

## Smjernice Hrvatskog neurološkog društva za liječenje neuromijelitis optika spektra bolesti (NMOSD)

Smjernice izradili:

dr.sc. Ivan Adamec, dr.sc. Tereza Gabelić, dr.sc. Barbara Barun, prof.dr.sc. Mario Habek

Klinika za neurologiju

Klinički bolnički centar Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### 1. Uvod

Spektar bolesti neuromijelitis optika (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*) predstavlja upalnu imunološki posredovanu bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja najčešće zahvaća optički živac i leđnu moždinu te je obilježena prisutnošću protutijela protiv akvaporinskih kanala. Na temelju dijagnostičkih kriterija iz 2015. g. za postavljanje dijagnoze NMOSD potreban je pozitivan nalaz na anti-AQP4 protutijela uz prisutnost jednog od šest kliničkih kriterija: (1) optički neuritis, (2) transverzni mijelitis, (3) *area postrema* sindrom (epizode neobjašnjivog štućanja ili mučnine i povraćanja), (4) sindrom moždanog debla, (5) simptomatska narkolepsija ili akutni diencefalički sindrom, (6) simptomatski cerebralni sindrom. U otprilike 25% slučajeva anti-AQP4 protutijela nisu prisutna unatoč korištenju najbolje metode testiranja te se tada radi o seronegativnom NMOSD-u. Najviše osjetljiva i specifična metoda testiranja temelji se na staničnoj kulturi dok je najraširenija metoda ELISA-a, koja je ipak manje osjetljiva, te se u slučaju visoke sumnje na NMOSD i negativnog nalaza na anti-AQP4 protutijela ELISA metodom preporuča ponovno testiranje ili testiranje osjetljivijom metodom. Za postavljanje dijagnoze NMOSD-a s negativnim nalazom anti-AQP4 protutijela potrebna je prisutnost bar dva klinička kriterija od koji jedan mora biti optički neuritis, transverzni mijelitis ili *area postrema* sindrom uz zadovoljavanje kriterija diseminacije u prostoru i MR nalaz karakterističan za NMOSD.

Iako je NMOSD relativno rijetka bolest s prevalencijom od oko 1-2 na 100 000 posljedice bolesti mogu biti vrlo teške sa značajnim spinalnim oštećenjima i oštećenjem vida koje mogu dovesti do teške invalidnosti pa i smrti. Neurološko oštećenje koje nastaje u NMOSD-u primarno je posljedica relapsa bolesti, a ne progresije bolesti između pojedinih relapsa, za razliku najčešće upalne demijelinizacijske bolesti SŽS-a multiple skleroze. Stoga je potrebno neodgodivo liječenje kod pojave relapsa te uvođenje dugoročne terapije odmah nakon postavljanja dijagnoze NMOSD-a s ciljem sprječavanja pojave daljnjih relapsa bolesti i očuvanja neurološke funkcije oboljelih.

### 2. Liječenje relapsa NMOSD-a

Za liječenje relapsa bolesti prvenstveno se koriste intravenski kortikosteroidi i plazmafereza.

**2.1. Kortikosteroidi.** Tipično je prvi korak u liječenju relapsa primjena intravenske kortikosteroidne terapije, 5 dana po 1 g metilprednizolona. Kod liječenja prvog relapsa bolesti nakon postavljene dijagnoze NMOSD-a potrebno je uvesti oralni *taper*, prednizon 1 mg/kg, u trajanju 4 do 8 tjedana uz postepeno smanjivanje tijekom nekoliko tjedana na dozu od 15-30 mg/dan, a to je ujedno i terapije za prevenciju relapsa. Trajanje peroralne kortikosteroidne terapije u svrhu postizanja prevencija relapsa ovisi o očekivanom vremenu postizanja punog učinka trajne terapije za prevenciju relapsa, podnošenju kortikosteroida i pojavi potencijalnih nuspojava, ali u pravilu ne bi trebalo trajati kraće od 6 mjeseci.

**2.2. Plazmafereza.** U slučaju neadekvatnog odgovora na intravensku primjenu kortikosteroida potrebno je provesti plazmaferezu, 5 do 7 ciklusa. Primjena plazmafereze se ne smije odgađati s obzirom da je učinkovitost veća s ranijom primjenom te u slučaju da u prvih tri do pet dana provođenja intravenske kortikosteroidne terapije ne dolazi do poboljšanja u neurološkom statusu potrebno je započeti plazmaferezu. Ako se radi o teškom relapsu sa značajnim neurološkim oštećenje, plazmafereza se može provesti i kao prva linija liječenja relapsa u kombinaciji s kortikosteroidima.

**2.3. Intravenski imunoglobulini.** Podaci o učinkovitosti primjene intravenskih imunoglobulina u liječenju NMOSD-a su ograničeni. U slučaju neadekvatnog odgovora na intravensku kortikosteroidnu terapiju i nemogućnosti provođenja ili postojanja kontraindikacije za plazmaferezu može se provesti terapija intravenskim imunoglobulinima u dozi od 0.4 mg/kg/dan tijekom 5 dana.

### **3. Prevencija relapsa NMOSD-a**

Terapiju prevencije relapsa NMOSD-a potrebno je uvesti odmah po postavljanju same dijagnoze. Kao što je ranije navedeno, potrebna je konkomitantna peroralna kortikosteroidna terapija sve do očekivanog vremena punog učinka preventivne terapije. S obzirom da u trenutku pisanja ovih smjernica još nema registriranog lijeka za NMOSD u Republici Hrvatskoj, terapija koja se koristi je *off-label* i prvenstveno se sastoji od azatioprina i rituksimaba. Drugi lijekovi koji se koriste u liječenju NMOSD-a su mikofenolat mofetil i ciklofosfamid iako je njihova primjena manje učestala. U kolovozu 2019. g. EMA (*European Medicine Agency*) odobrila je primjenu eculizumaba za liječenje NMOSD-a dok je u lipnju 2020. g. FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) odobrila primjenu inebilizumaba, a potom u kolovozu 2020. g. i primjenu satralizumaba u liječenju seropozitivnog NMOSD-a. Ove smjernice će se mijenjati ovisno o potencijalnom odobrenju ovih ili drugih lijekova za liječenje NMOSD-a od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

**3.1. Azatioprin.** Azatioprin je analog purina koji interferira sa sintezom DNA u brzo proliferirajućim stanicama. Primjenjuje se peroralno u dozi od 2-3 mg/kg. Liječenje se započinje dozom od 50 mg dnevno te se svaka dva tjedna može povisiti za 50 mg dnevno do ciljane doze. Do postizanja punog učinka azatioprina potrebna je istovremena primjena peroralne kortikosteroidne terapije u trajanju od 3 do 6 mjeseci. Prije početka liječenja azatioprinom savjetuje se odrediti aktivnost enzima tiopurin-S-metiltransferaze (TPMT) s obzirom da bolesnici sa smanjenjem ili izostankom aktivnosti tog enzima imaju povećan rizik od toksičnosti te je kod tih bolesnika potrebno smanjiti dozu lijeka.

#### **Smjernice za primjenu azatioprina:**

1. Dijagnoza NMOSD prema Wingerchuk kriterijima iz 2015. godine.

**3.2. Ritukismab.** Rituksimab je anti-CD20 monoklonsko protutijelo koje dovodi do deplecije B limfocita. Liječenje se započinje s dvije doze od 1000 mg intravenski u vremenskom razmaku od 14 dana. Nakon toga rituksimab se može davati na dva načina, redovito svakih 6 mjeseci 1000 mg ili ovisno o razini CD19+ limfocita. Ako se primjena planira prema razini CD19+ limfocita potrebno je učiniti protočnu citometriju svakih 4 do 6 tjedana te primijeniti rituksimab u slučaju rekonstitucije CD19+ limfocita.

U retrospektivnim istraživanjima rituksimab je pokazao veću efikasnost u smanjenju stope relapsa u NMOSD-u u odnosu na azatioprin. S obzirom na navedeno, osobama s NMOSD-om koje imaju relapse unatoč primjeni maksimalne doze azatioprina potrebno je promijeniti liječenje u rituksimab.

**3.3. Lijekovi za koje su provedena randomizirana kontrolirana istraživanja.** Za tri skupine lijekova postoje randomizirana kontrolirana istraživanja kojima je dokazana njihova učinkovitost u sprječavanju relapsa NMOSD-a.

Eculizimab, monoklonsko protutijelo na C5 komponentu komplemента, smanjuje rizik od relapsa za 94% u odnosu na placebo u skupini anti-AQP4 pozitivnih bolesnika. U bolesnika liječenih ravulizumabom, monoklonskim protutijelom na C5 komponentu komplemента, prema neovisnoj procjeni nisu opaženi recidivi tijekom ispitivanja u razdoblju primarnog liječenja. Tijekom medijana praćenja od 90,93 tjedna nijedan bolesnik liječen ravulizumabom nije imao recidiv. Izostanak recidiva kao primarna mjera ishoda bio je dosljedan rezultat u bolesnika liječenih ravulizumabom, uz i bez istodobne terapije imunosupresivima.

Satralizumab, monoklonsko protutijelo protiv interleukina-6 smanjio je rizik od relapsa za 79% u odnosu na placebo u skupini anti-AQP4 pozitivnih bolesnika, dok rezultat u skupini seronegativnih bolesnika nije dostigao statističku značajnost. U ova dva ispitivanja bilo je dozvoljeno uzimanje istovremeno imunosupresivne terapije ako je ona bila uvedena prije samog početka istraživanja uključujući azatioprin, mikofenolat mofetil i peroralne kortikosteroide. Satralizumab je ispitan u istraživanju i kao monoterapija te je pokazao učinkovitost od 74% u smanjenju stope relapsa u seropozitivnoj skupini dok u seronegativnoj skupini nije bilo značajnog učinka.

Inebilizumab, monoklonsko protutijelo protiv CD19+ limfocita, smanjio je rizik od relapsa za 77% u odnosu na placebo primijenjen kao monoterapija u skupini anti-AQP4 pozitivnih bolesnika. Seronegativna skupina je bila premala da bi se mogao ocijeniti učinak (manje od 10% ispitanika).

### **Smjernice za liječenje lijekovima 3.2. i 3.3.**

1. Dijagnoza NMOSD prema Wingerchuk kriterijima iz 2015. godine.  
+ jedan od niže navedenih kriterija
  - a. Relaps za vrijeme liječenja azatiprinom ili
  - b. Samo jedan relaps bolesti u anamnezi s EDSS-om >2 ili
  - c. 2 ili više relapsa prije početka liječenja

Kako relaps NMOSD-a može završiti smrtnim ishodom neovisno u stupnju EDSS-a, visok EDSS ne može predstavljati ograničenje za primjenu terapije NMOSD-a.

### **4. Zaključak**

NMOSD je rijetka bolest koja može izazvati teška neurološka oštećenja koja prvenstveno nastaju za vrijeme relapsa bolesti. S obzirom na navedeno potrebno je brzo i agresivno liječenje naglo nastalih pogoršanja bolesti uz obaveznu primjenu terapije s ciljem prevencije daljnjih relapsa. Liječenje relapsa sastoji se od primjene intravenskih kortikosteroida i plazmafereze dok se od trajne terapije najčešće koristi azatioprin i rituksimab. S obzirom na rezultate randomiziranih kontroliranih istraživanja očekuje se daljnji napredak u mogućnostima liječenja NMOSD-a registracijom navedenih lijekova.

## Literatura

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.

Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261(1):1-16.

Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(1):2.

Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-67.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131185>, pristupljeno 10.3.2021. g.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-rare-disease-affecting-optic-nerve-spinal-cord>, pristupljeno 15.3.2021. g.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-rare-disease-affecting-optic-nerve-spinal-cord>, pristupljeno 10.3.2021. g.