

伊奈利珠单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病临床实践专家建议(2024)

伊奈利珠单抗临床实践DELPHI专家组

摘要 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种罕见的中枢神经系统自身免疫性炎性疾病。在中国,伊奈利珠单抗已被批准用于治疗水通道蛋白4(AQP4)免疫球蛋白G(IgG)阳性的NMOSD成人患者。目前,已经积累了伊奈利珠单抗一定的临床应用经验,但Ⅲ期临床试验尚不能完全解答临床实践中遇到的实际挑战,亟待指导建议来规范临床使用。为了应对这些挑战,由上海卒中学会发起,在NMOSD领域具有丰富诊疗经验的23名神经免疫学专家组成专家小组,旨在为NMOSD患者的伊奈利珠单抗临床治疗提出有效建议。本建议采用改良德尔菲法,经过两轮专家组投票,形成30条推荐意见,以期解答伊奈利珠单抗治疗NMOSD相关的10个关键临床问题。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;伊奈利珠单抗;改良德尔菲法;专家建议

Expert Recommendations for the Appropriate Use of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (2024) *Delphi Expert Panel for the Appropriate Use of Inebilizumab*

ABSTRACT Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare, autoimmune, inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. In China, inebilizumab has been approved for the treatment of adult patients with aquaporin-4 (AQP4) immunoglobulin G (IgG)-positive NMOSD. Although inebilizumab has accumulated a few clinical experience, phase III clinical trials cannot fully addressed the practical challenges encountered in real-world practice. There is an urgent need for guidance recommendations to standardize its clinical use. To address these challenges, a panel of 23 neuroimmunologists with extensive experience in the field of NMOSD was initiated by the Shanghai Stroke Society to make effective recommendations for the clinical treatment of patients with NMOSD. This recommendation adopts a modified Delphi method, involving two rounds of expert panel voting to formulate 30 consensus statements, aiming to address 10 key clinical issues related to NMOSD treatment.

KEY WORDS neuromyelitis optica spectrum disorder; inebilizumab; modified Delphi method; expert recommendations

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)是由水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)介导的中枢神经系统自身免疫性疾病,主要

侵犯视神经、脊髓和脑部特定区域^[1]。NMOSD患者的残疾程度累积是发作依赖性的,每一次发作均可造成患者残疾程度进一步加重^[2,3],因此预防发作是NMOSD治疗的关键。

[文章编号] 1008-0678(2025)03-0241-13

[中图分类号] R742

[文献标识码] A

[执笔作者] 全超, 博士, 主任医师, 主要从事神经免疫性疾病的研究。

[通信作者] 全超, E-mail:chao_quan@fudan.edu.cn; 董强, E-mail:qiang_dong163@163.com

伊奈利珠单抗(inebilizumab)是一种人源化的IgG1单克隆抗体,与B细胞表面标志分子CD19结合,通过抗体依赖的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)作用导致B细胞溶解。由于浆母细胞和部分浆细胞表面也表达CD19,因此伊奈利珠单抗可以直接靶向产生致病性AQP4-IgG的细胞^[4],是治疗NMOSD的高效药物。伊奈利珠单抗2/3期多中心随机、双盲、安慰剂对照(N-MOmentum)研究显示,伊奈利珠单抗显著降低了NMOSD的发作风险^[5,6]。2020年,伊奈利珠单抗经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市^[7]。2022年3月,经中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市^[8],为中国NMOSD患者提供了新的治疗选择。

为进一步规范伊奈利珠单抗在临床中的应用,由上海卒中学会发起,组织泛长三角脱髓鞘疾病联盟及全国其他地区具有丰富诊疗经验的临床专家,针对伊奈利珠单抗使用中的实际问题,基于循证医学证据和临床实践经验,共同讨论并最终形成本“伊奈利珠单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病临床实践专家建议(2024)”,简称“专家建议”。

1 方法学

1.1 专家组成员组成 为保证“专家建议”的规范性和科学性,由在NMOSD领域具有丰富诊疗经验的23名临床专家组成专家组。专家组所有成员均声明不存在与本“专家建议”相关的利益冲突。

1.2 应用人群 “专家建议”旨在为各级医疗机构中的神经科、眼科临床医生的医疗实践提供指导与参考。

1.3 临床问题的确定 向给患者使用过伊奈利珠单抗的临床医生征集使用过程中遇到的具体问题,归纳提炼出“专家建议”所囊括的十大关键问题,包括:应用人群、应用时机、治疗前评估、使用方法、治疗后监测、如何换药、单药或联合治疗、是否可以停药、安全性管理以及特殊人群应用。

1.4 专家建议的达成 “专家建议”采用改良德尔非法达成推荐意见。首先通过检索Pubmed、Web of science、Medline、Embase、中国知网、万方等数据库中的循证医学证据(检索截止日期2024年2月),

并结合临床专家的实践经验,对关键问题给出30条推荐意见草案。专家组成员对此进行多轮讨论与投票。第一轮投票中,同意率达到100%,则视为该条建议达成;后续投票通过率为>90%视为建议达成,通过率未达90%的建议经专家小组讨论修订后再次投票,最多3轮投票后达阈值的建议作为最终“专家建议”。

1.5 投票结果 在“专家建议”的制定中,30条推荐意见在首轮投票中有7条未获得100%共识,专家小组对此讨论后进行了修订,移除了其中1项类似建议,并新增了1项建议,在第2轮投票中达成100%同意,最终形成了30条推荐意见。

2 推荐意见及说明

2.1 问题1 伊奈利珠单抗的应用人群

推荐意见1 伊奈利珠单抗是AQP4-IgG阳性NMOSD患者维持治疗(maintenance therapy)的一线药物之一,也可用于其他药物维持治疗期间仍出现复发的患者。

维持治疗是指用以预防或减少NMOSD复发的治疗^[9]。随机、双盲、安慰剂对照的2/3期N-MOmentum研究^[5,6]证实了伊奈利珠单抗治疗AQP4-IgG阳性NMOSD成人患者的疗效和安全性,在随访至197 d时,伊奈利珠单抗治疗组和安慰剂组分别有11%(18/161例)和42%(22/52例)患者出现临床发作,伊奈利珠单抗治疗组对比安慰剂组的复发风险降低77%^[5]。在N-MOmentum研究开放标签期长达4年的随访中,伊奈利珠单抗治疗组无复发率高达83%,扩展的残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分保持稳定,没有新的安全性问题^[6]。

N-MOmentum研究^[10]发现,经利妥昔单抗治疗的患者在转换伊奈利珠单抗治疗后,其年化复发率(annualized attack rate, ARR)进一步从0.78降至0.08。一项真实世界研究报道,14例NMOSD患者从利妥昔单抗转换至伊奈利珠单抗,药物转换后随访19个月,均未观察到14例患者再次发作,且大多数患者报告症状改善和日常生活质量提高^[11]。N-MOmentum研究中既往接受过硫唑嘌呤(azathioprine)或吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)治疗的患者与未经免疫抑制治疗的患者

比较, 后续使用伊奈利珠单抗的疗效和安全性相似^[12]。以上N-MOmentum研究亚组分析和真实世界研究均提示从其他维持治疗转换至伊奈利珠单抗治疗仍能为NMOSD患者带来临床获益。

伊奈利珠单抗已获得国内外多个指南或共识推荐为AQP4-IgG阳性NMOSD患者的一线维持治疗药物。“中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)”推荐伊奈利珠单抗用于AQP4-IgG阳性的NMOSD患者(A级推荐)^[1]。“2023NEMOS建议: NMOSD的诊断和治疗”指出, 伊奈利珠单抗是治疗AQP4-IgG阳性NMOSD患者的高效疗法, 是AQP4-IgG阳性NMOSD患者的长期治疗推荐^[13]。“AQP4-IgG阳性NMOSD管理国际德尔菲共识(2023)”声明: 对于AQP4-IgG阳性的NMOSD成人患者, 伊奈利珠单抗推荐用于诊断后、首次发作或使用其他药物治疗失败再次发作的患者, 推荐度为100%(18/18例)^[14]。

推荐意见2 目前暂无药物获批治疗AQP4-IgG阴性的NMOSD患者, 仅小样本研究显示AQP4-IgG阴性的NMOSD患者使用伊奈利珠单抗后ARR从1.70降至0.05。此外, AQP4-IgG阳性可能在免疫治疗后转阴, 由此对回顾性诊断造成障碍。因此, 对于AQP4-IgG阴性的NMOSD患者, 在现有广泛使用的经验性治疗失败时, 权衡利弊, 经过充分知情后可尝试使用伊奈利珠单抗。

目前AQP4-IgG阴性的NMOSD尚无获批药物, 治疗主要基于临床医生的经验。一些小样本研究表明伊奈利珠单抗对AQP4-IgG阴性NMOSD患者可能有效。N-MOmentum研究中, 12例AQP4-IgG阴性患者在接受伊奈利珠单抗治疗后, 平均ARR由1.70降至0.048^[15]。一项病例报告表明, 1例AQP4-IgG阴性NMOSD女性患者在接受伊奈利珠单抗治疗后, EDSS评分由治疗前的7.5分降至4.0分, 在首次诊断并连续使用伊奈利珠单抗12个月之后, 病情依然稳定^[16]。目前还缺乏大样本随机对照研究证实伊奈利珠单抗在AQP4-IgG阴性的NMOSD患者中的疗效与安全性。

推荐意见3 伊奈利珠单抗暂未获批用于治疗其他B细胞介导的自身免疫性疾病。目前已完成的伊奈利珠单抗治疗多发性硬化(NCT01585766)和系统性硬化(NCT00946699)的I期注册临床试验, 结果表现

出临床有效的信号。另有伊奈利珠单抗治疗重症肌无力(NCT04524273)、系统性硬化(NCT05198557)和IgG4相关疾病(NCT04540497)的III期注册临床试验和治疗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎(NCT04372615)的II期临床试验研究者发起的研究正在进行中。鉴于B细胞在多种自身免疫性疾病发病机制中的核心作用, 在现有获批治疗或者广泛使用的经验性治疗失败的情况下, 权衡利弊, 经过充分知情后可尝试使用伊奈利珠单抗。

B细胞通过多种作用机制在包括NMOSD、重症肌无力及多发性硬化在内的多种自身免疫性疾病的发病中发挥关键作用^[17]。B细胞及其分化产生的浆细胞可以通过表达致病性自身抗体、抗原呈递、表达细胞因子及形成异位生发中心等机制参与多种自身免疫性疾病的发生发展^[18]。从机制上看, 伊奈利珠单抗在多种B细胞介导的自身免疫性疾病中具有临床应用潜力, 但仍需更多循证医学证据的支持。

2.2 问题2 伊奈利珠单抗的应用时机

推荐意见4 AQP4-IgG阳性NMOSD的维持治疗应尽早启动, 伊奈利珠单抗适合在急性期静脉输注甲泼尼龙冲击(intravenous methylprednisolone, IVMP)治疗剂量递减为口服后启用。不建议因为使用了伊奈利珠单抗而加快口服激素减量速度。小样本临床研究提示在急性期B细胞耗竭剂与IVMP联用表现出临床获益, 但伊奈利珠单抗对NMOSD急性期的疗效, 与IVMP联用的安全性均有待进一步研究。但在病情非常危重的情况下, 如患者对现有急性期治疗包括IVMP, 血浆置换(plasma exchange)和静脉输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)反应不佳, 可权衡利弊, 经过充分知情后启动伊奈利珠单抗作为急性期挽救治疗。

几乎所有AQP4-IgG阳性NMOSD病例都曾经有复发病程^[13]。而且, 由于每次复发都可能使患者发生永久残疾并降低健康相关的生活质量, 因此尽早开始维持治疗至关重要^[19,20]。伊奈利珠单抗与IVMP联合治疗是否会过度抑制NMOSD患者的免疫系统尚不明确, 因此建议静脉注射改为口服激素时启用伊奈利珠单抗治疗。

B细胞耗竭剂治疗NMOSD后复发多发生在最初的12个月, 尤其是前6个月。利妥昔单抗治疗

NMOSD的长期研究发现, 77%的复发发生在利妥昔单抗开始治疗后的前6个月内, 可能与AQP4-IgG滴度一过性升高和B细胞活化因子的诱导有关^[21]。N-MOMentum研究中, 67%的复发发生在伊奈利珠单抗治疗后第1年, 在随后几年治疗中复发率持续处于低位^[6]。因此建议在开始B细胞耗竭剂治疗时, 同时口服糖皮质激素, 然后缓慢减量, 以尽可能降低伊奈利珠单抗治疗后的早期复发风险。不建议因为使用伊奈利珠单抗而加快口服激素减量速度, 这可能会引起早期复发。

B细胞耗竭剂对NMOSD患者急性期的疗效和安全性仍待研究。一项病例报告显示, 2例NMOSD老年患者在急性期对血浆置换治疗反应不佳, 启用利妥昔单抗治疗后症状得到改善^[22]。Ublituximab(抗CD20单抗)的小样本研究证实NMOSD患者急性期接受甲泼尼龙1 g·d⁻¹静脉注射的同时接受Ublituximab治疗后, EDSS评分有所降低, 且未出现严重不良事件, 这或许提示了B细胞耗竭剂在患者急性期与IVMP联用的可能益处^[23]。

2.3 问题3 伊奈利珠单抗的治疗前评估

推荐意见5 首次启动伊奈利珠单抗治疗前, 需筛查乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、结核分枝杆菌感染情况, 检测血清免疫球蛋白水平, 了解疫苗接种情况。每次静脉输注伊奈利珠单抗前, 应全面检查患者活动性感染情况, 如果存在活动性感染, 应待感染控制后再用药(总原则)。

伊奈利珠单抗可能降低机体对感染的防御能力, 中国人群尤需关注乙型肝炎病毒、结核分枝杆菌感染, 等。同时, B细胞耗竭剂可能引起血清免疫球蛋白水平降低, 治疗前需了解免疫球蛋白基线水平。长期的伊奈利珠单抗治疗可能会增加感染风险, 降低疫苗的有效性, 高危人群治疗前应完善必要的疫苗接种。

推荐意见6

- 伊奈利珠单抗治疗前筛查: 乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和核心抗体(抗HBc)。对于HBsAg阳性和(或)抗HBc阳性患者, 还应检查乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)。

- 治疗禁忌: HBsAg阳性伴HBV-DNA阳性的活动性乙型肝炎患者。

- 治疗时需要抗病毒治疗的情况: 对于非活动性

乙型肝炎病毒携带者(如仅HBsAg阳性或HBsAg阳性且抗HBc阳性的病毒携带者), 应在启动伊奈利珠单抗前(通常为1周)或最迟同时开始应用预防性核苷(酸)类似物治疗, 并持续至单抗治疗结束至少18个月。

- 治疗期间监测: 对于非活动性乙型肝炎病毒携带接受抗病毒治疗的患者, 建议每1~3个月监测HBsAg、HBV-DNA和肝功能, 以早期识别再激活风险。一旦发现活动性感染, 应立即停用伊奈利珠单抗; 非乙型肝炎病毒携带者, 建议每年随访1次HBsAg和抗HBc。

伊奈利珠单抗治疗前应通过检测HBsAg和抗HBc进行乙型肝炎病毒筛查。对于HBsAg阳性和(或)抗HBc阳性患者, 还应检查HBV-DNA^[8]。HBV-DNA阳性的活动性乙型肝炎患者禁用伊奈利珠单抗。

对于HBV-DNA阴性, 仅HBsAg阳性或HBsAg阴性且抗HBc阳性的乙型肝炎病毒携带者, 应在启动伊奈利珠单抗治疗前(通常为1周)或最迟同时进行抗病毒治疗, 并持续至单抗治疗结束后至少18个月^[24], 治疗期间每1~3个月监测HBsAg、HBV-DNA和血清丙氨酸转氨酶。对于HBsAg阴性且抗HBc阴性的非乙型肝炎病毒携带者, 建议至少每年随访1次HBsAg和抗HBc。

伊奈利珠单抗治疗前及治疗期间对乙型肝炎病毒感染的评估建议按照以下流程图(图1)进行:

推荐意见7

- 伊奈利珠单抗治疗前筛查: 通过结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)或γ-干扰素释放试验(interferon-γ release assay, IGRA)中的结核分枝杆菌感染T细胞检测试验(T-cell spot test, T-SPOT)进行结核分枝杆菌筛查。筛查阳性时, 需进一步通过症状、影像学检查(尤其是胸部CT)、炎症指标等评估是否为活动性结核分枝杆菌感染。仅筛查试验阳性的非活动性感染为潜伏性结核分枝杆菌感染。

- 治疗禁忌: 活动性或未经治疗的潜伏性结核分枝杆菌感染者。

- 治疗时需抗结核治疗的情况: 潜伏性结核分枝杆菌感染者, 建议在起始治疗前1个月, 或最迟同时开始给予预防性抗结核治疗, 具体方案建议咨询感

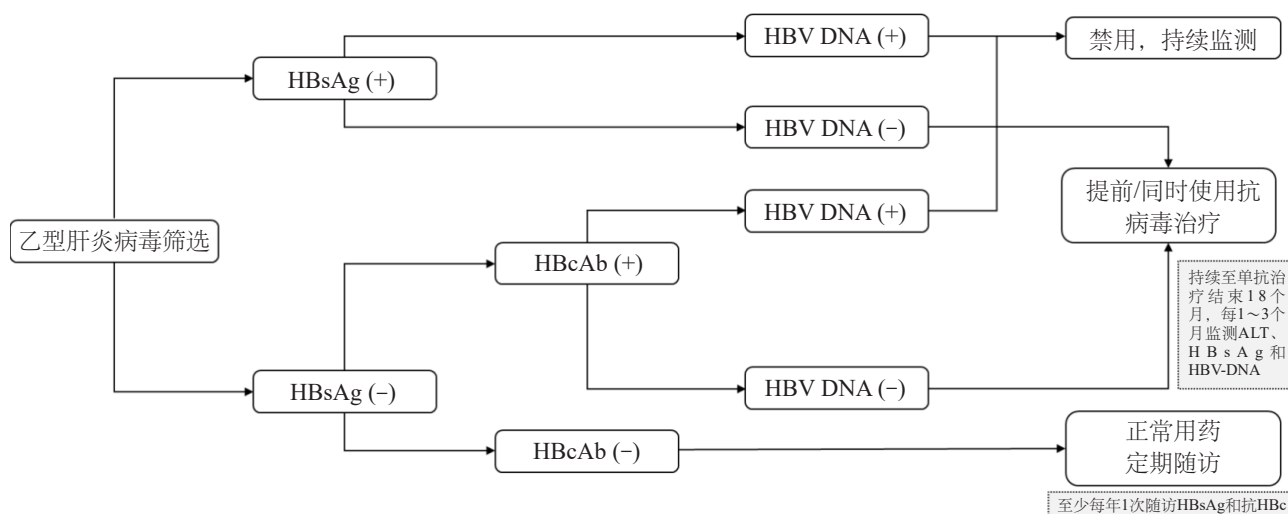


图1 乙型肝炎病毒感染的评估流程

Fig 1 Procedures for evaluating hepatitis B virus infection

注: HBV=乙型肝炎病毒; HBsAg=乙肝病毒表面抗原; HBcAb=乙型肝炎病毒核心抗体; HBV-DNA=乙肝病毒脱氧核糖核酸; ALT=丙氨酸转氨酶

Notes: HBV = hepatitis B virus; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBcAb = hepatitis B core antibody; HBV-DNA = hepatitis B virus deoxyribonucleic acid; ALT =alanine transaminase

染科医生。

• 治疗时需增加监测的情况: 潜伏性结核分枝杆菌感染者应至少每半年复查1次(如胸部CT), 如发现活动性结核分枝杆菌感染, 应先停用伊奈利珠单抗, 转诊至感染科进行治疗。

伊奈利珠单抗治疗前应通过TST或IGRA中的T-SPOT检测进行结核分枝杆菌筛查。筛查显示阳性时, 需进一步通过临床症状、影像学(尤其是胸部CT)、实验室炎症指标等评估是否为活动性结核分枝

杆菌感染。仅筛查试验阳性的非活动性感染为潜伏性结核分枝杆菌感染。活动性或未经治疗的潜伏性结核分枝杆菌感染者禁用伊奈利珠单抗。潜伏性结核分枝杆菌感染者, 建议在伊奈利珠单抗启动前1个月, 或最迟同时开始预防性抗结核治疗, 并至少每6个月复查1次, 如发现活动性结核分枝杆菌感染, 应先停用伊奈利珠单抗, 随后转诊至感染科进行治疗^[8,24]。

伊奈利珠单抗治疗前对结核分枝杆菌感染的评估, 建议按照以下流程图(图2)进行:

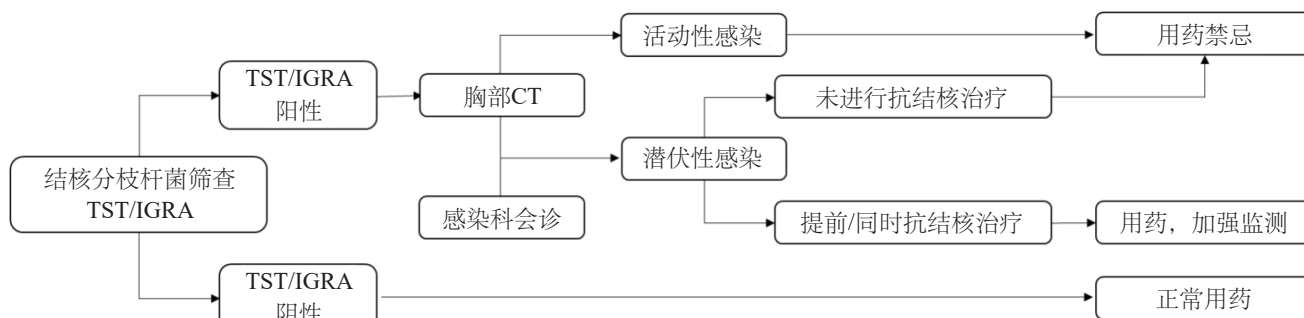


图2 结核分枝杆菌感染的评估流程

Fig 2 Procedures for assessing tuberculosis infection

注: TST=结核菌素皮肤试验; IGRA=γ-干扰素释放试验

Notes: TST=tuberculin skin test; IGRA= interferon-γ release assay

推荐意见8 ①伊奈利珠单抗治疗前需进行血清免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)定量检测; ②血清IgG偏低($<500 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)的患者可能需要在伊奈利珠单抗

治疗前或在治疗的同时进行低IgG血症预防性治疗, 如静脉输注IgG。

B细胞耗竭可引起血清所有Ig亚型(IgA、IgM

和IgG)降低,血清IgG水平降低与感染风险增加尤为相关^[25]。伊奈利珠单抗治疗前需进行血清Ig定量检测。N-MOmentum研究中,随机对照期结束时伊奈利珠单抗治疗组患者的总免疫球蛋白(包含IgG和IgM)水平较基线平均下降8%,安慰剂组升高6%,但两组患者发生感染的比例差异无显著性^[7]。对于血清IgG<500 mg·dL⁻¹的患者,需要个体化分析,感染风险高者可静脉补充Ig,具体建议在治疗前咨询风湿免疫,或感染及血液专科医生。

推荐意见9 伊奈利珠单抗治疗前,需了解患者疫苗接种情况。至少治疗前4周完成国家免疫规划的疫苗接种。对于感染高危人群建议提前接种肺炎球菌疫苗、带状疱疹疫苗、流感疫苗和新冠疫苗。但对疾病活动度高的亟需治疗的NMOSD患者,无需因等待疫苗接种而推迟治疗的启动。

感染可能会增加NMOSD复发的风险。反之,伊奈利珠单抗治疗期间,免疫系统受到抑制,发生感染的概率可能会更大,一旦发生也可能相对更为严重。因此,建议在伊奈利珠单抗治疗开始前对患者进行充分的感染筛查,完成所有计划疫苗接种^[26]。为保证疫苗的有效性,初治患者的疫苗接种与伊奈利珠单抗的启动尽可能间隔4周以上^[27]。

推荐意见10 伊奈利珠单抗治疗期间及外周血B细胞计数恢复正常前,不建议接种减毒活疫苗或活病毒疫苗。如需在治疗期间接种灭活疫苗,建议在某次伊奈利珠单抗治疗后至少12周,下次治疗前至少4周完成疫苗接种,以达到最佳的疫苗保护效果。但在紧急情况下,无需因治疗而推迟接种疫苗,或因等待接种疫苗而推迟治疗。

伊奈利珠单抗治疗期间,由于B细胞耗竭可能会导致不充分的体液免疫应答和低免疫球蛋白血症,因而增加感染的风险^[28,29]。因此,伊奈利珠单抗治疗期间及外周血B细胞计数恢复正常前,不建议接种减毒活疫苗或活病毒疫苗,以避免疫苗源性感染。接种灭活疫苗的时机,可以参考B细胞耗竭和重建的时间曲线,建议在某次伊奈利珠单抗输注后至少12周,下次给药前至少4周完成疫苗接种,使接种后产生一定的保护性抗体^[24]。

推荐意见11 获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),外周血CD4⁺T细胞计数每立方毫米<200个,年龄≥65

岁,合并糖尿病,正在使用≥2种免疫抑制剂,激素剂量≥20 mg·d⁻¹是肺孢子虫肺炎(Pneumocystis pneumonia, PCP)的危险因素。具有上述多种危险因素的患者,可考虑在伊奈利珠单抗治疗期间接受预防性治疗。复方磺胺甲噁唑是首选药物,其治疗时长取决于免疫抑制的持续时间,通常需要多专科(包括感染科、呼吸科,等)共同评估制定个体化治疗方案。

PCP是一种肺部机会性真菌感染,主要见于免疫功能低下的患者,病死率较高^[30,31]。AIDS患者的外周血CD4⁺T细胞计数每立方毫米<200个,年龄≥65岁、合并糖尿病、正在使用≥2种免疫抑制剂(包括皮质类固醇激素)等均是PCP发生的危险因素^[30,32,33]。PCP可通过药物预防显著降低其发生率。PCP预防药物通常首选复方磺胺甲噁唑,复方磺胺甲噁唑预防性治疗可使PCP发生率减少90%以上^[34]。PCP的预防治疗也带来一定安全风险,包括药物不良反应、抗生素耐药性的产生以及与甲氨蝶呤等药物的潜在相互作用^[30,31]。一项回顾性分析发现,NMOSD患者的PCP发生率仅为0.7%,且仅有4.6%的NMOSD患者接受PCP预防性治疗^[35]。总体来说NMOSD合并PCP的风险不高,如果NMOSD患者合并上述多种危险因素,且考虑使用伊奈利珠单抗进行治疗,可与相关专科医生进行探讨,决定是否在治疗期间接受TMP-SMX预防性治疗。

2.4 问题4 伊奈利珠单抗的使用方法

推荐意见12 为了减少伊奈利珠单抗治疗输液反应的发生频率和严重程度,需在每次输液前给予预防输液反应治疗,包括皮质类固醇、抗组胺药和解热镇痛药(用量和应用时机参照药品说明书)。

伊奈利珠单抗治疗可能引发的输液反应包括:头痛、恶心、嗜睡、肌痛、皮疹,等。在N-MOmentum研究中,治疗组输液反应的发生率约为9.3%,与安慰剂组相似^[5]。伊奈利珠单抗治疗前应给予一系列预防输液反应的药物(包括类固醇、抗组胺药和解热镇痛药)。配置好的伊奈利珠单抗溶液应在室温下放置一段时间,避免温度过低引发输液反应^[8]。伊奈利珠单抗必须在临床经验丰富的医生密切监督下使用,现场应配备抢救设备,处理随时可能发生的严重输液反应。

推荐意见13 伊奈利珠单抗治疗初始剂量 第1天、

第15天分别静脉输注300 mg; 治疗后续剂量: 自首次治疗开始, 每6个月静脉输注300 mg。分层分析结果显示该使用方案的疗效不受患者病程、体重、疾病严重程度和既往治疗的影响。

N-MOMentum研究的分层分析结果显示, 在初始负荷剂量和每6个月1次维持剂量的给药方式下, 不论患者既往发作的类型、病程、残疾情况或治疗史如何, 以及患者的种族、体重如何, 伊奈利珠单抗相较安慰剂均显著降低患者的发作风险^[36]。血浆置换可以清除循环中的单克隆抗体, 由于伊奈利珠单抗较长的半衰期, 参考血浆置换可降低利妥昔单抗的血浆浓度^[37,38], 因此不建议在血浆置换过程中使用伊奈利珠单抗。伊奈利珠单抗给药后如需采取血浆置换治疗, 主治医师需考虑是否立即补充额外剂量的伊奈利珠单抗或仍按照既定方案给药。

2.5 问题5 伊奈利珠单抗治疗期间的监测

推荐意见14 伊奈利珠单抗启动后至少每年检测1次乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、结核分枝杆菌感染情况。每6个月检测1次血清免疫球蛋白水平。对于存在增加感染风险的并发症患者、残疾程度较高的患者、青少年、老年、孕妇及明显免疫抑制的患者监测频率应更高, 至少1年2次。

CD19靶向药物可降低血清免疫球蛋白水平, 因此建议每6个月检测1次血清免疫球蛋白水平^[39]。从目前可用的临床数据中, 并未观察到CD19靶向药物与感染风险显著增加的相关性。为确保安全性, 建议启动伊奈利珠单抗治疗后至少每年检测1次乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、结核分枝杆菌感染情况^[40]。

伊奈利珠单抗持续治疗期间可能会出现进行性和长期低免疫球蛋白血症。需持续监测血清免疫球蛋白水平, 直至停药后外周血B细胞计数恢复正常^[8]。对存在增加感染风险的并发症患者、青少年、老年、孕妇及明显免疫抑制的患者在使用伊奈利珠单抗期间临床监测频率应更频繁(1年≥2次)^[13]。

推荐意见15 研究显示伊奈利珠单抗的ADCC作用受FCGR3A基因多态性影响较小, 因此出现B细胞不完全耗竭或早期恢复的可能性低于利妥昔单抗。

首轮治疗后的6个月期间, 特别是在治疗后的第4、5、6个月, 推荐检测CD20⁺B细胞以了解患者外周血B细胞的耗竭程度及恢复情况。①如果首轮治

疗后的6个月内CD20⁺B细胞持续深度耗竭每微升≤4个, 后续治疗中无需频繁监测CD20⁺B细胞; ②首轮治疗后的6个月外周血CD20⁺B细胞未达深度耗竭或早期恢复者, 后期复发风险增高, 建议在后续治疗周期中适当监测CD20⁺B细胞; ③足量规律使用伊奈利珠单抗过程中仍出现复发时, 需要在发作时立刻检测CD20⁺B细胞, 如果发作时CD20⁺B细胞为深度耗竭状态, 提示患者应更换不同作用机制的疗法。

伊奈利珠单抗经过去岩藻糖基化工程的改造, 可增强与自然杀伤细胞上FCGR3A受体的亲和力, 以最大限度提高ADCC作用。FCGR3A基因编码自然杀伤细胞、单核细胞和巨噬细胞上的强效细胞毒性受体, 在ADCC效应中发挥重要作用^[7]。FCGR3A蛋白第2 Ig样结构域中158位氨基酸缬氨酸(V158)被苯丙氨酸(F158)取代, 将影响其对IgG的亲和力^[41]。V158等位基因对IgG具有高亲和力, 而F158等位基因与IgG结合亲和力的降低有关^[42,43]。一项针对利妥昔单抗治疗NMOSD患者的回顾性研究发现, FF基因型患者的复发风险是VV基因型患者的5.5倍^[42]。N-MOMentum研究^[44]结果显示, 携带F158和V158等位基因的患者临床结局相似: 复发风险、ARR和EDSS评分恶化差异无显著性, 提示FCGR3A基因多态性并未明显影响伊奈利珠单抗的疗效。

推荐意见16 伊奈利珠单抗治疗可以降低AQP4-IgG滴度, 尽管目前血清抗体滴度短暂和持续转阴的意义尚不明确。在有条件的情况下, 可以定期(如每6个月)监测血清AQP4-IgG水平, 有助增加对疾病的认知。

伊奈利珠单抗可通过对B细胞及部分浆细胞的耗竭减少AQP4-IgG的产生^[45]。N-MOMentum研究^[46]证实伊奈利珠单抗治疗可以降低AQP4-IgG滴度。一项回顾性分析纳入了900余例AQP4-IgG初始检测阳性的NMOSD患者, 二次检测时只有11%患者抗体转阴, 该研究指出血清抗体转阴通常是短暂的且可能无法可靠反映疾病活动^[47]。目前, AQP4-IgG滴度短暂性和持续性血清转阴的意义尚不清楚, 尤其对于个体的治疗指导意义不明。如有条件, 可定期检测抗体水平, 这有助于增加对疾病的认知^[13]。

2.6 问题6 如何从其他药物转换到伊奈利珠单抗

推荐意见17 既往使用传统免疫抑制剂或其他生物制剂的NMOSD患者可转换用伊奈利珠单抗治疗,

转换治疗的合理原因包括：既往治疗下出现严重复发、治疗相关不良反应或患者选择。

NMOSD患者可因既往治疗下严重复发、治疗相关严重不良反应，或者患者偏好而换用伊奈利珠单抗治疗^[14]。N-MOMentum研究^[10,12]显示，既往使用传统免疫抑制剂或利妥昔单抗治疗的NMOSD患者，转换伊奈利珠单抗治疗后均可以进一步降低复发风险；既往接受和未接受免疫抑制治疗的两组患者在伊奈利珠单抗治疗后的ARR差异无显著性(ARR=0.107对比0.084)。既往接受和未接受利妥昔单抗治疗的两组患者在转化为伊奈利珠单抗后的ARR差异无显著性(ARR=0.08对比0.10)，各亚组中伊奈利珠单抗的安全性结果也相似，提示伊奈利珠单抗的疗效和安全性较少受NMOSD患者既往维持治疗方案的影响。

推荐意见18 既往使用传统免疫抑制剂(如硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯)的患者转换伊奈利珠单抗，转换时无需洗脱。传统免疫抑制剂应在伊奈利珠单抗充分起效(通常需要6~8周)后停用，故应至少使两者重叠3个月。

对于严重的难治性NMOSD患者，应考虑免疫抑制剂与伊奈利珠单抗联用3~6个月。对于启动伊奈利珠单抗时正在口服糖皮质激素的患者，应维持激素治疗，使激素与伊奈利珠单抗的重叠治疗时间≥6个月。

NMOSD患者在转换治疗时，要基于后续治疗的起效时间和作用机制，尽可能缩短前药停止与后续药物启动之间的间隔。硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯治疗NMOSD临床证据相对较弱，如从硫唑嘌呤/吗替麦考酚酯转换伊奈利珠单抗(转换原因见推荐意见17)建议两者重叠3个月^[48]。伊奈利珠单抗治疗期间的复发主要发生在治疗的第1年，尤其是前6个月^[5]。一项纳入820例NMOSD患者研究^[49]报道，口服激素持续时间少于6个月是NMOSD复发的危险因素之一。因此，对于启动伊奈利珠单抗时正在口服糖皮质激素的患者，应维持激素治疗，使激素与伊奈利珠单抗的重叠治疗时间≥6个月。

推荐意见19 对于既往使用其他B细胞耗竭剂(如利妥昔单抗、奥法妥木单抗)的患者换用伊奈利珠单抗，可以在计划下次给药时或CD19⁺B细胞≥1%时换用伊奈利珠单抗。目前尚不明确CD20单抗无法

耗竭的前CD20 B细胞、浆母细胞以及一部分浆细胞对伊奈利珠单抗疗效的贡献程度，而首次治疗仅用单剂量伊奈利珠单抗300 mg难以实现对这些细胞的完全耗竭。因此，从CD20单抗转换为伊奈利珠单抗时，仍然建议使用伊奈利珠单抗负荷剂量(首剂后第15天再次静脉输注300 mg)。

N-MOMentum研究^[10]纳入17例既往使用过利妥昔单抗的患者，转换时使用伊奈利珠单抗负荷剂量。结果显示，既往使用利妥昔单抗期间经历过发作的患者换用伊奈利珠单抗后均未发作。一项真实世界研究^[11]报道了14例NMOSD患者因复发等原因从利妥昔单抗转换至伊奈利珠单抗，转换时使用伊奈利珠单抗负荷剂量，其后伊奈利珠单抗表现出良好的疗效和安全性。这些研究为转换伊奈利珠单抗治疗时使用负荷剂量提供了证据支持。

推荐意见20 对于既往使用萨特利珠单抗或依库珠单抗的患者转换伊奈利珠单抗，如果是在原药物治疗期间出现复发，可以立刻换药；如果是因便利性、不良反应或患者偏好而转换，建议计划下次用药时启动伊奈利珠单抗(萨特利珠单抗间隔4周，依库珠单抗间隔2周)。

在依库珠单抗、伊奈利珠单抗、萨特利珠单抗3种生物制剂之间转换时，新的治疗应该在前1种治疗停止后尽早启动，药物作用机制和起效速度也应被考虑在内^[14]。如果是由于复发转换新的治疗药物，应尽快换用；如果是因便利性、不良反应或患者偏好而换药，则建议遵循前药的给药频率，在计划下次用药时转换^[48]。

2.7 问题7 如何从其他药物转换到伊奈利珠单抗

推荐意见21 伊奈利珠单抗治疗AQP4-IgG阳性NMOSD时，应该尽量单药治疗以减少传统与免疫抑制剂联用带来的额外风险(此处不包括推荐意见18中所述重叠期)。对于严重的难治性NMOSD患者，可以考虑暂时与免疫抑制剂联用(3~6个月)。只有在非常极端的情况下才考虑长期与免疫抑制剂联合治疗，而且要更密切地监测安全性。

N-MOMentum研究^[5]中，伊奈利珠单抗组全部为单药治疗。国际德尔菲共识指出，所有单抗在治疗AQP4-IgG阳性NMOSD时，应该首选单药治疗以减少传统与免疫抑制剂联用带来的额外风险^[14]。目前尚无研究证实联合疗法(即单抗与免疫抑制剂联合

治疗)较单抗单药治疗NMOSD有更明显的益处。

如果患者在单药治疗下仍出现非常顽固的复发,可以考虑联合用药治疗,但需密切监测不良事件。

2.8 问题8 伊奈利珠单抗治疗期间患者病情稳定,是否可以停用

推荐意见22 AQP4-IgG阳性NMOSD患者应坚持长程治疗。目前尚无证据说明AQP4-IgG阳性NMOSD患者多久可以停药,长程治疗后病情稳定且抗体转阴者是否可以降级治疗或停药还需进一步研究。

NMOSD患者应持续接受免疫治疗,如果由于不良反应或患者自身选择暂时或永久停止治疗,则应密切监测疾病情况。疾病稳定超过5年且AQP4-IgG转阴的患者可以考虑重新评估维持治疗,但能否停止治疗尚待研究^[13]。

2.9 问题9 伊奈利珠单抗治疗期间的安全性管理

推荐意见23 为了预防输液反应的发生,建议每次治疗前给予预防输液反应的治疗(参考推荐意见12)。

输液反应的处理取决于反应的类型和严重程度。对于危及生命的输液相关反应,应立即并永久停用伊奈利珠单抗,并给予支持性治疗。对于非严重输液相关反应,如胸闷、咽喉刺激或荨麻疹,可以通过暂停输注、降低输注速度和(或)给予对症治疗处理(如口服抗组胺药治疗荨麻疹)。

N-MOMentum研究中,伊奈利珠单抗治疗组输液反应发生率较安慰剂组差异无显著性(9%对比10%),伊奈利珠单抗引起输液反应可表现为头痛、恶心、嗜睡、呼吸困难、发热、肌痛、皮疹,等。输液相关反应最常见于首次输注时,但在后续输注过程中也有可能发生。在N-MOMentum研究^[5]随机对照期,9.3%的NMOSD患者在伊奈利珠单抗首次输注时出现输液相关反应。

伊奈利珠单抗输液过程中需注意监测输液反应,输液结束后继续观察至少1 h^[8]。为减少输液反应的发生频率和严重程度,需在每次输液前按照表1所列内容,提前给予预防输液反应的治疗^[8]。

表 1 预防输液反应的治疗
Tab 1 Prophylactic treatment for infusion reactions

预处理用药 Premedication	用药途径 Route of administration	示例用药 (或等效用药) Example medication (or equivalent)	用药时间 Time of administration
皮质类固醇 Corticosteroids	静脉注射	甲泼尼龙 80~125 mg	提前 30 min
抗组胺药 Antihistamines	口服	苯海拉明 25~50 mg	提前 30~60 min
解热镇痛药 Antipyretics and analgesics	口服	对乙酰氨基酚 500~650 mg	提前 30~60 min

推荐意见24 伊奈利珠单抗临床研究期间没有发生确诊的进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML),但其他B细胞耗竭剂有PML的报道,治疗期间当临床和影像检查怀疑PML时,检测脑脊液JC病毒(John Cunningham virus, JCV)-PCR协助诊断。如果发现JCV感染应停止伊奈利珠单抗治疗。

PML是由JCV引起的脑部机会性病毒感染,主要见于免疫功能低下的患者,可导致死亡或严重残疾。在其他B细胞耗竭剂如利妥昔单抗中已观察到多例PML的病例,曾经长期使用硫唑嘌呤的NMOSD患者也有过1例PML病例的报道^[51,52]。在伊奈利珠单抗临床试验中未发现PML的确诊病例,但应注意对PML的监测。当伊奈利珠单抗治疗的NMOSD患者出

现首个提示PML的体征或症状时,应进行诊断和评估。影像学改变可能早于临床体征或症状出现,应作为PML的常规评估手段。

2.10 问题10 伊奈利珠单抗在特殊人群中的应用

推荐意见25 合并其他自身免疫性疾病的NMOSD患者,选择治疗方案时应兼顾合并的疾病。NMOSD合并其他B细胞介导的自身免疫性疾病患者可优先考虑伊奈利珠单抗治疗。

NMOSD常合并干燥综合征、桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病,合并系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、MG等也有报道^[53,54]。在选择单抗类药物对NMOSD患者进行治疗时要考虑患者可能的并发症,如共患的其他自身免疫性疾病^[14]。B细胞和浆细胞在多种自身免疫性疾病中发挥

重要作用,伊奈利珠单抗靶向B细胞,可能成为“异病同治”的关键点,改善NMOSD以及合并的其他自身免疫性疾病。

推荐意见26 伊奈利珠单抗尚未在严重肝功能、肾功能异常的患者中进行临床试验,考虑到其主要清除途径不通过肾或肝脏,对于轻中度肝功能、肾功能异常的患者使用伊奈利珠单抗治疗时无需调整剂量,但需长期随访肝功能、肾功能。

N-MOMentum研究^[5]中,伊奈利珠单抗治疗组与安慰剂组比较,未出现显著的肝功能和肾功能异常。伊奈利珠单抗作为IgG单抗,其大分子和水合粒径决定了其不通过肾小球过滤。群体药动力学分析显示,伊奈利珠单抗清除率与基线肾功能指标(血肌酐清除率或估算的肾小球滤过率)无关^[55]。肝脏不是IgG单抗的主要清除途径,因此肝功能改变预计不会影响伊奈利珠单抗的清除。群体药动力学结果显示,伊奈利珠单抗清除率与基线肝功能指标(天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶或总胆红素水平)无关^[55]。

推荐意见27 伊奈利珠单抗用药说明书建议在伊奈利珠单抗治疗期间及停药后6个月内均采取避孕措施。对于有强烈妊娠需求的患者,可参考利妥昔单抗的使用经验。在权衡利弊,充分知情后可于最近一次给药后的3个月后备孕。如果距离上次给药满6个月时未成功受孕,需再次按计划给药。男性患者在配偶备孕期间可以继续使用伊奈利珠单抗。

NMOSD产后发作的风险显著升高,尤其是孕前疾病活动度高且治疗不充分的患者。伊奈利珠单抗可通过胎盘屏障,但目前尚无妊娠女性使用伊奈利珠单抗的数据,其对胎儿的安全性风险不详。已有报道母体在妊娠期暴露于利妥昔单抗后,出生的婴儿发生一过性外周血B细胞耗竭和淋巴细胞减少症,这可能造成新生儿疫苗接种无效^[56]。在中国,新生儿在出生时需要接种乙肝疫苗和卡介苗,出生2月龄时需要接种脊髓灰质炎灭活疫苗^[57]。B细胞是新生儿实现对疫苗的体液免疫应答所必需的,因此怀孕期间应限制使用B细胞耗竭剂。伊奈利珠单抗的半衰期为18 d,5个半衰期后(3个月),血清浓度降至峰值剂量的1%~2%。因此,建议末次给药后3个月开始备孕。如果夫妻计划备孕,男性患者可以继续使用伊奈利珠单抗^[58]。产妇分娩后应立即重启伊奈利

珠单抗治疗。

推荐意见28 使用伊奈利珠单抗期间母乳喂养对婴儿的影响尚不清楚。但CD20单抗不会在母乳中聚集,可参考CD20单抗的经验,对于亟需治疗且母乳喂养需求强烈的患者,在权衡利弊,充分知情后可以尝试母乳喂养的同时使用伊奈利珠单抗。

目前,尚无有关伊奈利珠单抗是否通过人的乳腺分泌,以及是否对哺乳期婴儿产生影响的数据。人源IgG可分泌到母乳中,但伊奈利珠单抗是否会导致母乳喂养的婴儿B细胞减少尚不清楚。有研究综述了单克隆抗体转移到母乳中的数据,结果显示:母乳中药物浓度通常较低,使用利妥昔单抗的患者母乳与母体血清药物浓度的比值<1%(通常认为<10%是安全的);在利妥昔单抗、那他珠单抗、英夫利西单抗(infliximab)和培塞利珠单抗(certolizumab)4种单抗的真实世界研究中,368例婴儿在经单抗治疗的母亲母乳喂养后接受了≥6个月随访,没有出现发育迟缓或严重感染^[60]。因此,对于存在母乳喂养需求的患者,应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的获益、母体对伊奈利珠单抗的需求以及母乳喂养可能带来的任何不利影响综合决策^[8]。

推荐意见29 伊奈利珠单抗获批用于18岁及以上的AQP4-IgG阳性NMOSD患者。N-MOMentum研究中纳入NMOSD患者的最大年龄为74岁,对于年长的患者(≥70岁),应该充分评估获益风险,增加监测频次。

NMOSD老年患者的临床特征和治疗反应可能与年轻患者不同,但目前此类证据仍较为有限。N-MOMentum研究^[61]中纳入了65例年龄≥50岁的患者,亚组分析结果显示,伊奈利珠单抗在各年龄组(无论是否<50岁)中均有良好疗效,治疗期间不良事件的总体发生率也相似;但是相对于年轻患者(<50岁),老年患者(≥50岁)有更高的尿路感染等不良事件的发生率。群体药动力学显示,性别、人种和年龄都不会影响伊奈利珠单抗的清除率^[55]。一项针对65岁以上AQP4-IgG阳性NMOSD患者的回顾性研究显示,接受利妥昔单抗治疗的老年患者无复发率显著高于接受硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯的患者,各年龄组患者的不良事件发生率差异无显著性,提示B细胞耗竭剂在65岁以上患者中有良好的疗效和安全性^[62]。这些证据均支持伊奈利珠单抗用于

AQP4-IgG阳性NMOSD老年患者的治疗, 但应加强监测。

推荐意见30 目前伊奈利珠单抗暂未获批治疗儿童及青少年(<18岁)NMOSD患者。对于儿童及青少年患者, 如果适应证药物(萨特利珠单抗)治疗失败, 在权衡利弊、充分知情后可考虑尝试伊奈利珠单抗治疗。正在开展的伊奈利珠单抗治疗儿童NMOSD患者的开放、国际多中心研究中(NCT05549258), 儿童患者治疗频率同成人患者, 每次用药剂量为: 体重 ≤ 37.5 kg, $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 体重 >37.5 kg, 300 mg 。

2020年中国国家医院质量监测系统(hospital quality monitoring system, HQMS)的数据显示中国儿童NMOSD发病率为每年0.075/10万人。儿童NMOSD治疗药物非常有限, 截止目前仅萨特利珠单抗获批用于12岁以上AQP4-IgG阳性NMOSD的治疗。目前伊奈利珠单抗在2~17岁儿童青少年中的研究(NCT05549258)正在开展中, 其治疗剂量依据儿童体重是否 >37.5 kg进行划分, 与既往发表的利妥昔单抗在NMOSD患儿中的应用划分(是否 >40 kg)类似^[63]。若适应证药物治疗失败, 经权衡利弊, 充分知情后可考虑伊奈利珠单抗治疗。

3 总结与展望

NMOSD是一种高复发、高致残性的疾病, 给社会及个人带来了沉重负担, 治疗需求也日益迫切。随着业内研究者对NMOSD认识的深入及靶向药物的研发, NMOSD治疗已进入高效生物制剂时代。伊奈利珠单抗作为中国目前唯一上市的抗CD19单克隆抗体, 由于其良好的疗效和安全性, 已成为AQP4-IgG阳性NMOSD患者的一线维持治疗药物之一。本“专家建议”针对伊奈利珠单抗在临床应用中遇到的关键问题提出了指导意见, 但是多项问题的循证医学依据仍有待探索。相信随着治疗经验的不断丰富, 将为伊奈利珠单抗的应用提供更多证据支持, 也将推进NMOSD临床治疗方案不断地优化与进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

顾问 Bruce A.C. Cree(美国加州大学旧金山分校威尔神经科学研究所); Brian G Weinshenker(美国梅奥医学中心)

参与讨论专家(按姓氏拼音顺序排列):

卜碧涛	华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈 晟	上海交通大学医学院附属瑞金医院
董 强	复旦大学附属华山医院
李文玉	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
李郁欣	复旦大学附属华山医院
厉 向	温州医科大学附属第一医院
梁 辉	浙江大学医学院附属第一医院
刘春风	苏州大学附属第二医院
罗本燕	浙江大学医学院附属第一医院
邱 伟	中山大学附属第三医院
全 超	复旦大学附属华山医院
王 谨	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
吴家勇	南京大学医学院附属鼓楼医院
肖以钦	复旦大学附属华山医院
徐 运	南京大学医学院附属鼓楼医院
许勇峰	浙江大学医学院附属第二医院
杨 欢	中南大学湘雅医院
张宝荣	浙江大学医学院附属第二医院
张克忠	江苏省人民医院
张艳林	苏州大学附属第二医院
周 磊	复旦大学附属华山医院
周红雨	四川大学华西医院
朱文莉	浙江大学医学院附属第一医院

参考文献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会, 黄德晖, 吴卫平, 等. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436
- [2] Demuth S, Guillaume M, Bourre B, et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 62
- [3] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses[J]. Ann Neurol, 2016, 79(2): 206-216
- [4] Levy M, Mealy MA. B-Cell Targeted Treatments for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Focus on CD19 and CD20[J]. Immunotargets Ther, 2021, 10: 325-331
- [5] 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[J]. Lancet, 2019, 394(10206): 1352-1363
- [6] Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial[J]. Mult Scler, 2022, 28(6): 925-932

- [7] Frampton JE. Inebilizumab: First Approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(12): 1259-1264
- [8] 伊奈利珠单抗注射液(昕越)药品使用说明书[Z]. 批准文号: SJ20220007. AstraZeneca Nijmegen B.V.
- [9] Waliszewska-Prosol M, Chojdak-Lukasiewicz J, Budrewicz S, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment-Current and Future Prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2801
- [10] 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[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 57: 103352
- [11] Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, et al. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1352779
- [12] Paul F, Marignier R, Lindsey JW, et al. Safety and Efficacy of inebilizumab in AQP4+ NMOSD Participants with History of Immunosuppression Treatment Prior to N-momentum Study[C]. 2023年美国神经病学学会(AAN)年会
- [13] Kumpf T, Giglhuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)-revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management[J]. *J Neurol*, 2024, 271(1): 141-176
- [14] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(4): e200124
- [15] Marignier R, Pittock SJ, Paul F, et al. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 57: 103356
- [16] Lehmrieder D, Zapantis N, Pham M, et al. Treating seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder with inebilizumab: a case report[J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1297341
- [17] Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3):179-199
- [18] Joscelyn J, Ochoa-Repáraz J, Kasper L. Principles of Immunotherapy[M]. Rizvi S, Cahill J, Coyle P. *Clinical Neuroimmunology*. Cham: Humana, 2020: 17-42.
- [19] Berthele A, Levy M, Wingerchuk DM, et al. A single relapse induces worsening of disability and health-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1099376
- [20] Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28: 64-68
- [21] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(22): e2504-e2516
- [22] Bourre B, Lefaucheur R, Girault C. Treatment of NMO relapse in the elderly: rituximab when plasma exchange fails?[J]. *Acta Neurol Belg*, 2013, 113(3): 335-336
- [23] Mealy MA, Levy M. A pilot safety study of ublituximab, a monoclonal antibody against CD20, in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(25): e15944
- [24] 国家神经疾病医学中心, 国家传染病医学中心, 上海市医学会神经内科专科分会, 等. 抗CD20单抗治疗神经免疫相关疾病期间感染管理上海专家建议(2022)[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(1): 1-7
- [25] Kelly H, Vishnevetsky A, Chibnik LB, et al. Hypogammaglobulinemia secondary to B-cell depleting therapies in neuroimmunology: Comparing management strategies[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2023, 9(2): 20552173231182534
- [26] Gomes ABAGR, Feo LB, Silva GD, et al. Reducing infection risk in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a Brazilian reference center's approach[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80(10): 1057-1066
- [27] Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frenay C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(3): 322-328
- [28] Zabalza A, Cárdenas-Robledo S, Tagliani P, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(10): 3384-3395
- [29] Yin HX, Zhang Y, Xu Y, et al. The Impact of COVID-19 on Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Beyond Infection Risk[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 657037
- [30] Zhou S, Aitken SL. Prophylaxis Against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Adults[J]. *JAMA*, 2023, 330(2): 182-183
- [31] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2405-2413
- [32] Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, et al. Risk Factors and Prevention of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Autoimmune and Inflammatory Diseases[J]. *Chest*, 2020, 158(6): 2323-2332
- [33] Yoon J, Hong SW, Han KD, et al. Risk Factors of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study[J]. *Gut Liver*, 2024, 18(3): 489-497
- [34] Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(9): 1052-1059
- [35] Pike-Lee T, Syed S, Willis MA, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Neurologic Disorders: Is Prophylaxis Necessary?[J]. *Neurol Clin Pract*, 2021, 11(3): 242-248
- [36] Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD[J]. *Mult Scler*, 2021, 27(13): 2052-2061
- [37] Azzopardi N, François M, Laurent É, et al. Influence of plasma exchange on rituximab pharmacokinetics[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3): 486-488
- [38] Cheng CW, Hendrickson JE, Tormey CA, et al. Therapeutic Plasma Exchange and Its Impact on Drug Levels: An ACLPS Critical Review[J]. *Am J Clin Pathol*, 2017, 148(3): 190-198
- [39] Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(9): 244
- [40] Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for

- Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens : CD19, CD20 and CD52)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl 2: S71-S82
- [41] Pál I, Szamosi S, Hodosi K, et al. Effect of Fcγ-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2017, 3(2): e000485
- [42] 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[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 989-995
- [43] Robledo G, Márquez A, Dávila-Fajardo CL, et al. Association of the FCGR3A-158F/V gene polymorphism with the response to rituximab treatment in Spanish systemic autoimmune disease patients[J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(12): 1671-1677
- [44] Kim HJ, Aktas O, Patterson KR, et al. Inebilizumab reduces neuromyelitis optica spectrum disorder risk independent of FCGR3A polymorphism[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(12): 2413-2420
- [45] Lou CY, Wang Y, Xing JY, et al. Comparison of inebilizumab or rituximab in addition to glucocorticoid therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(6): 1073-1078
- [46] Pittock S, Paul F, Pittock S, et al. Association of B cell subsets and aquaporin-4 antibody titers with disease activity in participants in the N-MOMentum trial receiving inebilizumab treatment[J]. *Clinical Neurophysiol*, 2023, 148: e35
- [47] Majed M, Valencia SC, Bennett JL, et al. Alterations in Aquaporin-4-IgG Serostatus in 986 Patients: A Laboratory-Based Longitudinal Analysis[J]. *Ann Neurol*, 2023, 94(4): 727-735
- [48] Vishnevetsky A, Kaplan TB, Levy M. Transitioning immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder - when and how to switch[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(11): 1393-1404
- [49] Wang L, Du L, Li Q, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Anti-Aquaporin-4 Antibody: Outcome Prediction Models[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 873576
- [50] Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, et al. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(6): 588-602
- [51] Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(9): 1156-1164
- [52] Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(12): 3761-3765
- [53] Jayarangaiah A, Sehgal R, Epperla N. Sjogren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)--a case report and review of literature[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 200
- [54] Carnero Contentti E, López PA, Pettinicchi JP, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without associated autoimmune diseases[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(5): 1731-1737
- [55] Yan L, Kimko H, Wang B, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Inebilizumab in Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Systemic Sclerosis, or Relapsing Multiple Sclerosis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(3): 387-400
- [56] Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(3): e453
- [57] 国家卫生计生委办公厅关于印发国家免疫规划儿童免疫程序及说明(2016年版)的通知[EB/OL]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报, 2016,(12): 113-122
- [58] Vukusic S, Marignier R, Ciron J, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(1): 37-51
- [59] Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 154-170
- [60] LaHue SC, Anderson A, Krysko KM, et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(4): e769
- [61] Yang M, Dean W, Jennifer G, et al. Efficacy and safety of inebilizumab in patients 50 years of age and older with neuromyelitis optica spectrum disorder: N-MOMentum study subgroup analysis[C]. Poster presented at the ninth annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum, 2024, West Palm Beach, FL, USA.
- [62] Thakolwiboon S, Mills EA, Yang J, et al. Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration[J]. *Front Aging*, 2023, 4: 1234572
- [63] Paolilo RB, Paz JAD, Apóstolos-Pereira SL, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: a review with a focus on children and adolescents[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2023, 81(2): 201-211

(2024-11-09收稿 2024-12-23修回)