακτηριστικό2. θετικό αποτέλεσμα για την AQP4-IgG χρησιμοποιώντας την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο (ισχυρά προτεινόμενη μέθοδος η cell-based assay)3. αποκλεισμός άλλων εναλλακτικών διαγνώσεων |
| Διαγνωστικά κριτήρια για την NMOSD με αρνητικά τα AQP4-IgG ή άγνωστης κατάστασης των AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. ≥ 2 από τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων κλινικών επεισοδίων, που πληρούν όλες τις παρακάτω προϋποθέσεις:<ol style="list-style-type: none">α) ≥ 1 από τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να είναι η οπτική νευρίτιδα, η οξεία επιμήκης εκτεταμένη εγκάρσια μυελίτιδα ή σύνδρομο εσχάτης περιοχής (area postrema syndrome)β) διασπορά στο χώρο (≥ 2 διαφορετικά βασικά κλινικά χαρακτηριστικά)γ) εκπλήρωση πρόσθετων απαιτήσεων στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, όπου απαιτείται2. αρνητικά αποτελέσματα για την AQP4-IgG χρησιμοποιώντας την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο ή μη διαθέσιμος έλεγχος3. αποκλεισμός άλλων εναλλακτικών διαγνώσεων |
| Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά: <ol style="list-style-type: none">1. οπτική νευρίτιδα2. οξεία μυελίτιδα3. σύνδρομο εσχάτης πτέρυγας (επεισόδιο κατά τα άλλα ανεξήγητου λόξυγκα ή ναυτίας ή εμέτου)4. οξύ στελεχιαίο σύνδρομο5. συμπτωματική ναρκοληψία ή οξύ διεγκεφαλικό κλινικό σύνδρομο με τυπικές για NMOSD εστίες διεγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία6. συμπτωματικό οξύ εγκεφαλικό σύνδρομο με τυπικές για NMOSD εστίες εγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία |
| Επιπρόσθετες προϋποθέσεις στη μαγνητική τομογραφία για την NMOSD με αρνητικά AQP4-IgG ή άγνωστη κατάσταση των AQP4-IgG ορού: <ol style="list-style-type: none">1. οξεία οπτική νευρίτιδα: απαιτείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου2. α) χωρίς παθολογικά ευρήματα, ή μη ειδικές εστίες στην λευκή ουσία β) με προσβολή $> 1/2$ του μήκους του οπτικού νεύρου ή του οπτικού χιάσματος, με εστία υψηλού σήματος στην T2 ακολουθία ή με πρόσληψη γαδολινίου στην T1 ακολουθία3. οξεία μυελίτιδα: απαιτείται παρουσία ενδομυελικής βλάβης επεκτεινόμενης σε ≥ 3 συνεχόμενα μυελοτόμια ή παρουσία εστιακής ατροφίας νωτιαίου μυελού επεκτεινόμενης σε ≥ 3 συνεχόμενα μυελοτόμια σε ασθενείς με ιστορικό συμβατό με οξεία μυελίτιδα4. σύνδρομο εσχάτης περιοχής: απαιτείται η παρουσία εστιών στο ραχιαίο τμήμα του προμήκους/εσχάτη περιοχή5. οξύ σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους: απαιτείται παρουσία σχετιζόμενων περιεπενδυματικών εστιών στο εγκεφαλικό στελέχος |

NMOSD, η SAKuraSky^[29] και η SAKuraStar^[30], όπου παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην οροθετική AQP4-IgG υπο-ομάδα των ασθενών όπως περιγράφεται παρακάτω. Συγκεκριμένα, η SAKuraSky^[25] ήταν μία διπλά-τυφή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης του satralizumab ή του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά «add-on» φάρμακα (από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολάτη μοφετίλ) σε AQP4-IgG οροθετικούς (n=55) και οροαρνητικούς (n=28) NMOSD ασθενείς. Συμπεριελήφθησαν ασθενείς που λάμβαναν είτε satralizumab μαζί με σταθερή ανο-

σοκατασταλτική αγωγή (n= 41) ή εικονικό φάρμακο με σταθερή ανοσοκατασταλτική αγωγή (n= 42). Το ηλικιακό εύρος ήταν 12-74 έτη, η βαθμολογία στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) 0 - 6,5, με ≥ 2 υποτροπές στα τελευταία 2 έτη πριν από τον έλεγχο με ≥ 1 υποτροπή στους τελευταίους 12 μήνες προ του ελέγχου. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 107,4 εβδομάδες για την ομάδα υπό satralizumab και 32,5 εβδομάδες για την ομάδα στο εικονικό φάρμακο. Σχετικά με τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης προέκυψαν τα εξής: 1) στην υπο-ομάδα των οροθετικών ασθενών υποτροπίασε το 11% υπό satralizumab έναντι 43% αυτών που έλαβαν

το εικονικό φάρμακο, 2) το 92% των οροθετικών υπό satralizumab παρέμεινε ελεύθερο υποτροπών στις 48 και 96 εβδομάδες παρακολούθησης^[25]. Στη διάρκεια της μελέτης, οι παρατηρούμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι λοιμώξεις δε διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών. Αν και οι σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις ήταν συχνότερες στην υπο-ομάδα του satralizumab, κανένας ασθενής δεν αποχώρησε από τη μελέτη λόγω αυτών^[29].

Η SAKuraStar^[26] ήταν μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της επίδρασης του satralizumab ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συμπεριελήφθησαν 95 NMOSD ενήλικες ασθενείς, 64 AQP4-IgG οροθετικοί και 31 οροαρνητικοί, ηλικίας 18-74 ετών, με ή χωρίς ιστορικό λήψης προηγούμενης θεραπείας πρόληψης υποτροπών για NMOSD, με EDSS βαθμολογία 0-6,5, με ≥ 1 κλινικό επεισόδιο εντός του τελευταίου έτους πριν από τον έλεγχο. Από τους 64 AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς, τυχαίοποιήθηκαν 41 ασθενείς στο satralizumab και 23 στο εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 92,3 εβδομάδες για την ομάδα υπό satralizumab και 54,6 εβδομάδες για την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα^[30] προέκυψαν τα εξής: 1) στην υπο-ομάδα των οροθετικών ασθενών ότι υποτροπίασε το 22% που λάμβανε satralizumab έναντι του 57% που λάμβανε εικονικό φάρμακο, 2) στις 48 και 96 εβδομάδες παρακολούθησης, το 83% και το 77% αντίστοιχα των οροθετικών ασθενών υπό satralizumab παρέμεινε ελεύθερο υποτροπών, συγκριτικά με το 55% και το 41% στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα υπό εικονικό φάρμακο. Αξίζει να τονιστεί ότι από τις 2 αυτές μελέτες για το satralizumab προκύπτει πως παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών στις 96 εβδομάδες το 77% των ασθενών υπό satralizumab μονοθεραπεία (SAkuraStar μελέτη)^[30] και το 92% όσων λάμβαναν satralizumab μαζί με add-on ανοσοκατασταλτική αγωγή (SAkuraSky)^[29].

Το φάρμακο έχει λάβει έγκριση για AQP4-IgG οροθετικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άπληη ανοσοκατασταλτική αγωγή (add-on)^[45]. Το προφίλι ασφάλειας του satralizumab όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία είτε μαζί με add-on αγωγή ήταν παρόμοιο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αρθραλγία, ουδετεροπενία/λευκοπενία, αύξηση τρανσαμινασών, υπερλιπιδαιμία και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Ειδικότερα για την εμφάνιση λοιμώξεων, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά μεταξύ υπο-ομάδας υπό εικονικό φαρμάκου και υπο-ομάδας υπό satralizumab. Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία παρενέργεια δεν οδήγησε σε διακοπή της αγωγής με satralizumab στη SakuraSky, ενώ στη SakuraStar μόνο ένας ασθενής με πνευμονία διέκοψε την αγωγή^[30].

1.2. Eculizumab (Soliris®):

Το eculizumab είναι ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύεται στην πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5 αποτρέποντας τη διάσπασή του σε C5a και C5b, παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και κατ' επέκταση την καταστροφή των αστροκυττάρων και της AQP4 στην NMOSD^[46]. Η αρχική ένδειξη του ήταν για αιματολογικές νόσους όπως το αιμολυτικό ουραμικό σύνδρομο^[47] και η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία^[48], και ακολούθως στην ανθεκτική γενετικώς Μυασθένεια Gravis με παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης^[49]. Η έγκριση του επεκτάθηκε και στους οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου^[50].

Αρχικά το eculizumab δοκιμάστηκε στην NMOSD σε μία μελέτη φάσης 2 σε μικρό αριθμό AQP4-IgG οροθετικών ασθενών (n= 14), δείχνοντας καλή ανοχή στο φάρμακο με μείωση της συχνότητας των κλινικών υποτροπών^[51]. Ακολούθως, έγινε από τους Pittock και συνεργάτες η μελέτη PREVENT^[31], μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3, που συνέκρινε το eculizumab με εικονικό φάρμακο σε AQP4-IgG NMOSD οροθετικούς ασθενείς. Συγκριμένα, από τους 143 ενήλικες συμμετέχοντες, οι 96 έλαβαν eculizumab και οι 47 εικονικό φάρμακο, ενώ επετράπη η είσοδος ασθενών που λάμβαναν ήδη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλη, ή κορτικοστεροειδή) σε σταθερή δόση (n=34). Τα κριτήρια εισόδου ήταν: 1) ιστορικό ≥ 2 υποτροπών τους τελευταίους 12 μήνες ή 3 υποτροπών τους τελευταίους 24 μήνες με ≥ 1 υποτροπή εντός των τελευταίων 12 μηνών πριν την ένταξη τους στη μελέτη, 2) βαθμολογία ≤ 7 στην EDSS. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 91 εβδομάδες για την ομάδα υπό eculizumab και 43 εβδομάδες για την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο^[31]. Όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του eculizumab^[31] προέκυψαν τα εξής: 1) υποτροπίασε μόνο το 3% της υπο-ομάδας υπό eculizumab και το 43% της υπο-ομάδας του εικονικού φαρμάκου στο διάστημα της μελέτης, 2) το 96% των ασθενών υπό eculizumab και το 45,4% υπό εικονικό φάρμακο έμειναν ελεύθεροι υποτροπών στις 144 εβδομάδες, 3) στην υπο-ομάδα με συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, υποτροπίασε το 4% υπό eculizumab 3 από τους συνολικά 75 ασθενείς και το 38% υπό εικονικό φάρμακο (13 από τους συνολικά 34 ασθενείς), 4) στην υπο-ομάδα χωρίς συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, κανείς ασθενής υπό eculizumab (n= 21) δεν υποτροπίασε, ενώ παρατηρήθηκε υποτροπή στο 54% (7 από τους συνολικά 13 ασθενείς) υπό εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την PREVENT, οι 137 συνέχισαν σε φάση ανοικτής επέκτασης της μελέτης (open-label extension ή OLE)^[52] στη δόση συντήρησης (1.200 mg/2 εβδομάδες) με διάμεση τιμή χρόνου παρακολούθησης 133,3 εβδομάδες. Στην OLE

υποτροπίασαν 8 ασθενείς (6%), ενώ το 94% των ασθενών ήταν ελεύθερο υποτροπών έως την εβδομάδα 192, δείχνοντας έτσι υψηλή αποτελεσματικότητα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες PREVENT και OLE του eculizumab ήταν οι εξής: κεφαλαλγία, ριιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, ουρολοιμώξεις, αρθραλγία, οσφραλγία, διάρροια και ναυτία. Στη μελέτη PREVENT παρατηρήθηκε ένας θάνατος συνεπεία εμπύηματος στον πνεύμονα σε ασθενή στην υπο-ομάδα του eculizumab, ο οποίος είχε όμως ιστορικό σοβαρής πνευμονικής νόσου και λάμβανε ταυτόχρονα αγωγή με αζαθειοπρίνη^[31]. Επιπροσθέτως, στη φάση OLE της κλινικής μελέτης του eculizumab παρατηρήθηκε λοίμωξη από *Neisseria gonorrhoeae* σε έναν ασθενή, που απέδραμε με χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής^[52].

1.3. Inebilizumab (Uplizna®)

Το inebilizumab, είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα, που έχει λάβει έγκριση ως μονοθεραπεία για οροθετικούς AQP4-IgG ενήλικους NMOSD ασθενείς^[53]. Ο μηχανισμός δράσης του αφορά τη δέσμευση στο CD19 αντιγόνο το οποίο εκφράζεται στα Β-λεμφοκύτταρα συμπεριλαμβανομένων των πλάσμαβλαστών και της πλειοψηφίας των πλάσμακυττάρων, με αποτέλεσμα την ταχεία εξάλειψη και των κυττάρων αυτών από την κυκλοφορία του αίματος και όπου έχουν πρόσβαση τα μονοκλωνικά αντισώματα, μέσω αντισωματο-εξαρτώμενης κυτταρικής κυτταροτοξικότητας^[54]. Συνεπώς ο μηχανισμός του inebilizumab αφορά μεγαλύτερο εύρος της Β-κυτταρικής σειράς συγκριτικά με τη δράση των anti-CD20 θεραπειών^[55] όπως το rituximab. Το inebilizumab μελετήθηκε σε ενήλικες με NMOSD ως μονοθεραπεία συγκριτικά με εικονικό φάρμακο στην N-Momentum, μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 2/3^[32], όπου συμμετείχαν οροθετικοί (n= 213) και οροαρνητικοί ασθενείς (n= 17) στην AQP4-IgG. Έλαβαν το inebilizumab 174 συμμετέχοντες (οι 161 οροθετικοί) και 56 (οι 52 οροθετικοί) το εικονικό φάρμακο, ενώ έγινε συγχορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος για 3 εβδομάδες από την 1^η χορήγηση του inebilizumab. Βασικά κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν ≥ 1 κλινικό επεισόδιο μέσα στο προηγούμενο έτος ή ≥ 2 κλινικά επεισόδια τα προηγούμενα 2 έτη για τα οποία απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης (π.χ. στεροειδή, πλάσμαφαίρεση, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη), και EDSS βαθμολογία ≤ 8 . Η N-Momentum σταμάτησε πρώιμα στους 6,5 μήνες παρακολούθησης λόγω ανάδειξης υψηλής αποτελεσματικότητας στην ομάδα υπό inebilizumab. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής NMOSD σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους οροθετικούς ασθενείς, χωρίς όμως θεραπευτικό όφελος στους οροαρνητικούς συμμετέχοντες. Σχετικά με την EDSS βαθμολογία, η ομάδα που έλαβε inebilizumab παρουσίασε σημα-

ντικά μικρότερη επιδείνωση της EDDS συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (14,9% έναντι 34,6% των συμμετεχόντων). Η συχνότητα ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας υπό inebilizumab (72%) και της ομάδας υπό εικονικό φάρμακο (73%). Τελικά όλοι οι ασθενείς της μελέτης συνέχισαν στην περίοδο OLE (300mg ανά 26 εβδομάδες)^[32]. Είναι σκόπιμο να αναφερθεί πως η post hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης N-Momentum^[56] σχετικά με ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη πριν τη μετάβαση σε inebilizumab έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα και σε αυτή την υπο-ομάδα ασθενών. Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, οι συχνότερες ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ριιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος, αρθραλγία, οσφραλγία, μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού, λεμφοπενία, και ουδετεροπενία^[32]. Αξίζει να σημειωθεί πως το ιστορικό προγενέστερης αγωγής με ριτουξιμάμπη επηρέασε την εμφάνιση ριιμώξεων. Παρατηρήθηκαν ριιμώξεις στο 94% (n= 16) των συμμετεχόντων με ιστορικό αγωγής με ριτουξιμάμπη και στο 70% όσων δεν είχαν λάβει ριτουξιμάμπη^[56]. Επιπλέον θα πρέπει να αναφερθεί ότι προέκυψαν 2 θάνατοι στην φάση OLE της μελέτης του φαρμάκου^[32]. Το πρώτο περιστατικό αφορά ασθενή που είχε νοσήσει με βαριά πνευμονία σε σύντομο χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση στο εικονικό φάρμακο και υποτροπίασε ακολούθως, προ της ένταξης στην OLE όπου έλαβε την 1^η δόση έναρξης με 300 mg inebilizumab και κατέληξε 9 ημέρες με πιθανότερη αιτία θανάτου αυτή της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Το δεύτερο περιστατικό αφορά ασθενή που είχε λάβει εξαρχής inebilizumab και την 9^η ημέρα της OLE φάσης εμφάνισε επιδείνωση με μυϊκή αδυναμία, αφασία και επιληπτικές κρίσεις με παρουσία λευκοεγκεφαλοπάθειας με νέες ευμεγέθεις βλάβες της λευκής και φαιάς ουσίας, και διαφορική διάγνωση οξείας διάσπαρτης εγκεφαλομυελίτιδας, άτυπου επεισοδίου NMOSD, προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας. Ο ασθενής κατέληξε μετά από καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές.

1.4. Ravulizumab (Ultomiris®)

Το ravulizumab αποτελεί τον τέταρτο βιολογικό παράγοντα για ενήλικες οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ravulizumab τεκμηριώθηκαν μέσα από τα πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα της ανοικτής κλινικής μελέτης φάσης 3 CHAMPION-NMOSD^[33] (NCT04201262) και έλαβε έγκριση από EMA τον 5^ο 2023^[57]. Ο μηχανισμός του ravulizumab είναι παρόμοιος με του eculizumab, δηλαδή δεσμεύεται στην πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5, ωστόσο έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (8 εβδομάδες) συγκριτικά με το eculizumab (2 εβδομάδες), έχοντας έτσι ένα σημαντικό πλεονέκτημα για χορήγηση με πιο

εκτεταμένο μεσοδιάστημα δόσεων. Συγκεκριμένα, τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη CHAMPION-NMOSD ήταν 1) ≥ 1 υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες πριν την περίοδο διαλογής και 2) βαθμολογία στην EDSS ≤ 7 , ενώ μπορούσαν να συμμετέχουν οι ασθενείς με ιστορικό ανοσοκατασταλτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή τακρόλιμους, την οποία επιτρεπόταν να συνεχίσουν σε συνδυασμό με ravulizumab με την προϋπόθεση σταθερής δοσολογίας μέχρι να φτάσουν την 106^η εβδομάδα στη μελέτη. Τελικά 58 ασθενείς έλαβαν ravulizumab ενδοφλεβίως βάσει σωματικού βάρους την ημέρα 1 και την ημέρα 15 και εν συνεχεία επαναληπτικές εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες, ενώ χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου η ίδια ομάδα που παρουσίαζε διαπιστωμένες υποτροπές στη μελέτη PREVENT^[31] για το eculizumab (n=47). Λόγω του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου^[58] όλοι οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί έναντι μηνιγγιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον 2 εβδομάδες προ έναρξης του ravulizumab. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για το σκέλος υπό ravulizumab ήταν 73,5 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως κανένας ασθενής υπό ravulizumab δεν υποτροπίασε, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου **διαπιστώθηκαν υποτροπές σε 20 άτομα**. Το προφίλ ασφαλείας του ravulizumab ήταν παρόμοιο με του eculizumab, με μόνο ήπιες έως μέτριες παρενέργειες στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, 2 ασθενείς στην υποομάδα του ravulizumab εκδήλωσαν μηνιγγίτιδα από *Neisseria meningitidis*, ο 1^{ος} από ορότυπο W135 στις 21 ημέρες από την 1^η δόση ravulizumab σε μονοθεραπεία ενώ ο 2^{ος} από ορότυπο B στις 483 ημέρες από την 1^η δόση ravulizumab λαμβάνοντας παράλληλα μυκοφαινολάτη μοφετίλ και πρεδνιζολόνη, την οποία ξεπέρασαν επιτυχώς^[59]. Το ravulizumab ενεκρίθη ως αγωγή για ενήλικες (≥ 18 ετών) οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς, ενώ ήταν ήδη εγκεκριμένο για τη θεραπεία του άτυπου αιμολυτικού ουραμικού συνδρόμου, της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας και της γενικευμένης Μυασθένειας Gravis με παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης^[60].

2. Συστάσεις για τη θεραπευτική της NMOSD:

2.1. Συστάσεις για την ενσωμάτωση των εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπευτική της NMOSD

Εκ των τεσσάρων ανωτέρω μονοκλωνικών αντισωμάτων, το satralizumab (Enspryng), το eculizumab (Soliris) και το inebilizumab (Uplizna) έχουν λάβει προσφάτως έγκριση για την οροθετική NMOSD από τον EMA και τον FDA, και το ravulizumab (Ultomiris)

από τον EMA. Στην Ελλάδα είναι ήδη διαθέσιμα το satralizumab, το eculizumab και το ravulizumab, για την προμήθεια των οποίων απαιτείται αίτημα στο Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Το satralizumab είναι διαθέσιμο εκτός του θετικού καταλόγου φαρμάκων, ενώ το eculizumab και το ravulizumab είναι διαθέσιμα ως φάρμακα εξωτερικού. Για την ενσωμάτωση των νέων αυτών θεραπειών στην καθημερινή κλινική πράξη είναι απαραίτητο να έχουμε υπόψη τα παρακάτω στοιχεία σχετικά με τις προειδοποιήσεις προ έναρξης της αγωγής, τον τρόπο χορήγησης καθώς και την παρακολούθηση του ασθενούς:

i. satralizumab

α) χορήγηση: υποδορίως, χωρίς προθεραπεία, με εναρκτήριο σχήμα 120 mg στις εβδομάδες 0, 2, και 4, και κατόπιν σε σταθερή δόση συντήρησης 120 mg ανά 4 εβδομάδες. Το satralizumab σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ^[45].

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: πριν την έναρξη του satralizumab θα πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί οι εμβολιασμοί με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Ειδικότερα, θα πρέπει να αποφεύγονται εμβόλια με ζώντες ή ζώντες-εξασθενημένους μικροοργανισμούς ταυτόχρονα με αγωγή με satralizumab, εφόσον δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική ασφάλεια. Επιπλέον θα πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο λοιμώξεων σε ενεργό φάση στην έναρξη αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με satralizumab και για αυτό χρειάζεται τακτική αξιολόγηση για έγκαιρη διάγνωση πιθανής λοίμωξης. Αναγκαία είναι η μέτρηση των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT και AST) και χοληρυθρίνης αίματος κατά την έναρξη αγωγής και κατόπιν επανέλεγχος επιπέδων τρανσαμινασών κάθε 4 εβδομάδες για το 1^ο 3μήνο, ακολούθως κάθε 3 μήνες για 1 χρόνο, και έπειτα περιοδική παρακολούθησή τους. Σε περίπτωση ανόδου της ALT ή/και της ALT >5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο με ταυτόχρονη αύξηση της χοληρυθρίνης συνιστάται η οριστική διακοπή του φαρμάκου, ενώ αν δε συνοδεύεται από αύξηση χοληρυθρίνης μπορεί να γίνει επανέναρξη μετά την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών στη μηνιαία δόση των 120 mg. Σημαντική είναι η αρχική μέτρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων ως μέτρηση αναφοράς, με επανέλεγχό τους κάθε 4 έως 8 εβδομάδες από την έναρξη του satralizumab και εν συνεχεία περιοδική παρακολούθηση. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1.0 \times 10^9/L$, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου έως ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε $> 1.0 \times 10^9/L$. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις του satralizumab, οι συχνότερες είναι

η διάρροια, η κεφαλαλγία και οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Τέλος συνιστάται και η παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη)^[45] λόγω αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση υπερλιπιδαιμίας.

ii. eculizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως, με εναρκτήριο σχήμα 4 δόσεις των 900 mg ανά εβδομάδα και εν συνεχεία 5η δόση των 1200 mg την 5η εβδομάδα, και ακολούθως δόση συντήρησης 1200 mg ανά 2 εβδομάδες^[50]. Με συνιστώμενη διάρκεια έγχυσης δόσης 35 λεπτών. Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες του φαρμάκου η συγχορήγηση του με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή) δεν αντενδείκνυται βάσει της ΠΧΠ του φαρμάκου^[50].

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: επειδή το eculizumab μπορεί να προδιαθέσει σε λοιμώξεις λόγω του μηχανισμού δράσης του, θα πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενεργών λοιμώξεων, ενώ συστήνεται η επικαιροποίηση των εμβολιασμών σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ανοσοποίηση. Στο πλαίσιο αυτό αποτελεί απόλυτη προτεραιότητα και προϋπόθεση για τη χορήγηση του φαρμάκου ο εμβολιασμός έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων ≥ 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του eculizumab, ενώ αντενδείκνυται η έναρξη του φαρμάκου σε περίπτωση ενεργούς λοίμωξης από *Neisseria meningitidis*. Πιο συγκεκριμένα, συνιστώνται τα εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W 135 και B για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου. Στην περίπτωση άμεσης ανάγκης για χορήγηση του eculizumab πριν συμπληρωθούν 2 εβδομάδες από τον εμβολιασμό για *Neisseria meningitidis*, απαιτείται κατάλληλη αντιβιοτική κάλυψη διάρκειας 2 εβδομάδων. Κατά τη χορήγηση του eculizumab, συνιστάται παρακολούθηση ≥ 1 ώρα από την ολοκλήρωση της έγχυσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις, με συχνότερες την πυρεξία, κόπωση και τη γριππώδη συνδρομή, ενώ πρέπει να έχουμε υπόψιν και την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Επί σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση, θα πρέπει να διακοπεί και να δοθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή^[50]. Επίσης συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένης γενικής εξέτασης αίματος (για κυτταροπενία) και ηπατικής λειτουργίας (για αύξηση των ηπατικών ενζύμων).

iii. inebilizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως με προθεραπεία με κορτικοστεροειδές (μεθυλπρεδνιζολόνη 80-125 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμο), αντιισταμινικό φάρμακο (διφαινυδραμίνη 25-50 mg από του στόματος ή ισοδύναμο) και αντιπυρετικό φάρμακο (παρακεταμόλη

500-650 mg από του στόματος ή ισοδύναμο), τα οποία θα πρέπει να προηγηθούν 30-60 λεπτά προ της έναρξης έγχυσης του inebilizumab. Συνιστάται έγχυση με χρήση αντλίας έγχυσης με αυξανόμενο ρυθμό μέχρι την ολοκλήρωση (περίπου 90 λεπτά). Το δοσολογικό σχήμα είναι: 1η δόση 300 mg, 2η δόση 300 mg μετά από 2 εβδομάδες, με επόμενες δόσεις συντήρησης 300 mg ανά 6 μήνες από την πρώτη δόση^[53]. Μετά το πέρας κάθε έγχυσης θα πρέπει ο ασθενής να παρακολουθείται για διάστημα ≥ 1 ώρας.

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: προ έναρξης της αγωγής με inebilizumab συνιστάται: 1) αποκλεισμός παρουσίας λοιμώξεων, όπως ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C, φυματίωση, 2) ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού, 3) μέτρηση αριθμού Β-κυττάρων, 4) γενική εξέταση αίματος, 5) ολοκλήρωση όλων των εμβολιασμών ≥ 4

εβδομάδες πριν την έναρξη του inebilizumab. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (κεφαλαλγία, ναυτία, υπνηλία, δύσπνοια, πυρετός, μυαλγία, εξάνθημα), αν δεν είναι σοβαρές συστήνεται προσωρινή διακοπή της έγχυσης, μείωση του ρυθμού έγχυσης ή/και χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας. Ωστόσο, σε περίπτωση σοβαρής ή/και απειλητικής για τη ζωή παρενέργειας κατά τη χορήγηση, είναι αναγκαία η άμεση και οριστική διακοπή του inebilizumab με ταυτόχρονη χορήγηση κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας. Είναι αναγκαίο πριν κάθε νέα δόση inebilizumab να επαναξιολογείται η πιθανότητα ύπαρξης κλινικά σημαντικής λοίμωξης, και σε περίπτωση λοίμωξης να αναστέλλεται η θεραπεία έως ότου αποδράμει η λοίμωξη. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε περίπτωση απώλειας αποτελεσματικότητας του φαρμάκου συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων με ανάλυση κυτταρομετρίας ροής. Επιπλέον, τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για παρακολούθηση ενδεχόμενης υπογαμμασφαιριναιμίας και κυτταροπενίας (ουδετεροπενία, λεμφοπενία)^[53].

iv. ravulizumab

α) χορήγηση: ενδοφλεβίως χωρίς προθεραπεία, με δόση έναρξης βάσει του σωματικού βάρους (2.400–3.000 mg), ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης (3.000-3.600 mg), με 2η δόση την 15η ημέρα από την 1η έγχυση και εν συνεχεία τις επαναληπτικές δόσεις ανά 8 εβδομάδες^[33]. Βάσει της κλινικής του μελέτης^[59] το ravulizumab μπορεί να δοθεί με ή χωρίς συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

β) προειδοποιήσεις και παρακολούθηση: λόγω κινδύνου λοιμώξεων από μηνιγγιτιδοκόκκο, όπως σηπαιμία και εγκεφαλίτιδα, απαιτείται αντίστοιχη εμβολιαστική κάλυψη προ έναρξης του ravulizumab όπως και για με το eculizumab, με χρήση των εμβολίων κατά των

ορομάδων A, C, Y, W135 και B του μνιγγιτιδό-κοκκου. Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί παροδικού τύπου ήπιας έως μέτριας βαρύτητας παρενέργειες, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του ravulizumab, σύμφωνα με την εγκριτική μελέτη CHAMPION-NMOSD^[59], είναι κεφαλαλγία, οσφυαλγία, ριιμώξεις ουροποιητικού συστήματος, ριιμώξη από COVID-19 και αρθραλγία.

ν. Κύηση, θηλασμός, γονιμότητα και νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα

Σχετικά με το ζήτημα της επίδρασης στη γονιμότητα, τη λήψη θεραπείας στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα 4 νέα φάρμακα (satralizumab, eculizumab, inebilizumab, ravulizumab) είναι περιορισμένα και απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για την επαρκέστερη κατανόηση του πιθανού κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Επομένως είναι αναγκαία η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς για τη κάθε νέα θεραπεία ώστε να είναι σε θέση να λάβει αποφάσεις που αφορούν, μεταξύ άλλων, και τον οικογενειακό προγραμματισμό. Βάσει των ΠΧΠ των φαρμάκων, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθ' όλη τη χρονική περίοδο λήψης της αγωγής και επιπλέον για το eculizumab για χρονικό διάστημα ≥ 5 μήνες μετά την τελευταία δόση φαρμάκου 50, για inebilizumab για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την τελευταία χορήγηση του 53. και για το ravulizumab για 8 μήνες μετά τη θεραπεία 60.

2.2. Συστάσεις για την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς

Σύμφωνα με τα πρόσφατα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα και τις συστάσεις που παρουσιάστηκαν στο ECTRIMS τον Οκτώβριο του 2022 από τους Friedemann και συνεργάτες (NMOSD Delphi Panel αποτελούμενο από μία διεθνή επιτροπή 24 ειδικών στην NMOSD)⁶¹ και οι οποίες δημοσιεύθηκαν⁶² πρόσφατως, η ENE προτείνει για την επιλογή έναρξης προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD τα ακόλουθα:

η έναρξη μιας εκ των ειδικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (satralizumab, eculizumab, inebilizumab, ravulizumab) δύναται να γίνει: α) κατά τη διάγνωση της νόσου, β) μετά από κλινική ώση της νόσου, ή γ) μετά από υποτροπή επί αποτυχίας των προηγούμενων θεραπειών. Βάσει των κλινικών μελετών και των ΠΧΠ των φαρμάκων, τα satralizumab, inebilizumab και ravulizumab μπορούν να χορηγηθούν σε ενήλικες ασθενείς μετά το πρώτο κλινικό επεισόδιο της NMOSD, ενώ το eculizumab ενδείκνυται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου, δηλαδή από το δεύτερο κλινικό επεισόδιο και μετά. Αξίζει να σημειωθεί πως

το satralizumab ενδείκνυται και για έφηβους ασθενείς 12 -17 ετών, καθώς στην κλινική μελέτη SAkuraSky^[29] του satralizumab είχαν συμπεριληφθεί και αντίστοιχες ηλικίες.

Ο θεράπων νευρολόγος για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας οφείλει να εκτιμήσει πολλήλαπλους παράγοντες όπως: 1) το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κάθε φαρμάκου (λαμβάνοντας υπόψη και την εν εξελίξει ή την προς προγραμματισμό εγκυμοσύνη), 2) την ενεργότητα της νόσου, 3) σε περίπτωση υποτροπής της NMOSD, την κλινική βαρύτητά της, 4) την αποδοχή από τον ασθενή του τρόπου και της συχνότητας χορήγησης, και 5) την πιθανή παρουσία συννοσηρότητας, ώστε η προτεινόμενη αγωγή να είναι συμβατή και ωφέλιμη στην NMOSD και στα λοιπά νοσήματα.

Σχετικά με την επιλογή μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας (add-on therapy) στην NMOSD, μακροπρόθεσμα προτείνεται η μονοθεραπεία. Ωστόσο, η συνδυαστική αγωγή του eculizumab ή satralizumab ή ravulizumab με άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες χρήζει στενής παρακολούθησης για ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η δόση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (add-on) θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά βάσει της ανταπόκρισης στην αγωγή.

Στον **Πίνακα 2** συνοψίζονται τα κύρια σημεία των σύγχρονων θεραπευτικών συστάσεων της ENE για τις εγκεκριμένες θεραπείες για την οροθετική NMOSD.

2.3. Συστάσεις σχετικά με την αλλαγή προφυλακτικής θεραπείας σε οροθετικούς AQP4-IgG NMOSD ασθενείς

Τα συνιστώμενα κριτήρια για αλλαγή θεραπείας σε ασθενή που λαμβάνει ένα από τα 4 εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα (eculizumab, inebilizumab, satralizumab, ravulizumab) για την οροθετική NMOSD και για ικανό χρονικό διάστημα για την έναρξη της δράσης του φαρμάκου είναι τα παρακάτω: 1) αν συμβεί υποτροπή, 2) αν παρατηρηθούν σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Στην περίπτωση μετάβασης σε άλλη αγωγή μεταξύ των τεσσάρων παραπάνω φαρμάκων, η απόφαση για το χρόνο έναρξης της νέας αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το μηχανισμό δράσης και τη διάρκεια δράσης της υπό διακοπή αγωγής καθώς και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενες θεραπείες. Είναι λογικό και θεμιτό η νέα επιλεγόμενη αγωγή να έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης συγκριτικά με τις προηγούμενες ανεπιτυχείς θεραπείες.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που γνωρίζουμε έως σήμερα, σε οροθετικούς NMOSD ασθενείς που έχουν τεθεί σε μη εγκεκριμένες (off-label) ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για την NMOSD (π.χ. αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολίτη μοφετίλ από του στόματος κορτικοστεροειδή, ριτουξιμάμπη, τοσιλιζουμάμπη), δεν κρίνεται αναγκαία η μετάβαση στις νέες ειδικές θεραπείες εφόσον ο ασθενής

Πίνακας 2. Κύρια σημεία των σύγχρονων θεραπευτικών συστάσεων της ΕΝΕ για τις εγκεκριμένες θεραπείες για την οροθετική NMOSD.

| |
|--|
| <p>Satralizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση από το 1ο κλινικό επεισόδιο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών με οροθετική NMOSD2. χορήγηση είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άπληη ανοσοκατασταλτική αγωγή (από του στόματος κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ)3. υποδόρια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εκτός θετικού καταλόγου5. προϋποθέσεις προ έναρξης η ολοκλήρωση των εμβολιασμών και αποκλεισμός ενεργών και χρόνιων λοιμώξεων6. χρήζει παρακολούθησης προ έναρξης και κατά τη διάρκεια της αγωγής των ουδετεροφίλων, ηπατικών τρανσαμινασών (ALT και AST), χοληρυθρίνης, λιπιδαιμικού προφίλ7. δοσολογικό σχήμα: έναρξη με 120 mg στις εβδομάδες 0, 2, και 4, και κατόπιν σε σταθερή δόση συντήρησης 120 mg ανά 4 εβδομάδες |
| <p>Eculizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς με οροθετική NMOSD με υποτροπιάζουσα πορεία νόσου, δηλαδή από το 2ο κλινικό NMOSD και μετά2. έγκριση ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν αντενδείκνυται η συνδυαστική χορήγηση με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή)3. ενδοφλέβια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εξωτερικού5. προϋποθέσεις προ έναρξης η επικαιροποίηση των εμβολιασμών (ιδίως έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων neisseria για την ανοσοποίηση και ο αποκλεισμός ενεργών λοιμώξεων6. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων της γενικής εξέτασης αίματος (για ενδεχόμενη κυτταροπενία) και ηπατικής λειτουργίας (για ενδεχόμενη αύξηση των ηπατικών ενζύμων).7. δοσολογικό σχήμα: έναρξη με 4 δόσεις των 900 mg ανά εβδομάδα και εν συνεχεία 5η δόση των 1200 mg την 5η εβδομάδα, και ακολούθως δόση συντήρησης 1200 mg ανά 2 εβδομάδες8. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα ≥ 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου |
| <p>Inebilizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς από το 1ο κλινικό επεισόδιο οροθετικής NMOSD2. χορήγηση ως μονοθεραπεία3. ενδοφλέβια έγχυση μη διαθέσιμο στην Ελλάδα μέσω Ε.Ο.Π.Υ.Υ. (στην παρούσα φάση)4. αποκλεισμός παρουσίας ενεργών και χρόνιων λοιμώξεων, ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού, μέτρηση αριθμού Β-κυττάρων, γενική εξέταση αίματος, ολοκλήρωση όλων των εμβολιασμών ≥ 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του inebilizumab5. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων επιπέδων ανοσοσφαιρινών ορού (για ενδεχόμενη υπογαμμασφαιριναιμία) και γενικής εξέτασης αίματος (για ενδεχόμενη κυτταροπενία)6. δοσολογικό σχήμα : 1η δόση 300 mg, 2η δόση 300 mg μετά από 2 εβδομάδες, με επόμενες δόσεις συντήρησης 300 mg ανά 6 μήνες από την πρώτη δόση7. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου |
| <p>Ravulizumab</p> <ol style="list-style-type: none">1. εγκεκριμένο για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς με οροθετική NMOSD2. έγκριση ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν αντενδείκνυται η συνδυαστική χορήγηση με έτερη προφυλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ή κορτικοστεροειδή)3. ενδοφλέβια έγχυση4. διαθέσιμο μετά από έγκριση στο ΣΗΠ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. ως φάρμακο εξωτερικού5. προϋποθέσεις προ έναρξης η επικαιροποίηση των εμβολιασμών, ιδίως έναντι μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και ο αποκλεισμός ενεργών λοιμώξεων6. συνιστάται τακτικός αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων της γενικής εξέτασης αίματος και ηπατικής λειτουργίας7. δοσολογικό σχήμα: δόση έναρξης ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης, με 2η δόση σε 2 εβδομάδες από τον 1η έγχυση και εν συνεχεία τις επαναληπτικές δόσεις ανά 8 εβδομάδες, με δοσολογικό σχήμα βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς8. συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα ≥ 8 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου |

Πίνακας 3. Συντομογραφίες κειμένου

| | |
|-------|---|
| NMOSD | φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας |
| AQP4 | ακουαπορίνη-4 |
| MOG | myelin oligodendrocyte glycoprotein |
| ENE | Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία |
| ΚΝΣ | Κεντρικό Νευρικό Σύστημα |
| FDA | Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων |
| EMA | Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων |
| OLE | open-label extension |
| ΣΗΠ | Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων |

νής είναι ελεύθερος υποτροπιών, δεν παρουσιάζει προβλήματα ανεκτικότητας ή δεν έχουμε εργαστηριακά στοιχεία έλλειψης δραστηριότητας του φαρμάκου (π.χ. παρουσία CD19+ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς υπό anti-CD20 θεραπεία). Εντούτοις, τα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν δραστηριότητα νόσου ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, θα ωφεληθούν από την προσθήκη ή αλλαγή στις νέες θεραπείες (eculizumab, inebilizumab, ravulizumab ή satralizumab).

Συμπεράσματα

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της NMOSD οδήγησε στο σχεδιασμό και εφαρμογή στοχευμένων νέων θεραπειών για την οροθετική AQP4-IgG νόσο στο πλαίσιο της ιατρικής της ακριβείας (precision medicine). Οι θεραπείες αυτές έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα στις εγκριτικές κλινικές μελέτες τους στην πρόληψη εμφάνισης υποτροπιών της νόσου. Παρόλο που στις κλινικές δοκιμές του inebilizumab και του satralizumab συμπεριελήφθησαν και οροαρνητικοί NMOSD ασθενείς στα AQP4-IgG, τα αποτελέσματα δεν ήταν επαρκή για να εξακριβωθεί η δραστηριότητά τους και σε αυτούς τους ασθενείς. Τα 4 νέα ειδικά αυτά φάρμακα (το satralizumab, το ravulizumab, το eculizumab και το inebilizumab) έχοντας δράση σε διαφορετικά στάδια του ανοσοπαθογενετικού μηχανισμού της NMOSD, ανοίγουν νέους οριζόντες πλέον για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της βαριάς αυτής πάθησης. Η επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη λαμβάνοντας υπόψη παραμέτρους όπως η ηλικία του ασθενούς, η πορεία της νόσου, η προγενέστερη χρήση ανοσοθεραπειών για την NMOSD, η παρουσία πιθανής συννοσηρότητας καθώς και οι επιθυμίες του ασθενούς. Ταυτόχρονα ως ιατρική κοινότητα θα πρέπει να είμαστε σε ετοιμότητα για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αλλά και του προφίλ ασφαλείας τόσο των off-label παλαιότερων θεραπειών όσο και των νεότερων εγκεκριμένων ειδικών βιολογικών θεραπειών, στηριζόμενοι στα δεδομένα πραγματικού κόσμου (real world data) που θα προκύψουν σε βάθος χρόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–1114.
- [2] Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
- [3] Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679.
- [4] Akaishi T, Takahashi T, Misu T, et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* 2020; 10: 1–7.
- [5] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
- [6] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–815.
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
- [8] Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 184.
- [9] Tzartos JS, Karagiorgou K, Tzanetakos D, et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: Clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci*; 410. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116673.
- [10] Gold SM, Willing A, Leypoldt F, et al. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol* 2019; 41: 177–188.
- [11] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquapo-

- rin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies a comparative study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 276–283.
- [12] Tenenbaum S, Yeh EA. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr* 2020; 8: 1–15.
- [13] Sepulveda M, Delgado-García G, Blanco Y, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2019; 6: 1–10.
- [14] Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the americas: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 195–210.
- [15] García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabe-ro E, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review. *Neurologia*. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.nrl.2022.02.006.
- [16] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, et al. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology* 2019; 93: E181–E189.
- [17] Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: To bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *PLoS One* 2013; 8: 1–8.
- [18] Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler J* 2018; 24: 1843–1851.
- [19] Papp V, Illes Z, Magyari M, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91: E2265–E2275.
- [20] Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol* 2016; 79: 775–783.
- [21] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuro-myelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79: 206–216.
- [22] 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.
- [23] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2021; 18: 1–18.
- [24] Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 918–921.
- [25] 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.
- [26] Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264: 2003–2009.
- [27] Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol* 2015; 72: 989–995.
- [28] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology* 2022; 99: E2504–E2516.
- [29] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 2114–2124.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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. *Lancet* 2019; 394: 1352–1363.
- [33] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. Epub ahead of print March 3, 2023. DOI: 10.1002/ana.26626.
- [34] Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *MAbs* 2017; 9: 167–181.
- [35] Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018; 57: ii43–ii50.
- [36] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3701–3706.
- [37] Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleu-

- kin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*; 7. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000841.
- [38] Heo YA. Satralizumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 1477–1482.
- [39] 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.
- [40] Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2014; 82: 1302–1306.
- [41] Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, et al. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 101920.
- [42] 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.
- [43] Igawa T, Ishii S, Tachibana T, et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1203–1207.
- [44] Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. Emerging Targeted Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs* 2021; 35: 7–17.
- [45] Enspryng EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [46] Nilsson PH, Thomas AM, Bergseth G, et al. Eculizumab-C5 complexes express a C5a neopeptide in vivo: Consequences for interpretation of patient complement analyses. *Mol Immunol* 2017; 89: 111–114.
- [47] Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol* 2017; 30: 347–362.
- [48] Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol* 2018; 55: 124–129.
- [49] Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2019; 60: 14–24.
- [50] Soliris EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [51] Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: An open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554–562.
- [52] 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.
- [53] Uplizna EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_el.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [54] Frampton JE. Inebilizumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 1259–1264.
- [55] Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, et al. Rituximab Efficiently Depletes Increased CD20-Expressing T Cells in Multiple Sclerosis Patients. *J Immunol* 2014; 193: 580–586.
- [56] Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103352.
- [57] “Ultomiris - Ravulizumab”, a medicinal product for human use, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1371.htm>.
- [58] Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359–395.
- [59] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. Epub ahead of print March 2023. DOI: 10.1002/ana.26626.
- [60] Ultomiris EPAR. DOI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf, accessed online on 14/03/2023.
- [61] International, evidence-based Delphi consensus on the management of AQP4-IgG seropositive NMOSD, with a focus on treatment recommendations for eculizumab, inebilizumab and satralizumab. DOI: <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/ECTRIMS-2022/ectrims-2022-poster-friedemann-international-evidence-b.html>.
- [62] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2023; 10: e200124.