



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

touchSATELLITE SYMPOSIUM转录文本

应Alexion的独立医学教育申请进行资助。本次活动由touchIME提供支持。

专家

.....



教授 JACKIE PALACE (主持人)

英国牛津大学纳菲尔德临床神经科学系



教授 KAZUO FUJIHARA

日本福岛县立医科大学医学院
多发性硬化症治疗科



教授 SEAN PITTOCK

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

应Alexion的独立医学教育申请进行资助。本次活动由touchIME提供支持。

2020年11月

介绍

.....

和Jackie Place教授(主持人)、Kazuo Fujihara教授和Sean Pittock教授一起讨论视觉神经脊髓炎谱系障碍新疗法的原理和最新数据,以及如何将其整合到患者护理中。

学习目标

看完此touchSATELLITE座谈会转录文本后,您应能够:

- 概述视觉神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD) 早期准确诊断的策略
- 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
- 评估最新创新疗法III期试验的结果,以及这些新疗法如何影响NMOSD的治疗决策

探讨的话题:

- 早期发现是否能减轻NMOSD的负担?
- 新疗法如何减少疾病的复发?
- 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)
- 观众问答

介绍

对于患有一种罕见的自身免疫性疾病——视神经髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的患者, 由于视神经、脊髓或大脑的炎症反复发作, 导致累积性中枢神经系统损伤, 最终导致失明和瘫痪, 导致严重残疾。为了防止反复发作导致的相关残疾, 早期治疗至关重要; 但是诊断可能会被延迟, 因为NMOSD症状和多发性硬化症很难区分。系统性免疫抑制剂广泛用于预防复发; 但是, 在2019年, 三种针对NMOSD病理生理的新药经证明可以有效减少发作次数。现在的问题是: “我们应该如何将新药整合到对NMOSD患者的护理中?”

Prof. Jackie Palace: 欢迎参加本座谈会, 本次座谈会的主题是“了解神经性脊髓炎谱系障碍的不同”。今天我们要关注的是新的治疗方法如何影响我们的临床治疗。

这是我们的嘉宾, 我自己是Jackie Palace教授。我们还请来了Kazuo Fujihara教授和Sean Pittock教授。

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

NMOSD: 视神经髓炎谱系疾病。

那么, 我们就开始今天的座谈会吧。Kazuo Fujihara教授将告诉我们, 为什么NMOSD早期诊断至关重要。Pittock教授将会分析这些新疗法的数据, 以及它们如何减少疾病复发。然后, 我们会针对病例进行讨论, 讨论这些新疗法如何在我们决定治疗方案时改变我们的临床策略; 然后, 我们会以问答环节结束; 我希望大家都能够积极参与。

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

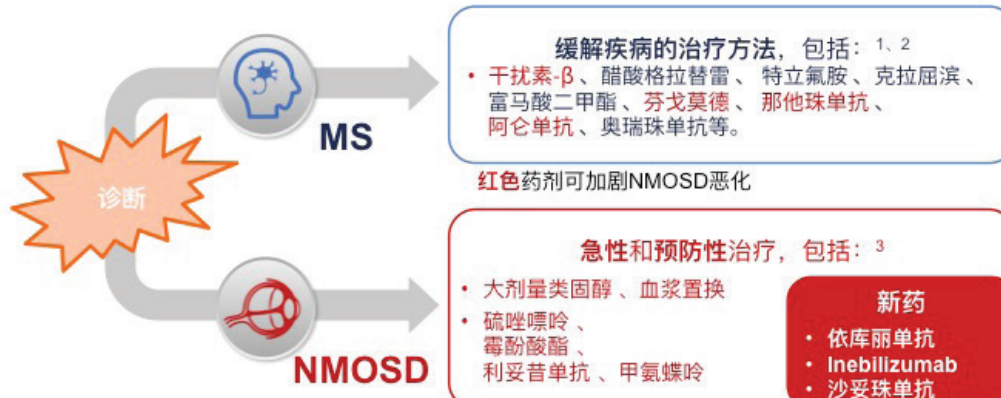
这就是我们今天的学习目标。我们将概述NMOSD早期和准确诊断的策略。我们将描述这些新疗法如何从病理生理层面针对NMOSD复发进行治疗。我们将了解来自这些疗法的三期研究结果; 然后, 我们将讨论这些新疗法如何影响我们的算法。

早期发现是否能减轻NMOSD的负担?

现在我们有请Fujihara教授, 他将告诉我们早期发现如何减轻NMOSD的负担。

Prof. Kazuo Fujihara: 非常感谢你的介绍, Jackie。我今天很高兴能来到这里。我的主题是关于以下这个问题: “早期发现是否能减轻NMOSD的负担?” 我的回答是: 当然可以; 但是为了实现这个目标, 我们需要了解这个疾病的临床表现、MRI和实验室化验结果、诊断标准、病理生理学 and 治疗方法。

MS与NMOSD的治疗途径



MS, 多发性硬化; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病。

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

3. Kessler HA等人, 《最新神经病学》, 2018:18-2。

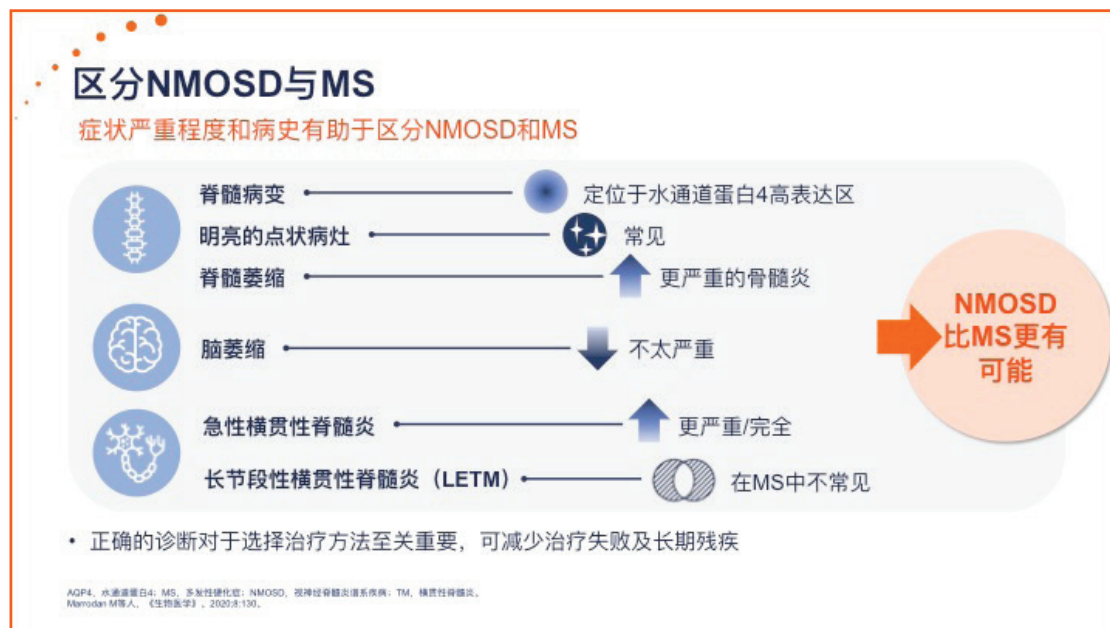
让我先从治疗开始。大家都知道, NMOSD的治疗不同于多发性硬化症 (MS)。在美国, 在约20种经批准且针对多发性硬化症的疾病缓解疗法中, 有些药物, 如干扰素- β 、芬戈莫德、那他珠单抗和阿仑单抗等, 会加剧NMOSD; 所以, 我们应该避免用这些多发性硬化症药物来治疗NMOSD患者。因此, 在早期诊断时, 区分NMOSD与MS非常重要。

为了防止复发, 对于NMOSD的免疫疗法, 治疗分为两个阶段: 急性期和慢性期。用于预防复发的免疫抑制剂有硫唑嘌呤、霉酚酸酯、利妥昔单抗等等。然而, 在去年, 首个NMOSD单克隆抗体的随机对照试验发表了。根据试验结果, 所有三种单抗在预防复发方面都非常有效, 并且相对安全。这三种单克隆抗体分别是依库丽单抗 (抗补体单克隆)、inebilizumab (抗CD19单克隆) 和沙妥珠单抗 (抗IL-6受体单克隆)。因此, 对于这种疾病, 我们有了更多的治疗选择。



接下来是NMOSD的诊断。正如大家在这里看到的, 这个疾病有六个核心的临床特征: 视神经炎、急性脊髓炎、表现为顽固性打嗝的局部体位综合征、恶心和呕吐, 以及一些脑干和大脑综合症。至于水通道蛋白-4 (AQP4) -IgG检测, 在理想情况下, 应该采用基于细胞的检测, 因为基于细胞的检测最敏感且最具针对性。

如希望诊断AQP4-IgG阳性的NMOSD, 患者应该表现出六个核心临床特征之一, 并且患者的AQP4-IgG呈阳性; 只要可以排除其他诊断, 就可以诊断AQP4-IgG阳性的NMOSD。AQP4-IgG阴性或AQP4-IgG感染状况不明的NMOSD更加复杂, 诊断标准也更加严格。例如, 需要两个或更多独立的核心临床特征, 并且, 其中一个应该是视神经炎、急性脊髓炎或局部体位综合征。患者还应满足额外的MRI标准, 如脊髓病变超过三个椎节。MOG抗体阳性的NMOSD可能包括在这个类别中, 但它们在性质上可能是异质性的疾病。



某些MRI发现和临床特征可能有助于区分NMOSD和MS。脊髓病变可能局限于AQP4高表达部位，如脑室周围区域和脊髓中央灰质。在NMOSD中，常见明亮的斑点样病变，并且，在NMOSD中，脊髓萎缩比MS要严重，但在NMOSD中脑萎缩较轻。在NMOSD中，横贯性脊髓炎更为严重和完整，但是，在MS中，长节段性横贯性脊髓炎相对少见。因此，这些发现对鉴别诊断非常有用。

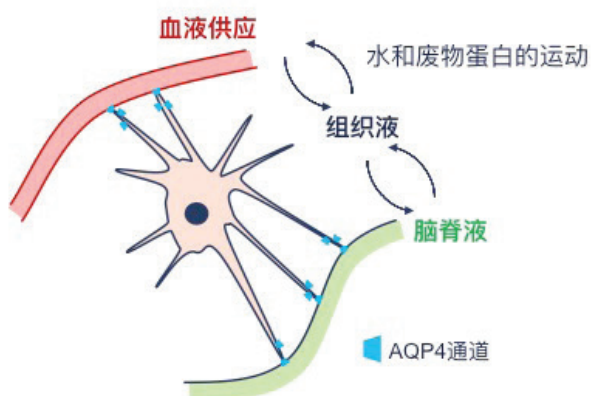


有些危险信号属于NMOSD的非典型发现。

在NMOSD中，进行性临床病程并不常见。正如我所说，部分性横贯性脊髓炎在MS中很常见，但在NMOSD中不常见。如果脑脊液寡克隆带阳性，则不能排除NMOSD，但是，只有10%的NMOSD患者为寡克隆带阳性。如果患者有合并症，则应该小心。结节病可能类似于NMOSD；在一些癌症患者中，脊髓病变可能超过三个椎节。这里列出的一些脑部病变在多发性硬化症中比较典型，所以，如果你在患者身上看到这些病变，你就应该怀疑NMOSD的诊断。

脊髓病变通常超过三个椎节，因此，在NMOSD中，短脊髓病变相对少见。然而，梅奥诊所最近的一项研究表明，高达15%的NMOSD脊髓炎发病的患者的脊髓病变短于三个椎节。所以，短脊髓病变不一定能排除NMOSD的诊断；在NMOSD中，脊髓周围的病变并不常见。

健康成人脑中的AQP4^{1、2}

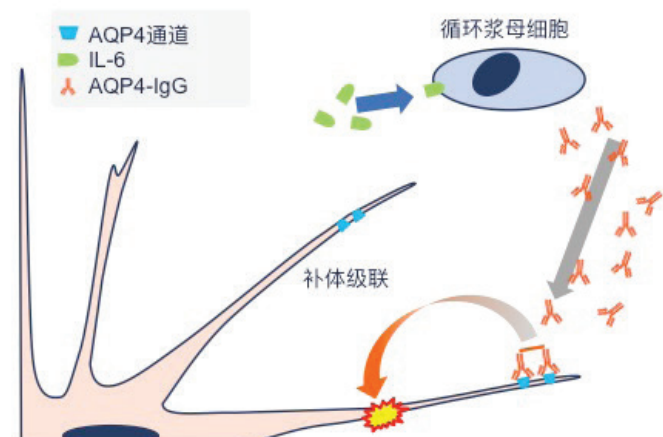


- AQP4是星形胶质细胞足突上的一个水通道
- 维持水平衡
- 帮助调节废物蛋白的清除
- NMOSD的靶抗原

AQP4, 水通道蛋白4; 脑脊液: NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病。
1. Desai B等人, 《神经外科杂志》, 2016;41 E8。 2. Mader S, Brimberg L, 《细胞学》, 2019;8 90。

AQP4是什么? AQP4在何处? 其功能为何? AQP4是星形胶质细胞足突上的一个水通道, 可维持水平衡, 帮助调整废物蛋白的清除; 当然, 它是NMOSD的目标抗原。

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

AQP4, 水通道蛋白4; IgG, 免疫球蛋白G; IL-6, 白介素-6; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病。
1. Verkman AS等人, 《大腦病理学》, 2013;23 684-695。 2. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, 《神经病学杂志》, 2017;82 663-679。

关于AQP4-IgG阳性NMOSD的发病机制, 我们应该了解些什么? 循环造浆细胞可释放AQP4-IgG, 主要通过白介素(IL)-6支持。AQP4-IgG会与AQP4结合, 在星形胶质细胞的足突表达; 由于AQP4-IgG主要为IgG-1, 可有效激活补体级联。由于互补介导的细胞毒性作用, 在NMOSD中, 星形胶质细胞受损, 且髓鞘和神经元也受损。除了这种体液免疫之外, 包括淋巴细胞、巨噬细胞和粒细胞在内的细胞免疫也会促进病变的形成。

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, 《国际免疫学》, 2019;75:105793. 2. Watanabe M等人, 《神经学》, 2019;93:e1299-1311. 3. Liu Z等人, 《临床转化神经病学》, 2020; doi: 10.1002/acn3.51094. 4. Chen C等人, 《前炎症学》, 2020;11:1064.

NMOSD的其他候选生物标志物有哪些? 在NMOSD中, Th-17-相关的细胞因子, 如IL-6、IL-8、GM-CSF 显著上调。它们可能是这种疾病的治疗靶点。GFAP是一种星形细胞蛋白, 而神经丝蛋白轻链(NfL)是一种神经特异性蛋白。如果在血液和脑脊液中检测到这些蛋白质, 则表明存在星形细胞受损和神经元受损, 并且, 与MS和其他疾病相比, 它们在血清和脑脊液中的水平在NMOSD中非常高。在NMOSD中, 某些趋化因子也上调。例如, CXCL1是一种中性粒细胞趋化因子。CXCL5在嗜酸性粒细胞中表达。中性粒细胞相关趋化因子在NMOSD中升高, 而在MS中则不升高。最近的研究表明, 外泌体小分子核糖核酸也可能是NMOSD中出现的生物标志物。

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

脑脊液: EDSS, 残疾状态扩展评分表; MS, 多发性硬化症; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病。
Yeo T等人, 《神经病学、神经免疫学和神经病学》, 2019;6:e129.

最近, 研究人员开始关注AQP4-IgG阴性的NMOSD。由Jackie [Palace]领导的牛津团队最近对这种疾病患者的36个临床MRI参数进行了一次主成分分析, 发现这种疾病有三个表型亚群: MS样亚群、NMOSD样亚群和低程度脑病变亚群。MS样亚群具有在MS中通常可见的MRI病变, 并且, 他们的代谢组学研究表明, 这个亚群的肌醇和甲酸盐水平明显高于NMOSD样亚群。所以, 从病理学的角度来看, 这两个亚群可能不同。NMOSD样亚群具有与NMOSD诊断一致的特征。低程度脑病变亚群的特征是三个或更少的脑病变。所以, 血清阴性的NMOSD可能本质上为异质性。



最后,最近的一项研究分析了190多名NMOSD患者的生活质量。非常重要的一点是,大多数患者最初的诊断都不是NMOSD。这意味着,NMOSD的诊断延迟了。研究在这些患者身上发现了对身体健康的强烈负面影响。疼痛及膀胱或肠功能障碍也是恼人的症状。但是,在另一方面,心理健康相对没有受到什么损害,但最大的负面因素是无法工作、生活质量下降、性功能下降和疼痛增加。患者生活质量较低,并且对治疗方案和经济负担不满意。因此,为了使用恰当的药物开始早期治疗,早期诊断至关重要;并且,我们应该使用生物标志物进行早期诊断,并监测疾病的活动。

非常感谢大家的关注。

新疗法如何减少疾病的复发？

Prof. Sean Pittock: 大家好,我想感谢Jackie Palace教授邀请我今天前来参加座谈会。接着Fujihara教授刚才所提及的内容,我们将讨论新的疗法如何减少疾病复发。我将介绍一些Fujiharas教授在演讲中讨论过的机制,然后讨论对NMOSD进行的III期试验。我们将讨论这些试验的结果以及这些药物的一些潜在副作用。

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



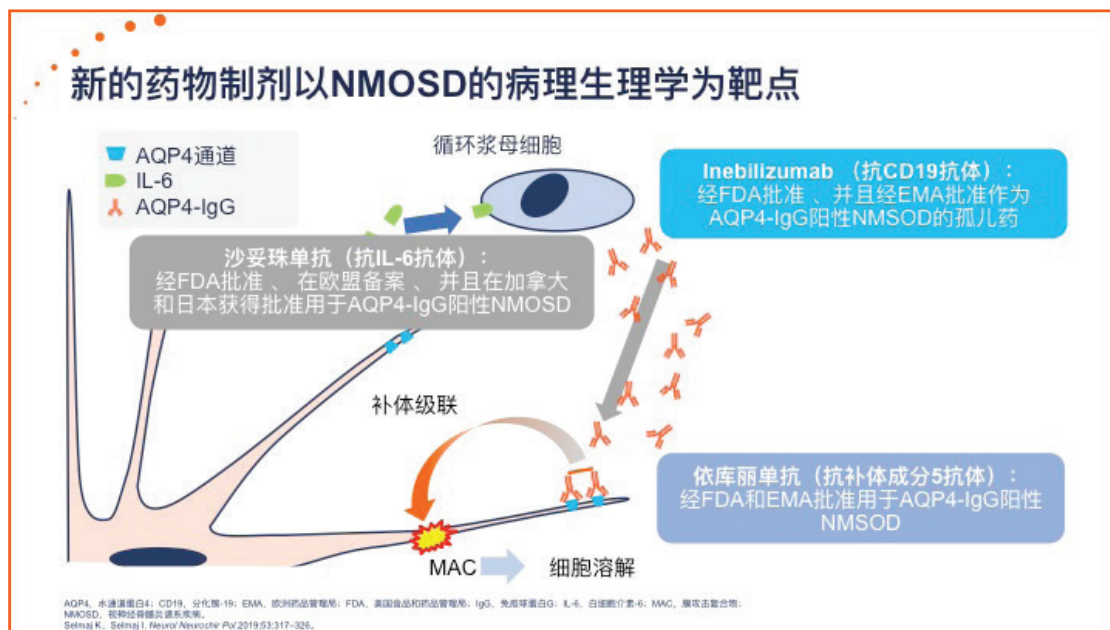
传统的治疗方法依赖于

- 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

NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病。
1. Akashi T等人,《神经病学和神经免疫学》,2020;7:e640。2. Weinshenker BG, Wingerchuk DM,《梅坎盖恩氏》,2017;92:663-679。

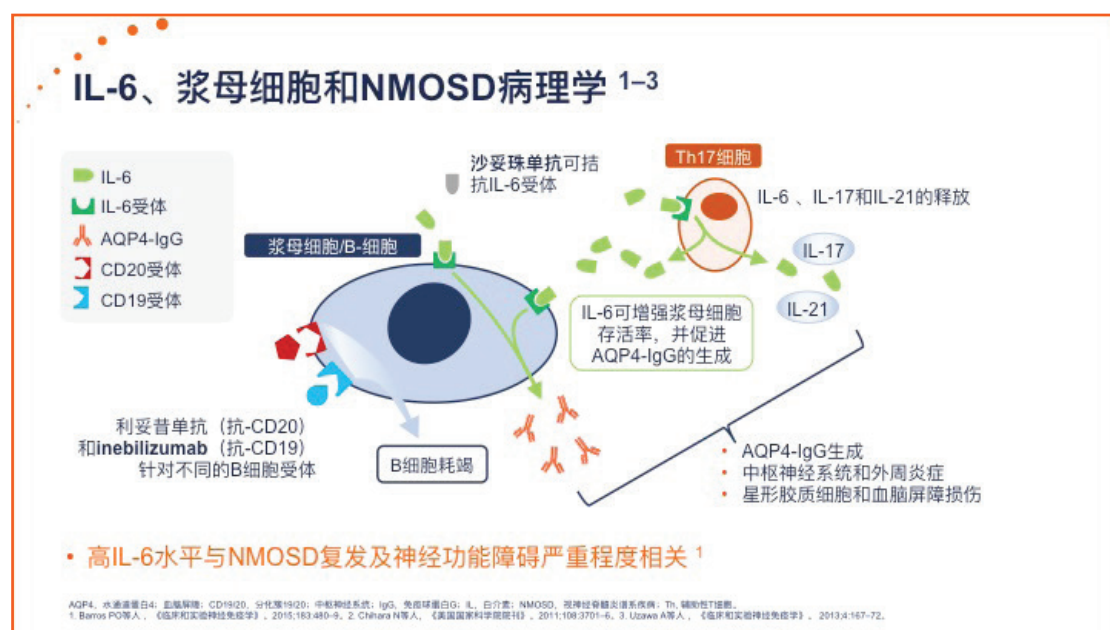
那么,NMOSD的治疗目标是什么? 我们知道,NMOSD的发作需要积极的免疫抑制疗法。正如Fujihara教授指出的那样,该病需要积极治疗的原因是,NMOSD发作可能会很严重,并且会导致瘫痪。可以导致失明和截瘫。防止NMOSD发作和复发是限制损害累积的关键。集群复发和间歇发作很难预测。

传统的治疗方法依赖于免疫抑制疗法:通常采用慢性类固醇、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和霉酚酸酯,以及最近使用利妥昔单抗的B细胞靶向疗法。这些治疗方法的问题是,长期使用有明显的潜在副作用,而且疗效也有限。我们知道,在回顾性研究中,大约40%到80%的患者在使用这些药物后最终会复发。因此,我们认为非常需要更好的疗法,也需要经过验证的疗法,因为这些疗法在III期试验中都没有得到证实。重要的一点是,了解NMOSD的机制,这种疾病的免疫病理学,使我们能够确定潜在的新疗法靶点。

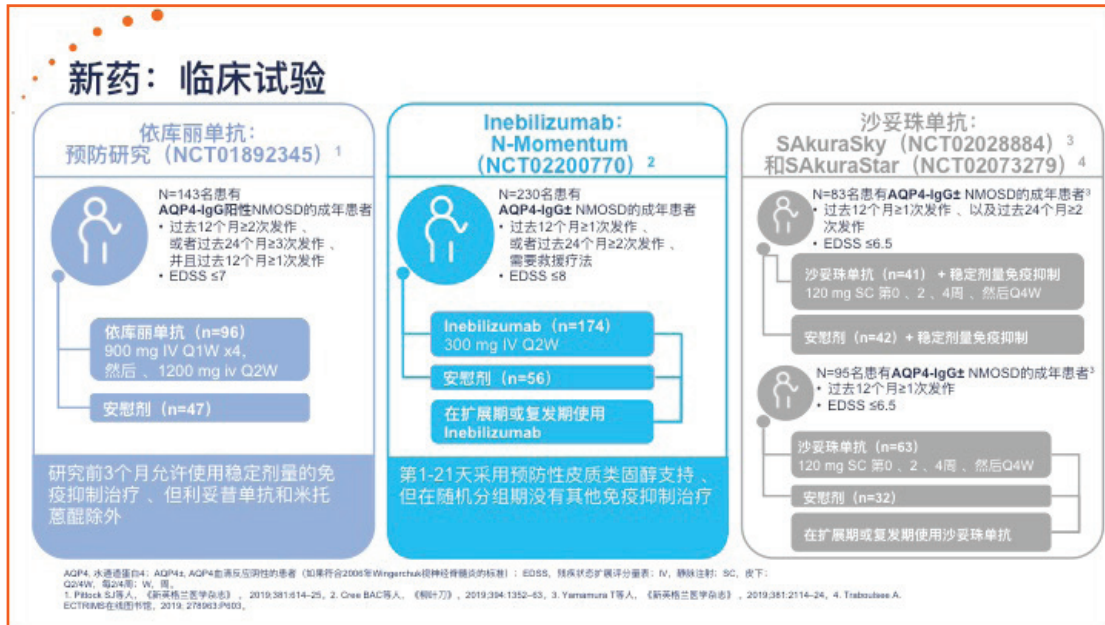


这里你可以看到三个新的靶点。首先,我们知道,患者在发病时,脊髓液和血清中的IL-6升高。IL-6促进造浆细胞,促进抗体的生,因此,是该病的理想靶点。产生抗体的细胞即造浆细胞,也是潜在的靶点。B细胞也会促进T细胞,而T细胞在该疾病中可能也扮演着一个角色;所以,以这些细胞为靶点是有意义的做法。当抗体与靶细胞结合时,也就是当抗体与星形细胞上的水通道结合时,它们激活补体,补体一旦被激活就会导致C5与C5A和C5B的裂解。阻止这个情况发生,将可阻止细胞膜攻击复合物的形成,并阻止C5A的炎症作用;因此,这也代表了一个新的靶点。

从IL-6的角度来看,沙妥珠单抗的抗IL-6抗体已在两个试验中得到研究,我们将对此进行讨论。 Inebilizumab是一种抗CD19抗体;我们也会讨论这个试验。依库丽单抗,一种抗补体5抗体,已在III期试验中得到研究;我们也将讨论该试验。



所以,我们这里只是提供一个概述。我们知道,高IL-6水平与NMOSD复发及神经功能障碍严重程度相关。IL-6可提高造浆细胞的存活率,并促进AQP4-IgG的生成。Th-17细胞可释放IL-6、IL-17和IL-21;这些细胞因子可促进AQP4-IgG的产生,导致中枢神经系统和外周炎症,以及星形胶质细胞和血脑屏障的损伤。阻断IL-6或靶向CD19可能会减少这一过程,并可能影响这种疾病。



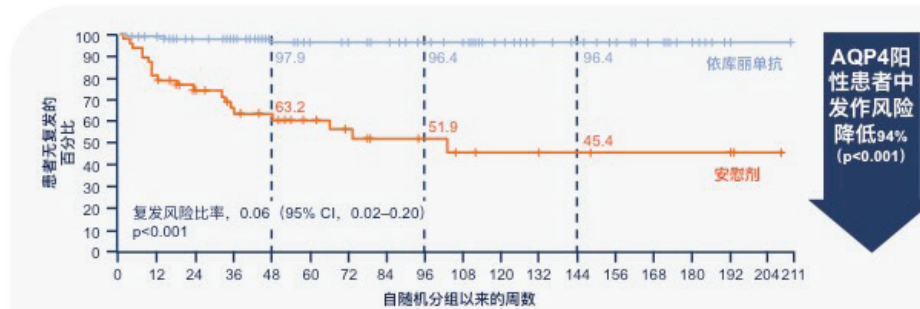
这里我将讨论到目前为止已经进行的四个临床试验。依库丽单抗试验或预防研究招募了143名AQP4-IgG抗体阳性的成年患者。招募要求如下：患者在过去12个月发作≥2次，或在过去24个月发作≥3次。这些患者病情严重，且发作非常频繁。研究人员将他们按2:1的比例随机分组；我们可以看到患者接受的药物剂量、给药方式和给药频率。患者可以接受稳定剂量的免疫抑制剂治疗，但在参与研究前的三个月不能使用利妥昔单抗或米托蒽醌。在这项试验中，患者可以同时接受免疫抑制治疗。

在 inebilizumab 试验中 (也称为 N-Momentum 试验)，共有 230 名患者参与。在本试验和两个沙妥珠单抗试验中，患者可能为 AQP4 抗体阳性、但也可能为 AQP4 抗体-血清阴性的 NMOSD。Inebilizumab 和沙妥珠单抗试验都允许招募在过去 12 个月发作≥1 次或在过去 24 个月发作≥2 次的患者参加。在 inebilizumab 试验中，患者的残疾状态扩展评分 (EDSS) 必须 ≤8。Inebilizumab 的使用剂量为每两周静脉给药 300mg，然后每六个月重复给药，并且，患者按 3:1 的方式随机分组。如果患者疾病发作，就进入开放标签延展期。在该研究中，第 1 天至第 21 天允许预防性皮质类固醇支持，但在随机分组阶段不允许其他免疫抑制剂治疗。

沙妥珠单抗的试验包括两个试验。SAkuraSky 研究将患者按 1:1 的比例随机分组。患者被允许接受稳定剂量的免疫抑制治疗。在 SAkuraStar 研究中，95 名患者以 2:1 的方式随机分组；他们在第 0-4 周通过皮下接受 120mg 的沙妥珠单抗，之后每 4 周给药一次。在 SAkuraStar 研究中，患者复发时转入或进入沙妥珠单抗延展期。

依库丽单抗：对复发的影响

预防研究



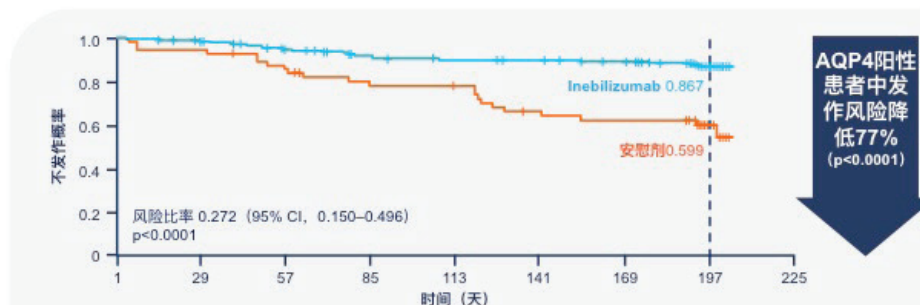
- 在接受依库丽单抗治疗且没有伴随使用免疫抑制治疗的21名患者中, 144周没有复发, 而仅接受安慰剂治疗的13名患者中, 7名患者复发

AQP4+, 水通道蛋白4阳性; CI, 置信区间。
经Pitcock SJ等人许可复制的图形, 《新英格兰医学杂志》, 2019;381:614-25。

那么, 这些试验的结果如何? 对于依库丽单抗, 在这里, 可以看到存活曲线显示, 在96周时, 96.4%接受依库丽单抗治疗的患者没有复发, 相比之下, 接受安慰剂治疗的患者仅有51.9%没有复发。AQP4抗体阳性患者的发作风险降低了94%。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; 而在仅接受安慰剂治疗的13名患者中, 有7名患者复发。

Inebilizumab：对复发的影响

N-MOMentum研究



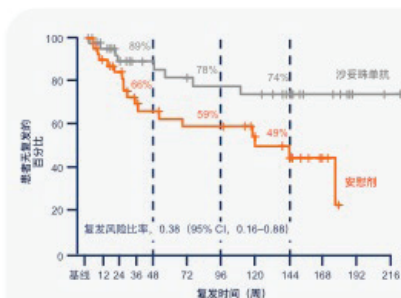
- 使用inebilizumab与安慰剂在所有时间点相比, 循环CD20 B细胞第8天后, B细胞损耗显著减少 (p<0.0001)

AQP4+, 水通道蛋白4阳性; CI, 置信区间。
经Cree BAC等人许可复制的图形, 《柳叶刀》, 2019;394:1352-63。

对于inebilizumab, AQP4抗体阳性患者的发作风险降低了77%。使用inebilizumab与使用安慰剂的患者在所有时间点进行对比, 循环CD20 B细胞第8天后, B细胞损耗显著减少。

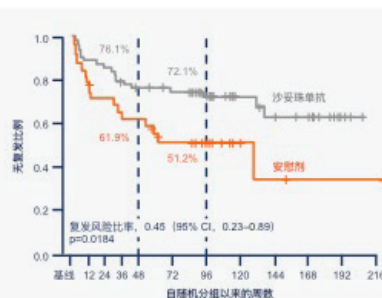
沙妥珠单抗：对复发的影响

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%

AQP4+，水通道蛋白4阳性；CI，置信区间。
以下千人事件可复制的图形：1. Yamamura T等人, New Engl J Med 2019;381:2114-24; 2. Traboulsee A. ECTRIMS Online Library, 2019; 278963 P603; 3. Haskova Z等人, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020;61:3173.

对于沙妥珠单抗，我们可以看看SAkuraSky研究和SAkuraStar研究。在SAkuraSky的研究中，可以看到，在96周，78%接受治疗的患者没有复发；而安慰剂组患者的这个比例只有59%。在SAkuraStar研究中，治疗组72.1%的患者无复发，而安慰剂组仅51.2%的患者无复发。综合两项研究，AQP4抗体阳性患者的发作风险降低了77%。

新药：安全性

依库丽单抗：
预防研究¹

最常见的不良事件 (AE)	依库丽单抗 (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% (依库丽单抗) vs 28% (安慰剂)
 • 1例因呼吸道感染导致的相关死亡 (依库丽单抗)
 • 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. Pittsck 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.

这些药物的安全性如何？在这里，可以看到三个研究的安全性概况。在依库丽单抗试验中，常见的不良事件是上呼吸道感染和头痛。关于严重不良事件发生率，依库丽单抗组为26%，而安慰剂组为28%。有1例患者死于依库丽单抗导致的呼吸道感染。有两例因不良事件中止用药，均在安慰剂组；没有脑膜炎球菌感染病例。

关于严重不良事件的发生率，inebilizumab组为5%，安慰剂组为9%。在inebilizumab试验的随机对照期没有死亡病例。在延展阶段有2例死亡病例，其中1例可能与治疗有关。在inebilizumab试验中，出现了两例因不良事件中止用药的情况。在inebilizumab试验中，最常见的不良事件是尿路感染和关节痛。

对于沙妥珠单抗研究，特别是SAkuraSky研究，可以看到，最常见的不良事件是鼻咽炎、上呼吸道感染和头痛。关于严重不良事件发生率，沙妥珠单抗组为17%，而安慰剂组为21%。没有死亡或过敏反应病例；有8例因不良事件而中止用药，其中沙妥珠单抗组有3例，安慰剂组有5例。

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

NMOSD：视神经脊髓炎谱系疾病。

总之，对NMOSD患者来说，这些药物试验是个好消息。2019年，三种不同药物的随机对照试验数据发布；所有这些药物都具有不同的作用机制。这些研究表明，在试图了解孤儿病的发病机制以及在试图确定新疗法时，了解其机制至关重要。以IL-6、CD19和补体为靶点的试验显示，复发的可能性显著降低。预防复发可以防止NMOSD患者残疾。此外，这三种药物的副作用都非常令人放心；这三种药物现在给NMOSD患者带来了很大的希望。医生们现在有了第三阶段的试验数据来支持决策，并可以开一些他们确信对患者有益的药。

在NMOSD的临床中： 我们如何将最新的数据转化到患者护理中？

Prof. Jackie Palace: 现在我们进入基于病例的讨论，以探索我们如何将我们所了解的知识转化到临床实践中。

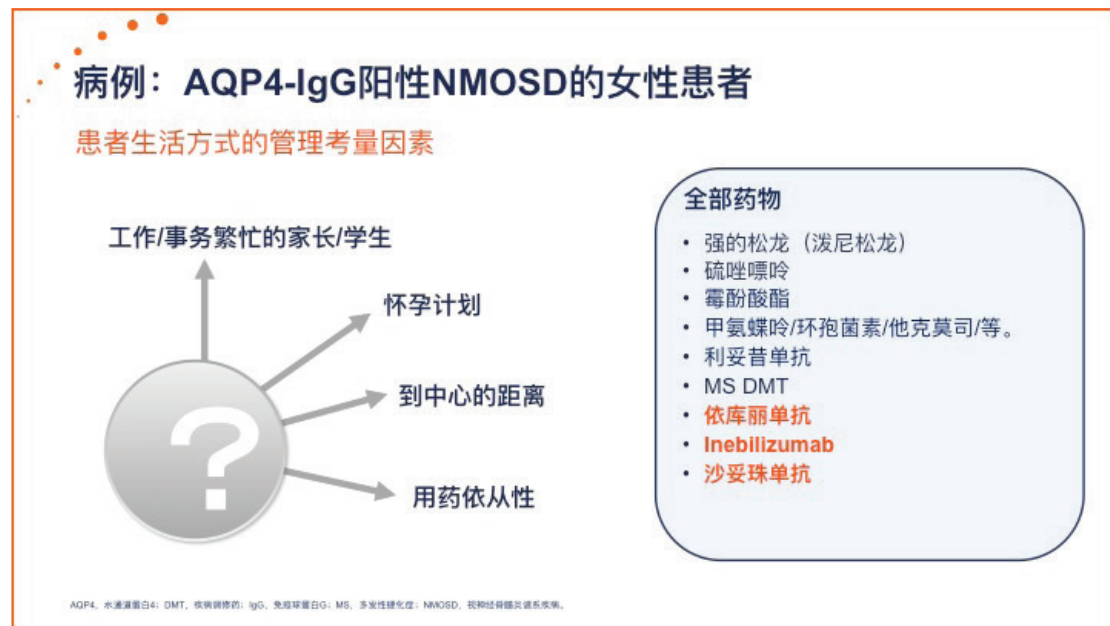
首先，我想从一位女性患者开始：她现年35岁，全职工作，有两个正在上学的孩子；一年前她患了横贯性脊髓炎，经检测，她的AQP4抗体呈阳性，并且TPMT水平很低。针对这次发作，她接受了5天的甲基强的松龙静脉给药治疗；她几乎完全恢复了，但没有完全恢复到基线水平。她的强的松龙使用疗程是减药治疗的方式，并且从那以后一直坚持使用10mg的强的松龙；她完全没有复发。但是，她觉得强的松龙让她感到焦虑，她受不了，所以，她想停止用药。



所以，当我们考虑在临床中要使用什么治疗方法时，需要考虑很多不同的因素，其中包括：药物的有效性、风险和副作用（这两者之间通常有一个平衡）、我们在国内有许可吗？医疗保健提供方协议是什么？他们会支付药费吗？他们能获得药物吗？然后我们必须考虑任何可能会影响治疗选择的患者合并症。还有，患者使用的药物是否会产生相互作用？那么，我们应该考虑哪种治疗方法呢？我们有强的松龙——这就是她所使用的药物。我们使用的最常见的抑制激素疗法药物是硫唑嘌呤和霉酚酸盐。还有许多其他药物，如甲氨蝶呤、环孢素和他克莫司。我们常用利妥昔单抗。MS疾病调修疗法（DMT）有什么作用吗？现在我们有三种新的治疗方法：依库丽单抗、Inebilizumab和沙妥珠单抗。

所以，我在想，Kazuo，你能否告诉我们，这些因素会如何影响你对这个患者的治疗方法选择。

Prof. Kazuo Fujihara: 谢谢Jackie。首先，这个患者的AQP4抗体呈阳性；而我们知道，有些治疗MS的疾病调修药，如干扰素、芬戈莫德、纳他利单抗、阿仑单抗、可能还包括富马酸二甲酯，都会加剧NMOSD。因此，我们应避免对NMOSD患者使用针对MS的疾病调修药。其次，她的TPMT水平很低；这种酶可能会让患者面临更大的潜在骨髓毒性风险，而这种毒性可能会危及生命；所以，也许我们不应该使用硫代嘌呤，因为TPMT水平很低。第三，她一直在使用10mg的皮质类固醇，并且她从发病后就没有再复发了。这似乎很成功；但另一方面，她觉得强的松龙让她感到焦虑。焦虑可能是皮质类固醇的精神方面副作用；而她想要停止这种焦虑；所以，我们最好考虑其他的治疗方法。



Prof. Jackie Palace: 好的，谢谢！所以，如果我们继续，如果我们考虑其他因素，生活方式方面的考量同样也会影响我们的选择。那么，这个人是在工作吗？忙着照顾孩子吗？还是在外地上大学的学生？她们打算怀孕吗？他们住在距离输液中心几英里的地方还是就住在附近？他们在接受治疗过程中有依从性方面的困难吗？

所以，我想问一下Sean，他是否可以谈谈这些因素也会如何影响他的选择。

Prof. Sean Pittock: 非常感谢Jackie。我认为你说得很对。这些都是临床中经常出现的问题，也很重要，需要得到解决。我将把我的答案集中在新药上；因为，在我的实践中，我通常会使用这些新疗法，它们在III期试验中被证明对患者有益。在考虑这三种药物时，需要考虑到一些显著的差异，你在这里提出的问题也非常重要。遗憾的是，对于这些问题，我们还没有很好的答案。如果我们拿第一个患者作为例子，一个工作繁忙的家长或学生，我们很显然需要考虑很多问题。如你所知，以依库丽单抗为例，这是一种疗效非常好的药物；但是，正如我们之前所讨论的，这种药物需要每两周通过静脉给药。沙妥珠单抗是一种每个月都需要经皮下给药的药物，而inebilizumab则是分两次输注，每六个月进行，两次输注之间间隔两周。所以你可以看到，对于生活非常忙碌的人来说，每六个月给药一次的药物更有潜在吸引力。但也需要考虑距离输注中心路程较远的问题，对于那些工作或长时间离开家的人来，需要每个月或每两周用药的药物可能都不是理想的候选药物。此外，对于必须通过输液给药的药物，能否使用家庭输液服务或是否居住在输液中心附近将是需要考虑的一个重要方面。

关于妊娠，遗憾的是，这些药物都没有这方面的研究；或者，这些药物的安全性、其在NMOSD患者身上的妊娠影响等，都未曾被研究过。我认为，其中一个问题是，在这些研究中，怀孕其实是排除标准之一，并且所有患者都必须采取节育措施。在PNH（阵发性夜间血红蛋白尿）和溶血性尿毒症综合征的治疗中，我们已讨论过依库丽单抗。在怀孕期间，这些疾病会遇到问题；并且，让那些患者在怀孕期间停止使用依库丽单抗就是一个问题；我们发现，在怀孕期间，在这些疾病中使用依库丽单抗似乎相对安全。它似乎不会进入母乳，此外，它似乎不会影响婴儿体内的补体水平。但是，我认为，很难说对怀孕或打算怀孕的患者有什么建议。在NMOSD患者中，在这三种新药可用来治疗患者之前，我们还有各种不同的治疗方法：有些患者会在怀孕期间使用强的松。有些患者可能会继续使用硫唑嘌呤之类的药物，在风湿病文献中，这种药物在妊娠期可能是合理安全的。另一些人会用利妥昔单抗治疗患者，然后等待大约一个月后，再建议患者怀孕，直到分娩后再给患者重新用药。我们的想法是，利妥昔单抗在最初的2-4周内就会消耗完，这样它就不存在于血清中，因此在怀孕期间使用是相对安全的。但始终，遗憾的是，我们不能针对这些药物在怀孕期间的安全性提出任何明确的建议，我认为每个病例都必须单独处理。

用药依从性显然很重要。使用片剂依从性不好的患者，如果通过静脉或注射给药，依从性是否会好一些？我想，用药的频率越低，患者的依从性可能就越强。

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/环孢素/他克莫司/等。
- 利妥昔单抗
- **MS-DMT**
- **依库丽单抗**
- **Inebilizumab**
- **沙妥珠单抗**

AQP4, 水通道蛋白4; DMT, 疾病修饰药物; IgG, 免疫球蛋白G; MOG, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; MS, 多发性硬化症; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病; TPMT, 硫嘌呤甲基转移酶。

Prof. Jackie Palace: 好的, 非常感谢。对于这位女性患者, 我们开始认为有许多不同的潜在治疗方法, 但我们现在也听到了, 还有医疗条件和生活方式方面的考虑, 这些将缩小治疗选择范围。我认为, 务必思考到底是什么因素让我们考虑转向另一种药或另一类药物。从这位女士身上, 我们了解到了副作用的重要性, 我们也了解到怀孕的考量因素。但重要的是, 复发具有重要意义。我想问一下Kazuo, 如果患者复发, 您是否总是会改变患者的背景疗法?

Prof. Kazuo Fujihara: 这是一个很实际且很重要的问题, Jackie。首先, 我会检查药物的剂量。如果药物的剂量不够高, 则可能无法达到预期的临床疗效。例如, 像我之前提到的, 硫唑嘌呤并不是治疗这个患者的首选, 但对硫唑嘌呤来说, 如果它在药理学上确实起作用, 我们应该会看到平均红细胞容积即MCV增加5点或更多。如果低于这个值, 我们可能就得考虑上调剂量了。至于钙调神经磷酸酶抑制剂, 如环孢素或他克莫司, 我们应该测量谷底水平。如果浓度很低, 我们就得考虑上调剂量了。另一个选择可能是附加治疗。在依库丽单抗的预防试验和沙妥珠单抗的SAkuraSky试验中, 这些药品用作附加治疗。患者接受免疫抑制治疗, 然后加入依库丽单抗或沙妥珠单抗, 这显示出比基线治疗更好的疗效。所以, 这是另一种选择。如果患者正在经历复发而且不能忍受副作用, 我们可能不得不考虑换一种药。例如, 我认为依库丽单抗的效果非常快, 所以, 即使只是换用依库丽单抗, 我认为也可以期待它立即生效。以上就是我对这个问题的看法。

Prof. Jackie Palace: 非常感谢。我认为我们还应该考虑其他一些因素。如果这个患者是AQP4抗体阴性, 会改变我们的治疗选择吗? 如果患者是MOG抗体阳性, 会改变我们的治疗选择吗? Sean, 我想知道你能不能评论一下这些问题。

Prof. Sean Pittock: 非常感谢, Jackie。其实, 我认为, 这个问题与AQP4-IgG阴性的患者有关。AQP4-IgG阴性的患者与AQP4-IgG阳性的患者在免疫病理上确实不会患上相同的疾病。当然, 对于MOG-IgG或MOGAD (MOG抗体疾病) 的患者, 他们会患上不同的疾病。值得注意的是, 在inebilizumab试验和沙妥珠单抗试验中, AQP4-IgG阴性的患者如果符合血清阴性的NMOSD标准, 则允许入组。在inebilizumab试验中, 只有17名这样的患者, 所以我们真的无法对该组的疗效得出结论。在沙妥珠单抗的研究中, 尽管AQP4-IgG阴性的患者数量很少, 但他们似乎并没有真正从该药物获益。我们还知道, 至少对于MOGAD患者, 有一些重要的问题需要讨论, 因为这种疾病和NMOSD之间有显著的区别。例如, 很多MOGAD患者不会复发, 所以很多患者是单相病程, 并且, 我们当然不想让不会再次发作的患者长期服用免疫抑制药物, 因为可能会有潜在的副作用。

遗憾的是, 我们很难在患者第一次MOGAD发作后识别该疾病, 并很难预测哪些患者会继续发作。与AQP4抗体阳性的NMOSD患者相比, MOGAD患者可能对许多这些药物的反应似乎略有不同。实际上, 有一些人认为, 在MOGAD病例中, 因为患者通常会在发作时有着更好的预后——他们似乎能够从视神经炎发作或横贯性脊髓炎发作中恢复得更好, 即使在发作最严重的时候, 他们的症状也可能相当严重——有些人, 如果发作次数较少, 那么就采用激进的方式在发作时进行治疗。显然, 如果患者非常频繁地发作, 你就要想办法来阻止这些发作了; 我们有各种不同的治疗方法可以使用, 而依库丽单抗、inebilizumab和沙妥珠单抗没有足够数量的患者进行研究, 因此无法针对它们的使用作出任何评价。

利妥昔单抗已经被一些人研究过,但就患者受益而言,利妥昔单抗并不像在AQP4抗体阳性的NMOSD患者中所看到的那么稳健。至于硫唑嘌呤和霉酚酸酯,我们还不清楚它们会产生什么结果。在我自己的实践中,如果我看到一个患者,该患者AQP4-IgG阴性或MOG抗体阳性,患有有复发性炎症——复发性视神经炎、复发横贯性脊髓炎或两者均有,我通常会首先给患者使用免疫抑制剂药物,通常我倾向于强的松与霉酚酸酯之类的组合,然后我通常会让患者慢慢减少使用强的松。我认为,如果发作非常罕见,就应该针对发作进行治疗;并且我们知道,例如,对于MOGAD视神经炎,95%的病人一开始都会感到疼痛。所以,患者可以很早就接受某种救治。

对于这些疾病的急性发作,治疗方法通常是相同的。我们通常使用静脉给药5天甲基强的松龙来治疗患者,对有些患者会在用药后立即、或对类固醇无反应时使用血浆置换疗法;或者,对有些患者会首先使用血浆置换疗法。现在有一些数据表明,其中一些疾病,当然是MOGAD症状对静脉给予免疫球蛋白的反应很好。此外,我们没有大规模的试验,我们没有对这些疾病进行III期试验;所以我认为,关于管理这些疾病的最佳方法,我们还有很多要学习。

Prof. Jackie Palace: 非常感谢。现在我们进入问答环节,欢迎大家提问。

现场问答

Prof. Jackie Palace: 我将快速浏览一下大家提出的一些问题。我会试着把它们按优先顺序排列,以防我们没有时间。我们首先从这个问题开始:“如果患者已使用利妥昔单抗但又复发,你会选择哪种新疗法?” Kazuo,你想对这个问题发表意见吗?

Prof. Kazuo Fujihara: 是的,这在临床上是一个非常重要的问题。遗憾的是,目前还没有针对这两种单抗的头对头比较;但之前的报道显示,一些接受依库单抗或沙妥珠单抗治疗的患者会对利妥昔单抗存在难治性;所以,对于利妥昔单抗无反应的患者,依库单抗或沙妥珠单抗可能是一种选择。Inebilizumab是一种CD19单克隆抗体,也会破坏B细胞;并且,我们知道CD19分子在更广泛的B细胞谱系细胞中有表达。因此,与利妥昔单抗相比,Inebilizumab可能在抑制NMOSD疾病活性方面具有更强的活性,但我们没有真实的数据来证实这一点。这就是我对此类患者治疗方法的看法。

Prof. Jackie Palace: 所以抗CD19并不是完全没有相关性;在某些情况下,你也可以尝试一下。还有一个关于抗CD19疗法的问题,“采用抗CD19疗法是否会导致低丙种球蛋白血症?” Sean,你想对这个问题发表意见吗?

Prof. Sean Pittock: 是的,在这种情况下,当然会得低丙种球蛋白血症。正如大家所知,从副作用的角度来看,这似乎不是一个大问题。当然,在实践中,我肯定会注意这方面的问题。通常来说,会出现这种症状,但不是一个大问题。当然,我认为,如果病人感染了,这确实是值得调查的问题。尽管该药物对B细胞有更广泛的作用,但有趣的是,它似乎不会引起明显的低丙种球蛋白血症,但仍可能是个潜在的问题。

Prof. Jackie Palace: 好的;我们收到这样一个问题:“在所有这三种新的治疗方法中,我们要如何选择的呢?”我知道,我们之前已经讨论过很多这方面的内容。我想,另一个问题是:“作用机制会影响我们的选择吗?”Sean,你想从这个问题开始回答吗?

Prof. Sean Pittock: 我认为,如果我们认为作用机制影响我们的选择,那么,我认为,我们在理解疾病的机制方面有点过于自信了。例如,如果使用所有这三种药物,事实是:这是抗体介导的疾病,这三种药物并不能根除患者血清中的抗体。所以,是的,这些药物非常非常有效,正如我在演讲中所讨论的那样;但是,它们实际上如何起作用可能更成问题。是的,我们已经展示了我们的想法和我们目前对这些药物如何发挥作用的理论,但我认为,实际情况要复杂得多。我认为,基于机制的选择非常困难;并且,我认为还需要考虑许多其他问题。很明显的是,当你在决定使用一种药物时,并且有三种药物可供选择,我认为,你要考虑的因素之一是疗效,这是你想要了解的方面。如我所说,依库单抗从75%风险减少到96%风险减少的疗效。就像我们之前讨论的那样,还需要讨论与用药模式、用药频率,是否可使用门诊输液中心、是否可使用家庭输液设施等相关的其他问题,然后显然是成本和保险承保范围等相关问题。所有这些因素我们都要考虑到,Jackie。

Prof. Jackie Palace: 大家提出了很多很多的问题;我非常感谢观众们发送这些问题给我们。Kazuo,有人问道:“浆母细胞是否需要IL-6刺激产生AQP4抗体?”我不知道我的知识是否足以回答这个问题。

Prof. Kazuo Fujihara: 据我所知,产生AQP4抗体的浆母细胞主要由IL-6支持,并且IL-6可提高AQP4抗体的生成。因此,如果没有IL-6的刺激,浆母细胞的活性可能会弱得多。这就是我所知道的这方面知识。

Prof. Jackie Palace: 我们收到了几个关于TPMT水平的问题。他们问,我们是否有监测酶的活性,也许,只给一个较小的剂量;或者,我们是否要完全避免使用?事实上,我们到底为什么要使用它?在一般情况下,有人说他们甚至根本不予以考虑。Sean,你的看法如何?

Prof. Sean Pittock: 我认为这是一个很好的问题。在今天结束的时候,关于硫唑嘌呤的疗效,很明显正如我们所讨论的那样,数据非常有限,并且只有回顾性数据。这个药已在使用中,它是我们使用过的传统药物之一;老实说,世界上很多地方的患者无法获得我们所讨论的这三种新药。在这种情况下,我认为,硫唑嘌呤是一种值得考虑的好药物。我们所知道的是,如果你的基因倾向于拥有很差的酶分解药物能力,你就会面临更高的副作用风险;一般情况下,如果硫代嘌呤甲基转移酶(TPMT)水平低,我就不会使用这种药物。有一些风湿病学专家和我的很多同事一开始会用很低的剂量,然后提高滴定度;很明显,他们会更仔细地监测这种疾病的潜在毒性。最重要的是,正如Kazuo在他的演讲中指出,你真的需要密切监控MCV(平均红细胞容积)。Andrew McKeon对100个服用硫唑嘌呤的患者进行了一个研究,他发现,如果MCV没有显著提升,复发的可能性就会大大增加。所以,如果你要使用这种药物,要使用足够的剂量,这样你就能获得明显的效果;并且,你可以通过检测MCV来进行监测。在我的实践中,我不会使用这种药物,因为我觉得它还没有经过证明是否有效;并且,我认为,即使你提高了MCV,复发率还是相当高,所以我倾向于使用一种新的药物。

Prof. Kazuo Fujihara: 东亚人群(包括韩国人和日本人)的一个独特情况是,有些患者对硫唑嘌呤不耐受,它会导致骨髓抑制。但据我所知,在东亚人群中,TPMT基因变异非常罕见。另一方面,韩国研究人员发现,NUDT15基因变异与硫唑嘌呤不耐受有关;这个结果在日本人群中也得到了证实。因此,对于东亚人群来说,也许应该对他们的NUDT15基因变异进行检测,以确定使用硫唑嘌呤治疗是否会导致更高的潜在骨髓抑制风险。

Prof. Jackie Palace: 谢谢！另外，可能值得一提的是，也许还有其他的基因原因导致人们对硫唑嘌呤不耐受；即使在TPMT水平正常的情况下，许多患者对硫唑嘌呤不耐受；并且，这也不排除他们不会有过敏反应。

有一个问题问道：“为什么利妥昔单抗有效，而奥瑞珠单抗无效？”我认为，奥瑞珠单抗可能会有效。我不知道Sean和Kazuo对此有何评论？

Prof. Sean Pittock: 它会起作用的。我认为，它本质上有着相同的作用机制，因此，没有理由认为它不会起作用。

Prof. Jackie Palace: 我也这么认为。Kazuo你同意吗？

Prof. Kazuo Fujihara: 同意

Prof. Jackie Palace: 我们有很多关于治疗年轻患者或老年患者的问题：我们在选择（治疗药物）上有区别吗？我们已经讨论了很多其他的问题，但是，我们还没有讨论过治疗年轻人和老年人的年龄影响问题。Sean，或者，你能针对儿童谈谈年龄相关的问题吗？

Prof. Sean Pittock: 老实说，这些研究并不包括儿童。我只知道，所有三个试验都可能与儿童相关的研究在进行中，所以我们很难发表意见。我们所知道的是，在儿童患者中使用依库珠单抗有广泛的文献和经验；如你们所知，例如：用于阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）和溶血性尿毒症综合症。我们在儿童患者身上使用这种药物很多年了；它非常安全。显然，患者会有感染脑膜炎球菌的风险，但人们知道，其对儿童是安全的，至少在那些疾病的治疗中是安全的。我们没有在儿童患者中使用inebilizumab的经验，我也没有听说过对儿童使用沙妥珠单抗的研究。所以，我认为，我们只能去了解、并希望能得到一些关于儿童患者的额外试验数据，这样我们就能做出这些决定。

Prof. Kazuo Fujihara: 我认为，在沙妥珠单抗试验中有一些患者是青少年，所以可能会有一些数据，但数量相当有限，所以我们必须收集更多的数据，以研究其在儿童患者中的治疗效果。

Prof. Jackie Palace: 大家提出了很多的问题，我非常感谢观众今天的出色互动以及聆听我们的座谈会。我非常感谢我的两位同事为这次座谈会做出的杰出贡献。我希望你们都觉得这次座谈会主要在治疗AQP4抗体疾病方面，并且在简要涵盖的其他MOG和抗体阴性疾病方面有用、有教育意义经验，最后，我希望感谢Alexion的支持，这次座谈会有CME认证，由touchIME和Oakstone出版公司提供。请大家提供反馈，以获得CME学分；请使用在线评估表进行评论；此外，可在本次座谈会的支持材料中找到链接。再次感谢大家！如果，我们可以通过短信或电子邮件回答你们的任何问题，我们会继续回答。谢谢！

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核准的使用的参考信息。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不承担因错误或疏忽所带来的责任。

本内容仅供医疗保健专业人员使用。

首次发表日期：2020年11月16日。

简介

AQP4, 水通道蛋白4; C5, 补体5; CD19/20, 分化簇19/20; CSF, 脑脊髓液; DMTs, 疾病调修疗法; IgG, 免疫球蛋白G; IL, 白介素; MRI, 磁共振成像; MCV, 平均红细胞容积; MOG, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; MS, 多发性硬化症; NMOSD, 视神经脊髓炎谱系疾病; PNH, 阵发性夜间血红蛋白尿; Th, 辅助性T细胞; TPMT, 巯嘌呤甲基转移酶