



touchSATELLITE SYMPOSIUM

观察
视神经脊髓炎谱系疾病的差异：
将创新策略整合到护理中

touch
OPHTHALMOLOGY®

MSVirtual2020 touchSATELLITE SYMPOSIUM

2020年9月13日, 08:00-09:00 (东部夏季时间)

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况。
- touchIME建议当前团队确保公开任何未贴标签或未经核准使用的参考信息。
- 在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用。
- touchIME不承担因错误或遗漏而产生的任何责任。



专家教员



Kazuo Fujihara教授

日本福岛县立医科大学医学院多
发性硬化症治疗科



Jackie Palace教授

英国牛津大学
纳菲尔德临床神经科学系



Sean Pittock教授

美国明尼苏达州罗彻斯特市
梅奥诊所多发性硬化症和自身
免疫性神经病学中心及神经免
疫学研究实验室

公开信息

Kazuo Fujihara教授

顾问/顾问委员会: 亚力兄制药公司 (Alexion Pharmaceuticals)、日本旭化成株式会社 (Asahi Kasei)、渤健 (Biogen)、日本中外制药株式会社 (Chugai Pharmaceutical Co.)、诺华制药 (Novartis)、田边三菱制药株式会社 (Mitsubishi Tanabe)、武田制药 (Takeda)、日本帝人株式会社 (Teijin Limited)、Viela Bio

Jackie Palace教授

助学金/研究支持: 默克雪兰诺 (Merck Serono)、Myware、Sparks (大奥蒙德街医院的慈善机构)；*顾问/顾问委员会:* Amplo、亚力兄制药公司 (Alexion Pharmaceuticals)、Argenx、蓝图医药 (Blueprint Medicines)、默克公司 (Merck)、三菱公司 (Mitsubishi)、罗氏制药 (Roche)、Viela Bio、Vitaccess、优时比制药 (UCB)

Sean Pittock教授

助学金/个人费用/其他: 亚力兄制药公司 (Alexion Pharmaceuticals)、阿斯泰来制药 (Astellas)、自身免疫性脑炎联盟 (Autoimmune Encephalitis Alliance)、基立福公司 (Grifols)、医学免疫公司 (MedImmune)、优时比制药 (UCB)
所获专利: 专利号# 8,889,102 (申请编号# 12-678350, 视神经脊髓炎自身抗体作为肿瘤的标志)；专利号# 9,891,219B2 (申请编号# 12-573942, 对水通道蛋白-4 (AQP4) - IgG自身抗体阳性的个人施用依库丽单抗治疗视神经脊髓炎[NMO]的方法)

议程表

时间	演讲	演讲人
08:00	介绍及欢迎	Jackie Palace教授
08:05	早期发现是否能减轻NMOSD的负担?	Kazuo Fujihara教授
08:15	新疗法如何减少疾病的复发?	Sean Pittock教授
08:30	在NMOSD的临床中: 我们如何将最新的数据转化到患者护理中? 基于病例的讨论	演讲人: Jackie Palace教授 评论员: Sean Pittock教授和Kazuo Fujihara教授
08:45	现场问答	全体教员
08:55	摘要与结束	Jackie Palace教授

学习目标

视觉神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）早期准确诊断策略概述

介绍新的治疗方案如何针对NMOSD的病理生理学来防止疾病复发

评估最新III期创新疗法的结果，以及这些新疗法如何影响NMOSD的治疗决策



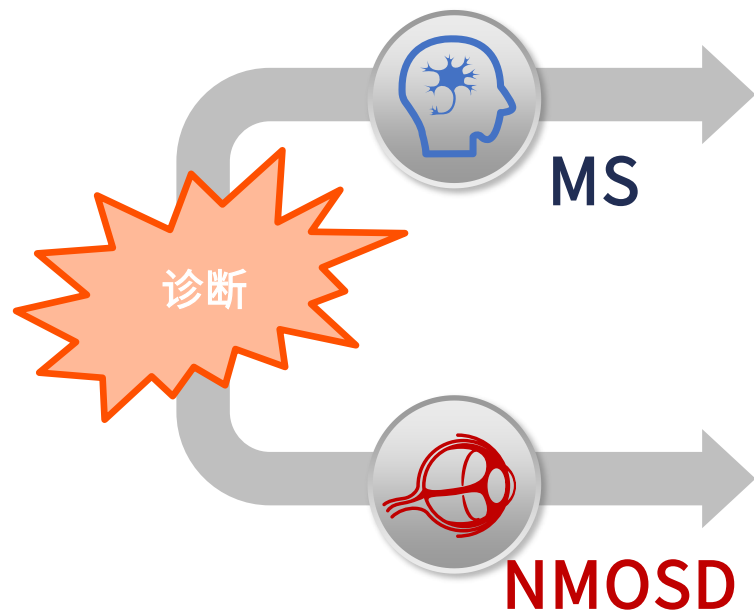
早期发现是否能减轻NMOSD的负担？

Kazuo Fujihara教授

日本福岛县立医科大学医学院多发性硬化治疗科



MS与NMOSD的治疗途径



缓解疾病的治疗方法，包括：1、2

- 干扰素- β 、醋酸格拉替雷、特立氟胺、克拉屈滨、富马酸二甲酯、**芬戈莫德**、**那他珠单抗**、**阿仑单抗**、奥瑞珠单抗等。

红色药剂可加剧NMOSD恶化

急性和预防性治疗，包括：3

- 大剂量类固醇、血浆置换
- 硫唑嘌呤、霉酚酸酯、利妥昔单抗、甲氨蝶呤

新药

- 依库丽单抗
- Inebilizumab
- 沙妥珠单抗

MS, 多发性硬化; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病。

1. Montalban X等人, 《多发性硬化症杂志》。2018;24:96-120。2. AAN实践指南建议。载于: www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898 (于2020年7月访问)。

3. Kessler RA等人, 《最新神经病疗法》。2016;18:2。

诊断NMOSD



核心临床特点

- 视神经炎
- 急性脊髓炎
- 极后区综合征
- 急性脑干综合征
- 嗜睡症/急性间脑综合征
- 症状性脑综合征

+



细胞水通道蛋白4 (AQP4)-IgG检测

-



NMOSD, 带AQP4-IgG抗体

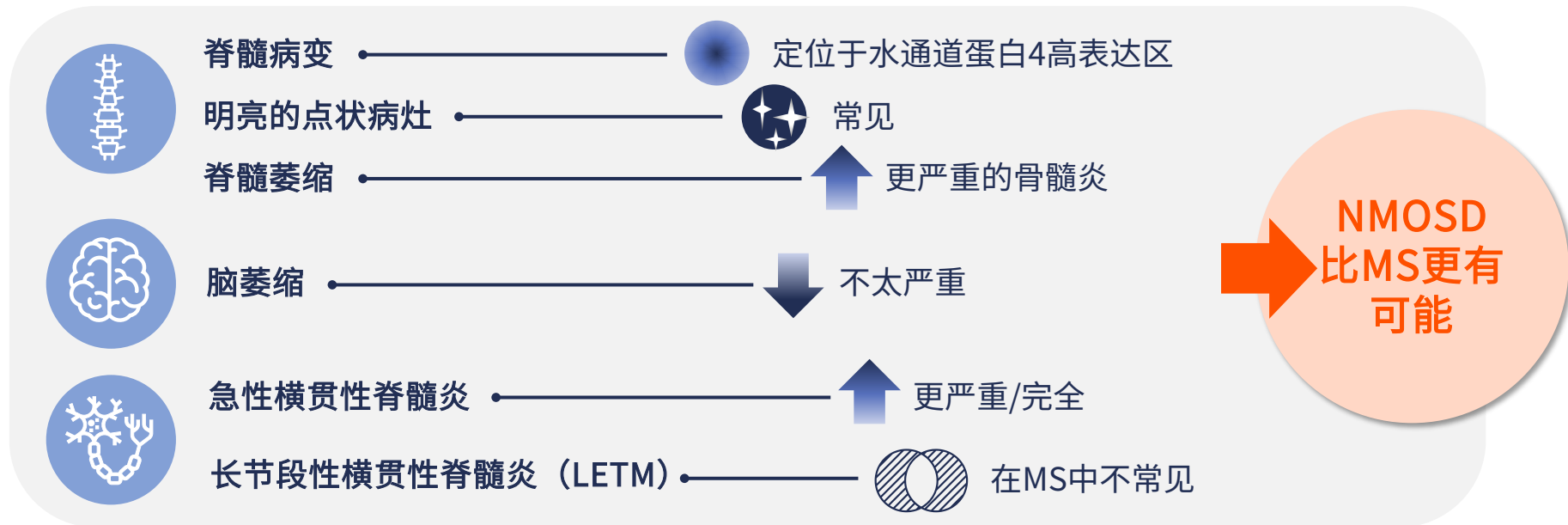
- 1个核心特征
- AQP4-IgG测试阳性

NMOSD, 不伴AQP4-IgG/未知AQP4-IgG状态

- ≥ 2 个不同的、独立的核心特征
- 视神经炎, 急性脊髓炎, 伴有LETM, 或APS
- AQP4-IgG测试阴性/不可用
- 额外的MRI要求: LETM > 3 VS等

区分NMOSD与MS

症状严重程度和病史有助于区分NMOSD和MS



• 正确的诊断对于选择治疗方法至关重要，可减少治疗失败及长期残疾

危险信号：NMOSD的不典型表现

临床/实验室结果

- 临床病程总体呈渐进性
- 至发病最低点<4小时或者>4周
- 部分性横贯性脊髓炎
- 脑脊液寡克隆区带

合并症

- 疑似结节病
- 癌症

影像学特征

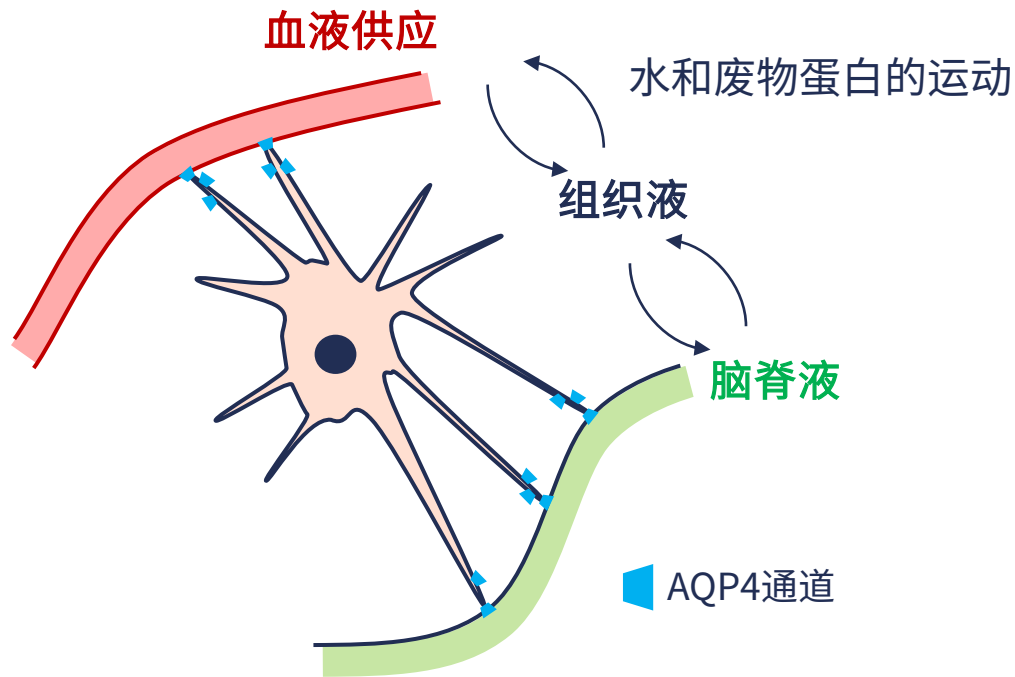
脑病变

- 垂直于侧脑室表面
- 在下颞叶侧脑室附近
- 近皮质病灶，皮质下U型纤维
- 皮质病变
- 持续的钆增强

脊髓病变

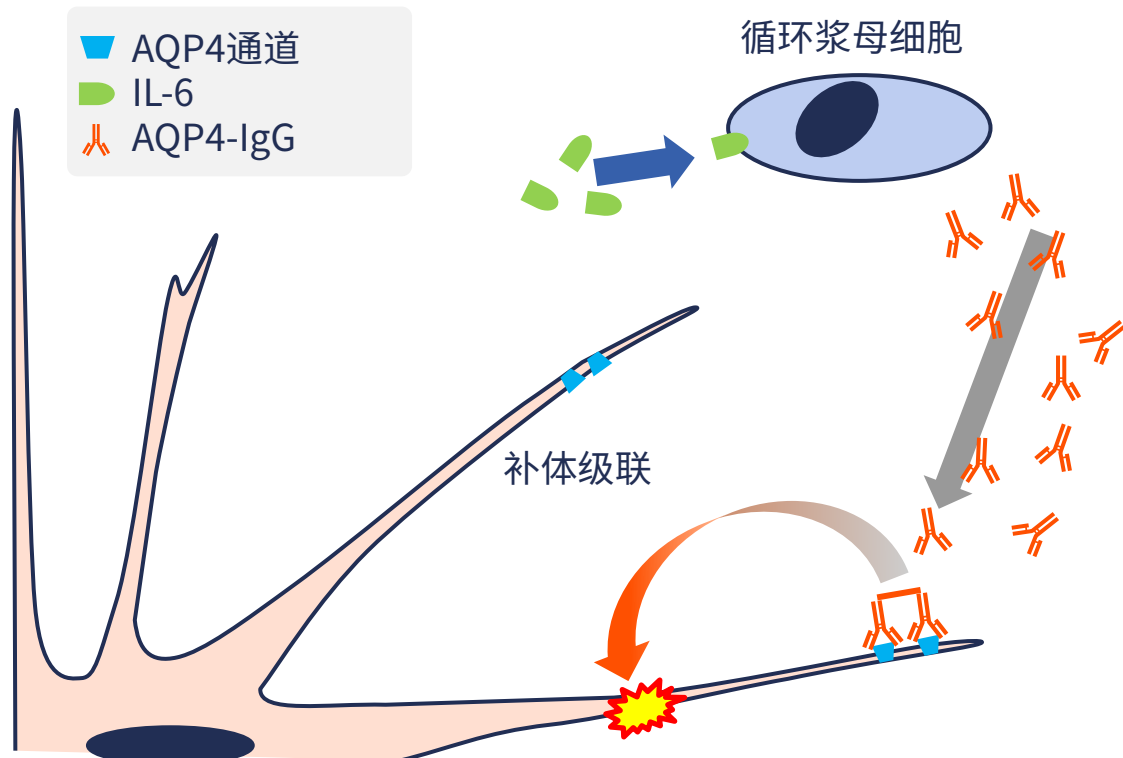
- <3个完整的椎节
- 主要为脊髓边缘
- T2序列信号模糊

健康成人脑中的AQP4 1、2



- AQP4是星形胶质细胞足突上的一个水通道
- 维持水平衡
- 帮助调节废物蛋白的清除
- NMOSD的靶抗原

AQP4-IgG-阳性NMOSD的发病机制 1、2



- IL-6支持浆母细胞促进AQP4-IgG的释放
- AQP4-IgG与AQP4结合并激活补体级联
- 对星形胶质细胞的溶解性损伤及相关炎症

NMOSD的其他候选生物标志物



Th17相关细胞因子¹

- 在NMOSD中、Th17细胞水平升高
- NMOSD中IL-6、IL-17水平高于MS中的水平
- Th17细胞和细胞因子可能是治疗靶点



CSF中的CXCL1、CXCL5和CXCL7³

- 中性粒细胞相关趋化因子在NMOSD中升高、但在MS中没有升高
- 与临床严重程度无关
- 用于诊断的潜力



GFAP和NfL²

- 在NMOSD中升高
- 脑脊液水平与血清水平相关
- 很可能是疾病活动的生物标志物
- 血清GFAP：NMOSD中的NfL高于MS中的NfL



外泌体小分子核糖核酸⁴

- 在NMOSD中、Hsa-miR-122-3p和hsa-miR-200a-5p与疾病严重程度相关
- 可作为复发性NMOSD的生物标志物

CSF, 脑脊液; CXCL, 趋化因子; GFAP, 胶质纤维酸性蛋白; IL, 白介素; MS, 多发性硬化症; NfL, 神经丝蛋白轻链; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病; Th, 辅助性T细胞。

1. Hou MM等人。《国际免疫药理学》。2019;75:105793。2. Watanabe M等人。《神经学》。2019;93:e1299-1311。3. Liu Z等人, 《临床和转化神经病学年报》。2020; doi: 10.1002/acn3.51094。4. Chen C等人, 《前沿免疫学》。2020;11:1064。

AQP4-IgG-阴性NMOSD的表型亚群



对41例患者的36个临床放射学参数进行主成分分析，
在45例患者中得到验证

3个表型亚组

MS样亚群

- Dawson手指征
- 病灶触及侧脑室体部
- ≥ 4 个脑部病灶
- 下颞叶病变
- 脑脊液寡克隆区带不相符
- 与NMOSD样亚群相比，肌醇和甲酸盐含量显著升高

NMOSD样亚群

- 符合2015年NMOSD标准
- 主要中央脊髓受累
- 同时发生的视神经炎和横贯性脊髓炎
- 肿瘤性大脑病变
- 发作期的EDSS ≥ 6

低程度脑病变亚组

- ≤ 3 个脑部病灶

对预后和患者生活质量的影响



新疗法如何减少疾病的复发?

Sean Pittock教授

美国明尼苏达州罗彻斯特市梅奥诊所多发性硬化症和自身免疫性神经病学中心及神经免疫学研究实验室



NMOSD的治疗目标 1、2



NMOSD的发作需要积极的免疫抑制治疗



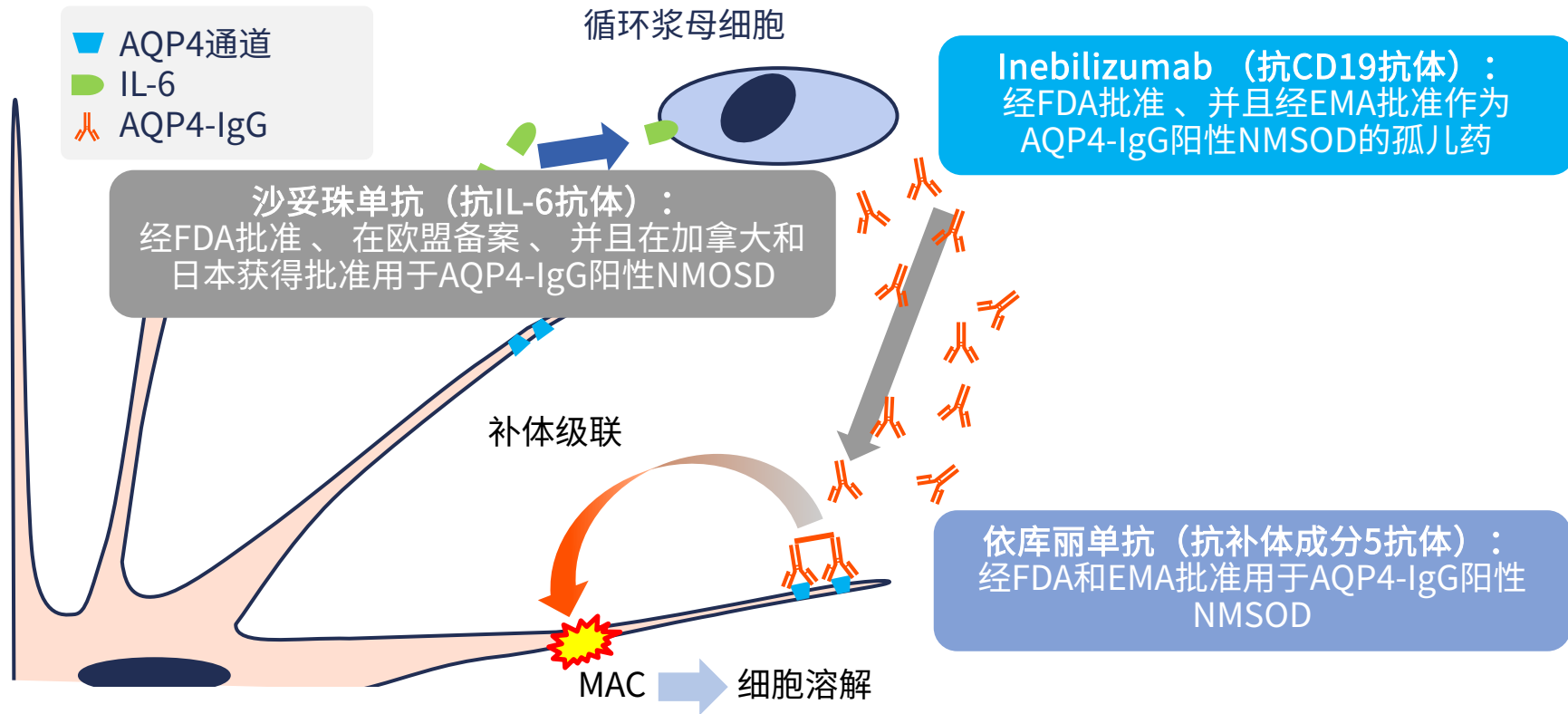
防止NMOSD发作和复发对限制损伤积累至关重要、但反复发作和间歇性发作难以预测



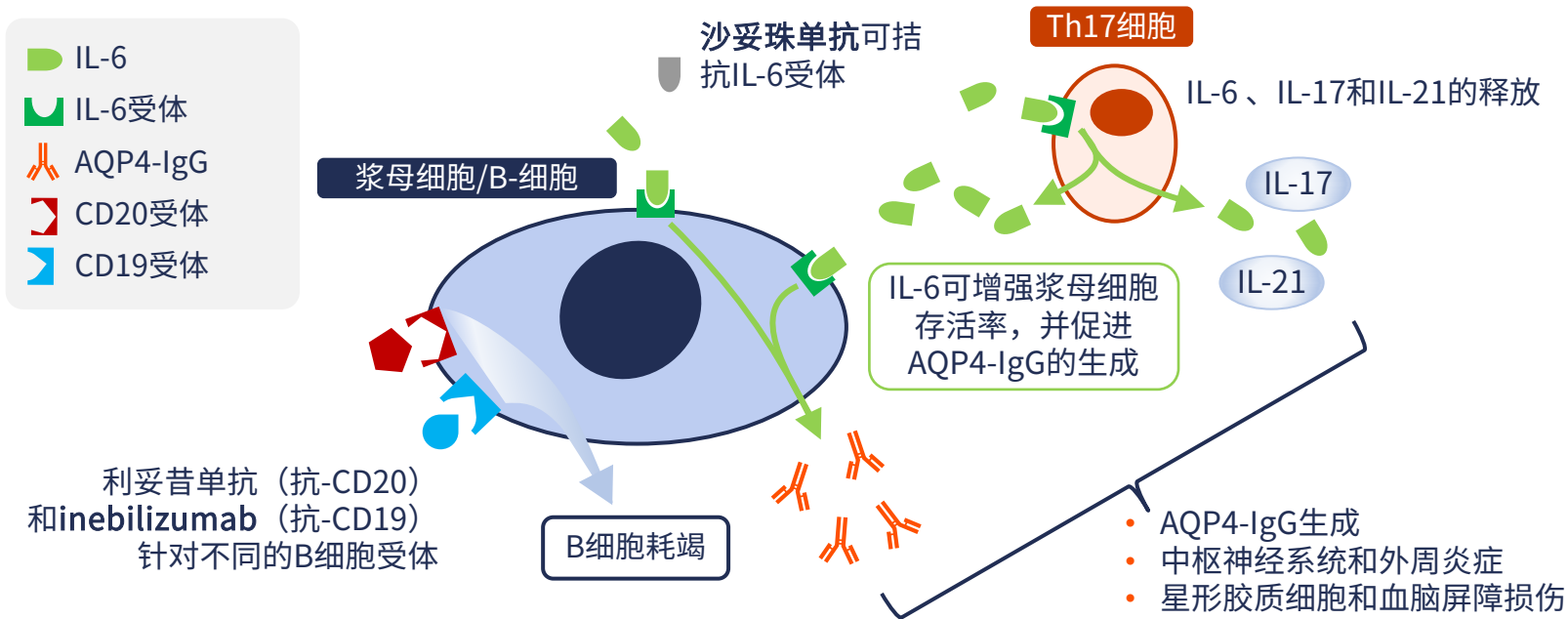
传统的治疗方法依赖于

- 免疫抑制：类固醇、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和霉酚酸酯
- 使用利妥昔单抗进行B细胞靶向治疗

新的药物制剂以NMOSD的病理生理学为靶点



IL-6、浆母细胞和NMOSD病理学 1-3



- 高IL-6水平与NMOSD复发及神经功能障碍严重程度相关¹

AQP4, 水通道蛋白4; 血脑屏障; CD19/20, 分化簇19/20; 中枢神经系统; IgG, 免疫球蛋白G; IL, 白介素; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病; Th, 辅助性T细胞。

1. Barros PO等人, 《临床和实验神经免疫学》。2015;183:480-9。2. Chihara N等人, 《美国国家科学院院刊》。2011;108:3701-6。3. Uzawa A等人, 《临床和实验神经免疫学》。2013;4:167-72。

新药：临床试验

依库丽单抗： 预防研究 (NCT01892345) ¹



N=143名患有
AQP4-IgG阳性 NMOSD的成年患者

- 过去12个月≥2次发作、
或者过去24个月≥3次发作、
并且过去12个月≥1次发作
- EDSS ≤7

依库丽单抗 (n=96)
900 mg IV Q1W x4,
然后、1200 mg iv Q2W

安慰剂 (n=47)

研究前3个月允许使用稳定剂量的免疫抑制治疗、**但利妥昔单抗和米托蒽醌除外**

Inebilizumab: N-Momentum (NCT02200770) ²



N=230名患有
AQP4-IgG± NMOSD的成年患者

- 过去12个月≥1次发作、
或者过去24个月≥2次发作、
需要救援疗法
- EDSS ≤8

Inebilizumab (n=174)
300 mg IV Q2W

安慰剂 (n=56)

在扩展期或复发期使用
Inebilizumab

第1-21天采用预防性皮质类固醇支持、
但在随机分组期没有其他免疫抑制治疗

沙妥珠单抗： SAkuraSky (NCT02028884) ³ 和SAkuraStar (NCT02073279) ⁴



N=83名患有**AQP4-IgG±** NMOSD的成年患者³

- 过去12个月≥1次发作、以及过去24个月
≥2次发作
- EDSS ≤6.5

沙妥珠单抗 (n=41) + 稳定剂量免疫抑制
120 mg SC 第0、2、4周、然后Q4W

安慰剂 (n=42) + 稳定剂量免疫抑制



N=95名患有**AQP4-IgG±** NMOSD的成年患者³

- 过去12个月≥1次发作
- EDSS ≤6.5

沙妥珠单抗 (n=63)
120 mg SC 第0、2、4周、然后Q4W

安慰剂 (n=32)

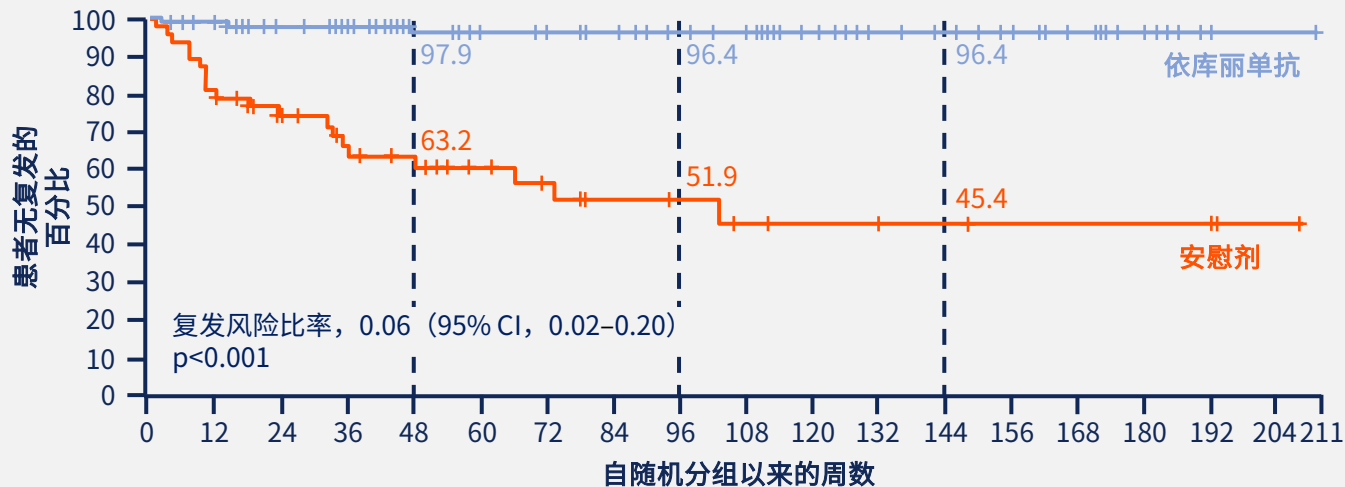
在扩展期或复发期使用沙妥珠单抗

AQP4, 水通道蛋白4; AQP4±, AQP4血清反应阴性的患者 (如果符合2006年Wingerchuk视神经脊髓炎的标准); EDSS, 残疾状态扩展评分量表; IV, 静脉注射; SC, 皮下; Q2/4W, 每2/4周; W, 周。

1. Pittock SJ等人, 《新英格兰医学杂志》。2019;381:614-25。2. Cree BAC等人, 《柳叶刀》。2019;394:1352-63。3. Yamamura T等人, 《新英格兰医学杂志》。2019;381:2114-24。4. Traboulsee A.ECTRIMS在线图书馆。2019; 278963:P603。

依库丽单抗：对复发的影响

预防研究

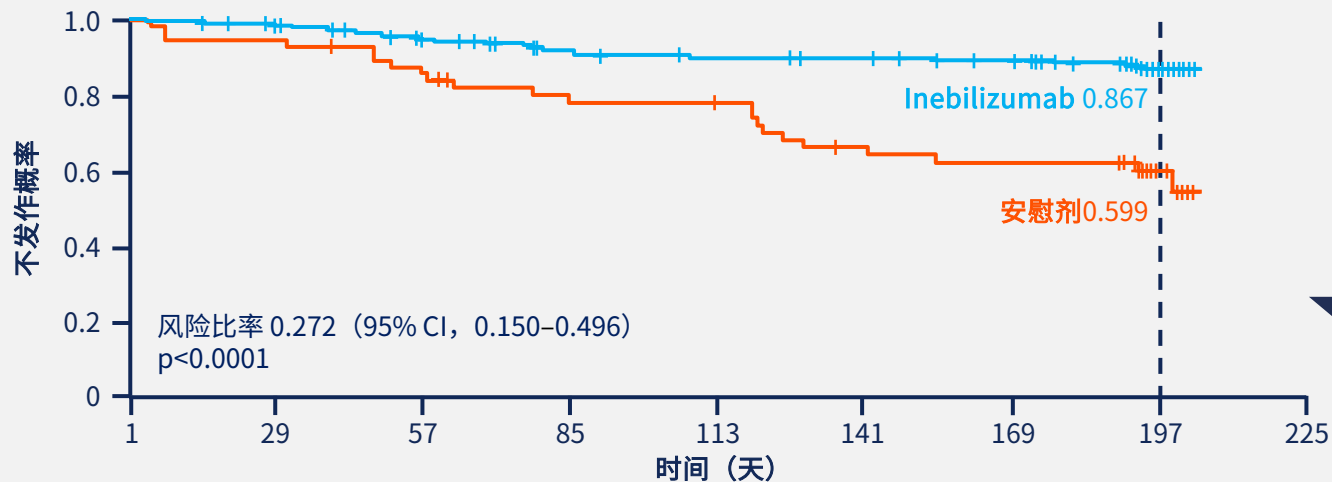


AQP4阳性患者中
发作风险
降低94%
(p<0.001)

- 在接受依库丽单抗治疗且没有伴随使用免疫抑制治疗的21名患者中，144周没有复发，而仅接受安慰剂治疗的13名患者中，7名患者复发

Inebilizumab: 对复发的影响

N-MOmentum研究

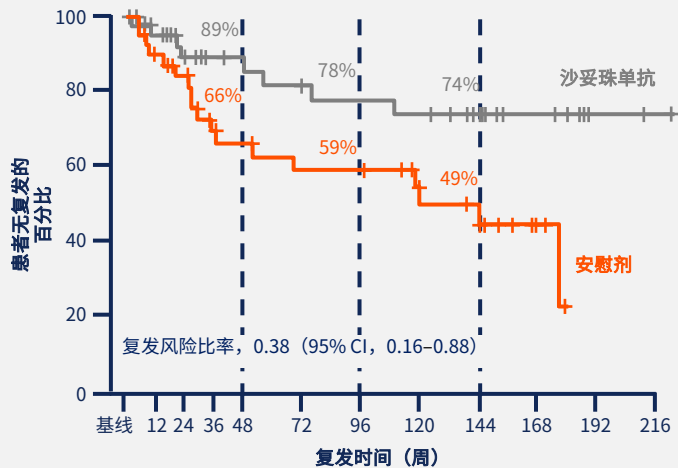


AQP4阳性
患者中发
作风险降
低77%
($p < 0.0001$)

- 使用inebilizumab与安慰剂在所有时间点相比，循环CD20 B细胞第8天后，B细胞损耗显著减少 ($p < 0.0001$)

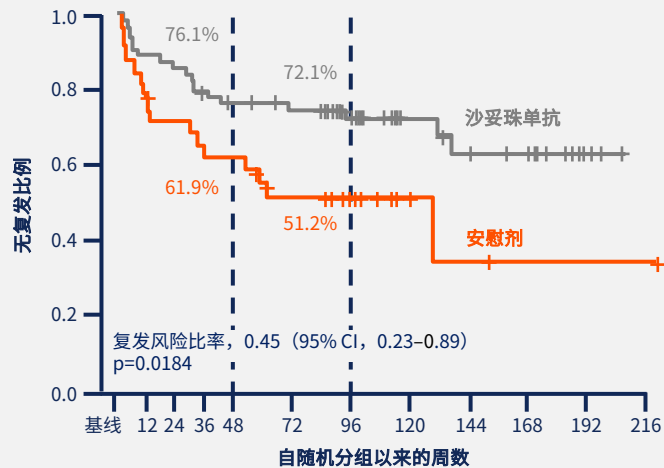
沙妥珠单抗：对复发的影响

SAkuraSky研究¹



- AQP4 IgG阴性人群与安慰剂组 (n=14) 对比无显著差异

SAkuraStar研究²



- 与安慰剂组对比，复发减少55%

汇总分析³

AQP4+患者中发作风险降低
75%

新药：安全性

依库单抗： 预防研究¹

最常见的不良事件 (AE)	依库单抗 (n=96), n (%)	安慰剂 (n=47), n (%)
上呼吸道感染 (RTI)	28 (29)	6 (13)
头痛	22 (23)	11 (23)
鼻咽炎	20 (21)	9 (19)
恶心	16 (17)	12 (26)
泌尿道感染 (UTI)	13 (14)	10 (21)
肢体疼痛	11 (11)	10 (21)

- 严重不良事件：26% (依库单抗) vs 28% (安慰剂)
- 1例因呼吸道感染导致的相关死亡 (依库单抗)
- 2例因不良事件导致的用药中断 (两个安慰剂组)
- 无脑膜炎球菌感染病例

Inebilizumab： N-MOmentum研究²

最常见的不良事件 (AE)	Inebilizumab (n=174), n (%)	安慰剂 (n=56), n (%)
泌尿道感染 (UTI)	20 (11)	5 (9)
关节疼痛	17 (10)	2 (4)
输注相关反应	16 (9)	6 (11)
背痛	13 (7)	2 (4)
头痛	13 (7)	4 (7)
鼻咽炎	13 (7)	6 (11)

- 严重不良事件：5% (inebilizumab) vs 9% (安慰剂)
- 随机分组对照期间无死亡；扩展期2例死亡 (1例可能与治疗相关)
- 2例因不良事件导致用药中断 (inebilizumab)

沙妥珠单抗： SAkuraSky研究³

最常见的不良事件 (AE)	沙妥珠单抗 (n=41), n (%)	安慰剂 (n=42), n (%)
鼻咽炎	10 (24)	7 (17)
上呼吸道感染 (RTI)	10 (24)	6 (14)
头痛	10 (24)	4 (10)
泌尿道感染 (UTI)	7 (17)	7 (17)
便秘	2 (5)	7 (17)

- 严重不良事件：17% (沙妥珠单抗) vs 21% (安慰剂)
- 无死亡或过敏反应
- 8例由于不良事件导致用药中断 (沙妥珠单抗组3例, 安慰剂组5例)
- 沙妥珠单抗组的输注相关反应比安慰剂组的发生频率高 (12% vs 5%)

AE, 不良事件; IRR, 输注相关反应; RTI, 呼吸道感染; SAE, 严重不良事件; UTI, 泌尿道感染。

1. Pittock SJ等人, 《新英格兰医学杂志》。2019;381:614-25。2. Cree BAC等人, 《柳叶刀》。2019;94:1352-63。3. Yamamura T等人, 《新英格兰医学杂志》。2019;381:2114-24。

总结



用于诊断和追踪疾病状态的生物标志物的可用性可让人们更容易了解治疗需求



预防发作可防止残疾



与相对无靶向的免疫抑制相比，新药可通过更具靶向性的方法来防止NMOSD发作

- 使用依库丽单抗、inebilizumab和沙妥珠单抗进行的III期临床试验显示：疾病复发的可能性降低，安全性良好



在NMOSD的临床中： 我们如何将最新的数据转化到患者护理中？

Jackie Palace教授

英国牛津大学纳菲尔德临床神经科学系



病例：AQP4-IgG阳性NMOSD的女性患者



- 35岁全职女性
- 2名学龄儿童
- 横贯性脊髓炎12个月前发作
- 血清AQP4抗体阳性
- TPMT水平低

- 5天静脉注射甲基强的松龙后90%恢复
- 采用强的松龙10mg OD维持、发病后无复发
- 她觉得强的松龙让她感到焦虑、想停止用药

病例：AQP4-IgG阳性NMOSD的女性患者

管理方面的医疗考量



全部药物

- 强的松龙 (泼尼松龙)
- 硫唑嘌呤
- 霉酚酸酯
- 甲氨蝶呤/环孢菌素/他克莫司/等。
- 利妥昔单抗
- MS DMT
- 依库丽单抗
- Inebilizumab
- 沙妥珠单抗

病例：AQP4-IgG阳性NMOSD的女性患者

患者生活方式的管理考量因素



全部药物

- 强的松龙（泼尼松龙）
- 硫唑嘌呤
- 霉酚酸酯
- 甲氨蝶呤/环孢菌素/他克莫司/等。
- 利妥昔单抗
- MS DMT
- 依库丽单抗
- Inebilizumab
- 沙妥珠单抗

摘要：AQP4-IgG阳性NMOSD的女性患者



- 35岁全职女性
- 2名学龄儿童
- TPMT水平低
- 她想停用强的松龙

- 哪些因素会让您考虑换一种不同的药物或药物类别？
- 如果她是AQP4-IgG阴性呢？
- 如果她是MOG-IgG阳性呢？

全部药物

- ~~强的松龙（泼尼松龙）~~
- ~~硫唑嘌呤~~
- 霉酚酸酯
- 甲氨蝶呤/环孢菌素/他克莫司/等。
- 利妥昔单抗
- ~~MS-DMT~~
- 依库丽单抗
- Inebilizumab
- 沙妥珠单抗

谢谢!

这项活动将很快在网上公布，网址为：

touchOPHTHALMOLOGY.com

