



REVIEW ARTICLE

시신경척수염범주질환의 단클론항체 치료

김우준

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 신경과

Monoclonal Antibody Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Woojun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is caused by antibodies that target the aquaporin-4 (AQP4) water channel expressed on astrocytes. Specific antibody binding to AQP4 produces complement-dependent cytotoxicity, resulting in inflammation and demyelination. New biologic treatments demonstrate high efficacy and good safety for patients with AQP4-immunoglobulin G-positive NMOSD. They were eculizumab, an anti-complement C5 antibody, satralizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, and inebilizumab and rituximab, which targets CD19 and CD20, respectively, causing depletion of B-cells. In this review, the pathophysiology of NMOSD, the methodology and results of the recent studies examining monoclonal antibody therapies, and the optimal therapeutic strategy for NMOSD were covered. Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(1):15-23, 2023

Key Words: Neuromyelitis optica spectrum disorder; Monoclonal antibody; Eculizumab; Inebilizumab; Rituximab; Satralizumab

Received
 May 31, 2023
Revised
 June 15, 2023
Accepted
 June 28, 2023

I 서론

시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)은 중추신경계의 자가면역질환으로, 반복적인 염증이 시신경, 척수, 뇌의 뇌실 주변 기관을 흔하게 침범하며, 재발 이후에 완전한 회복이 되지 않아 심각한 비가역적 장애를 남기는 경우가 많다.¹ NMOSD의 병리학적 특징은 염증성 침윤, 축삭 변성, 탈수초, 때때로 괴사가 동반되는 국소 병변이다. 활성 병변에서 염증성 침윤 부분에는 다수의 호중구와 호

산구, 혈관주위보체와 면역글로블린 침착이 관찰된다.² Aquaporin-4 (AQP4)는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)의 구성 요소로, 별아교세포 말단에 광범위하게 발현되며, 양방향 수분통로(water channel) 역할을 한다.³ AQP4에 대한 항체인 AQP4-immunoglobulin G (IgG)가 별아교세포에 결합하면 보체계(complement system)의 활성화가 시작되고,⁴ 이 보체계의 연쇄 반응은 아나필라시스독소(anaphylatoxins) 생산과 막 공격복합체(membrane attack complex)의 생성 및 그에 의한 세포사를 유발한다.⁵ B세포는 NMOSD의 병태생리학에서 형질세포(plasma cell)의 증식과 자가항체 생성뿐만 아니라 호염증(proinflammatory) 및 항염증(anti-inflammatory) B세포 기능의 불균형을 통해 작용하는 것으로 생각된다.⁶ 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6) 신호전달경로는 NMOSD의 병리 기전에서 중요한 역할을 한다.⁷ IL-6는 미접촉T세포(naïve T-cell)의 분화를 자극해 호염증성 도움T세포17 (T-helper subtype 17,

Address for correspondence: Woojun Kim, MD, PhD
 Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
 Tel: +82-2-2258-2815, Fax: +82-2-599-9686
 E-mail: wjkim@catholic.ac.kr

TH17) 세포로 만든다. TH17 세포와 IL-6는 B세포를 형질모세포(plasmablast)로 분화시켜 AQP4-IgG를 생산하게 한다.⁸ 또한 IL-6는 BBB의 투과성을 높여 AQP4-IgG 및 호염증세포들이 중추신경계로 들어갈 수 있도록 한다.⁹ NMOSD 병변과 뇌척수액에 존재하는 호중구와 호산구도 세포독성에 기여한다.¹⁰

NMOSD의 병리기전에 대한 통찰은 새로운 표적에 대한 치료제 개발을 촉진했다. Azathioprine, mycophenolate mofetil 등 경험적 면역억제제들이 NMOSD의 재발 방지를 위해 사용되어 왔으나, 효과가 충분하지 못하고 광범위한 면역억제에 의한 부작용을 유발할 수 있어,¹¹⁻¹³ 효과와 안전성이 향상된 새로운 치료제에 대한 요구가 커져 왔다.

단클론항체(monoclonal antibody)는 표적 항원에 특이적으로 결합하여 질병의 병원성에 관련된 중요한 면역 관련 경로를 중화하거나 억제할 수 있고, 높은 특이도를 가지므로 표적의 효과, 약물 간 상호작용, 부작용이 비교적 적다.¹⁴ NMOSD의 병리기전 중 특정 표적에 대한 단클론항체가 개발되었으며, 2019년 eculizumab, 2020년 inebilizumab과 satralizumab이 AQP4-IgG 양성인 성인 NMOSD 환자에 대한 투여에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았다.¹⁵

이 중설에서는 NMOSD에 대한 단클론항체 치료제의 현황을 검토하고, 아직 해결되지 않은 문제들을 짚어본다.

I 본론

B세포 저해제

Rituximab

Rituximab은 CD20을 표적으로 하는 설치류와 인간의 키메라 단클론항체이다. CD20은 미성숙 B세포 및 성숙 B세포에서 발현되며, 정상적인 조건에서 CD20을 발현하는 B세포의 세포자멸사(apoptosis)를 억제한다. Rituximab은 CD20을 발현하는 B세포에 대해 항체의존세포매개세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)과 보체의존세포독성(complement-dependent cytotoxicity)을 모두 유도한다.¹⁶

NMOSD에서 rituximab의 재발 방지 효과는 다수의 개방표지(open-label), 비대조(uncontrolled), 관찰(observational) 연구에서 증명되었다.¹⁷ 총 732명의 환자(AQP4-IgG 양성 74.7%)를 대상으로 한 29개 연구에 대한 메타분석 결과, rituximab 요법은 연간재발률(annualized relapse rate)과 확장된장애상태척도(expanded disability status scale, EDSS)

점수를 각각 1.57과 0.57 낮췄다.¹⁷ 16-80세의 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자를 대상으로 한 무작위 대조 연구인 RIN-1에서, 72주의 연구 기간 동안 위약군 환자 19명 중 7명(37%)이 재발을 경험한 반면, rituximab 투여군 19명 중에서는 재발한 환자가 없었다(group difference, 36.8%; 95% confidence interval [CI], 12.3-65.5).¹⁸ 이 연구에서는 표본 및 재발 숫자가 작았기 때문에 rituximab으로 인한 위험 감소를 정량화할 수는 없었다. Rituximab의 효과는 RIN-1의 전향적 개방표지 연장연구(extension study)인 RIN-2에서도 확인되었다.¹⁹ 연간재발률은 중간값 20.5개월의 관찰 기간 동안 0.035/인년(person-year)이었으며, 이는 RIN-1 연구의 위약군에서 보였던 0.321/인년에 비해 유의하게 낮았다.

NMOSD 환자에서 rituximab의 부작용은 크지 않은 편이다. NMOSD 환자 총 1,542명이 참여한 36건의 연구에 대한 메타분석 연구에서 rituximab 관련 부작용은 일반적으로 경미하거나 중간 정도였으며, 잘 조절되었다.²⁰ 부작용(adverse events, AE) 및 중증부작용(serious adverse events, SAE)의 비율은 각각 28.57%와 5.66%였다. 주사 관련 부작용, 호흡기 감염, 비뇨기 감염이 각각 27.01%, 17.36%, 4.76%였고, 사망은 0.17%였다. 169명의 환자를 대상으로 한 후향적 관찰 연구(관찰 기간 중간값 8년, 범위 1-15년)에서는 rituximab 투여군에서 혈중 IgG 농도가 점차 감소했으며, 저IgG(hypo-IgG)의 빈도는 41%에 달했다.²¹ 그러나 치료 중 감염률은 낮게 유지되었으며 IgG의 저하는 감염 빈도의 증가와 관련이 없었다. 반면, 3.5년(범위 1-5.8년)에 걸쳐 rituximab을 투여받은 다발경화증(multiple sclerosis, MS) 환자 188명을 대상으로 한 전향적 관찰 연구에서는 감염 위험과 IgG 저하 수준 사이에 상관관계가 있는 것으로 나타나,²² rituximab으로 인한 IgG 수치 감소와 관련된 감염 위험 증가에 대해서는 추가 연구가 필요하다. Rituximab은 임신 중에 비교적 안전한 것으로 여겨진다.²³ Rituximab을 투여받은, NMOSD 또는 MS를 가진 임신부를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 임신부와 태아에 대한 위험은 해당 국가의 발생률에 비해 증가하지 않았다.^{24,25}

Rituximab은 NMOSD에 대한 가장 효과적인 치료법 중 하나지만, rituximab 치료를 받는 환자들 중 일부는 재발을 경험한다.^{26,27} 잠재적인 원인으로는 CD20을 발현하지 않는 AQP4-IgG 생성 형질모세포의 억제 실패, B-세포 활성화 인자의 증가,²⁸ Fc수용체 유전자인 FCGR3A의 유전적 다형态(polymorphism),^{26,29} rituximab에 대한 항체 형성 등이 있다.³⁰

NMOSD에서 rituximab의 최적 투여 일정은 아직 확립되지 않았다. 성인의 경우, 일반적으로 유도 요법(4주 연속 매주 375

mg/m², 또는 2주 간격으로 1 g씩 2회 투여) 이후 다양한 일정에 따라 유지 치료가 이루어진다.³¹ 재투여 시기는 6개월 간격으로 고정하거나, 혈액 CD19+ B세포의 주기적인(6-8주마다) 감시를 통해 결정할 수 있다. 총 B세포 대신 CD27+ 기억B세포(memory B cell)의 감시가 제안되었으며, 말초혈액 단핵세포에서 처음 2년 동안 0.05%, 이후 0.1%를 기준으로 한다. 기억B세포 기반 rituximab 투여는 개인화된 치료를 통해 누적 투여량을 줄일 수 있으며, 효과를 저하시키지 않는다.³²

Inebilizumab

Inebilizumab은 CD19에 대한 인간화 IgG1 단클론항체이다. CD19는 B세포의 발달과 성숙의 초기와 후기 단계 사이에서 CD20보다 더 넓은 범위의 B세포 유형에서 발현된다.³³ 따라서 CD20을 표적으로 하는 단클론항체와 달리, inebilizumab은 pro-B 단계와 형질모세포 단계의 B세포를 표적으로 하며, 이는 더 넓은 범위의 B세포 고갈을 유발한다. Inebilizumab은 비호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 항체 매개 자가면역질환과 같은 B세포 관련 악성 종양 치료에 사용되어 왔다.³⁴

N-MOmentum 연구는 무작위 이중맹검 위약 통제 2/3단계 연구로, 230명의 NMOSD 환자가 inebilizumab 정맥투여군(174명) 또는 위약군(56명)에 무작위로 배정됐다.³⁵ 혈청 AQP4-IgG 양성 환자는 213명(92.6%)이었으며, 28주의 무작위화 기간 이후 최소 1년의 개방표지연장 기간이 진행되었다. 무작위화 기간 동안, inebilizumab은 위약에 비해 NMOSD 재발 위험을 73% (위험비[hazard ratio, HR], 0.272; 95% CI, 0.150-0.496), 장애 악화 위험을 63% (HR, 0.370; 95% CI, 0.185-0.739) 감소시켰다. Inebilizumab 투여군 환자들은 투여 8일 후부터 유의한 B세포 수 감소를 보였고, 이는 무작위화 기간 동안에도 유지되었다. N-Momentum 데이터의 민감도 분석은 재발의 정의, 재발 유형, 연구 참여 전 장애 정도, 인종, 치료 이력 및 질병 경과에 관계없이 위약군에 비해 재발 위험이 일관되고 유의하게 감소되었음을 보여주었다.³⁶ 4년 이상 inebilizumab을 투여받은 75명의 AQP4-IgG 양성 환자를 대상으로 한 사후분석 결과 13명(17.3%)에서 18건의 재발이 확인되었고(0.052회/인년),³⁷ 특히 치료 첫 해에 12건, 이후 3년에 2건, 그 다음 3년에 2건의 재발이 발생하여 치료 첫 해 이후에 inebilizumab의 효과가 증가했음을 시사하였다. 장애 정도는 치료 4년 동안 안정적으로 유지되었다. CD20 양성 B세포의 고갈은 무작위 대조 기간 동안 배정된 원래 군에 관계없이 inebilizumab으로 치료받은 환자에서 4년 이상 유지되었다.

N-MOmentum 연구에서, AE와 SAE는 각각 inebilizumab

투여군 환자의 72%와 5%, 위약군 환자의 73%와 9%에서 발생하였다.³⁵ 개방표지 기간 동안 두 명의 사망자가 있었다. 위약군의 한 환자는 NMOSD 재발에 의한 호흡부전으로 사망했다. Inebilizumab 투여군 환자는 원인 불명의 중추신경계 기능부전으로 사망하였으며, 확실한 진단은 이루어지지 않았으나, 부차적 진단으로는 급성파종뇌척수염(acute disseminating encephalomyelitis), 비전형적인 NMOSD 재발, 진행다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 등이 포함되었다.³⁵

Inebilizumab에 대한 N-Momentum 연구의 효과와 안전성 자료의 사후분석에서, inebilizumab 이전의 rituximab 투여 여부는 효과에 영향을 주지 않았다.³⁸ 이전에 rituximab 치료를 받은 환자들의 연간재발률은 기준값 0.78에서 inebilizumab 치료를 받는 동안 0.08로 감소했으며, 이는 rituximab 치료를 받지 않았던 환자들의 연간재발률 0.10과 비슷하였다. 또한 rituximab을 투여받는 동안 재발을 경험한 7명의 환자 중 이후 inebilizumab을 투여받는 동안 재발을 경험한 환자는 한 명도 없었으므로, inebilizumab이 rituximab 치료가 실패한 환자에게도 효과적임을 시사한다. 이전에 rituximab을 투여받은 적이 있는 17명의 참가자 중 2명(12%)은 inebilizumab과 관련되어 급성 치료를 필요로 하는 SAE를 경험했으며, 3명(18%)의 참가자에서 심각하거나 3등급 이상의 감염이 발생하였다. 이 코호트에서 사망이나 기회 감염은 발생하지 않았다.

Inebilizumab (Uplizna[®])은 2020년 미국 FDA로부터 AQP4-IgG 양성 성인 NMOSD 환자에 대한 치료제로 승인받았다. Uplizna[®]에 대한 처방 정보에는 주사 관련반응, 저감마글로블린혈증 및 감염 위험 증가(B형 간염과 결핵의 재활성화 및 PML 포함)에 대한 경고가 포함되었다. Uplizna[®]는 발생 중인 태아 또는 신생아에게 악영향을 미칠 수 있으므로 임신부에게 투여해서는 안 된다. 가임연령의 여성은 Uplizna[®] 치료 중에 그리고 마지막 약을 투여받은 후 6개월 동안 피임을 하는 것이 좋다. 약독화생백신(live-attenuated vaccine)이나 생백신(live vaccine)은 치료 중에는 접종하지 않는 것이 좋으며, 적어도 치료 시작 4주 전에 접종해야 한다.³⁹

IL-6 수용체(IL-6 receptor, IL-6R) 억제제

Tocilizumab

Tocilizumab은 IL-6R에 대한 인간화 IgG1 단클론항체다. IL-6은 호염증 및 항염증 특성을 모두 갖는 사이토카인으로, 수용성 및 막 결합형으로 존재하며, B세포를 형질세포로 분화시

키고 세포독성 T세포를 활성화시키며 뼈 항상성을 조절한다.^{40,41} IL-6은 다른 염증성 사이토카인과 마찬가지로 크론병과 류마티스 관절염에 관여한다.⁴² NMOSD 환자에서, 특히 재발 시에 뇌척수액의 IL-6 농도가 높아서,⁴³ tocilizumab이 치료제로 제안되었다. Tocilizumab은 수용성 및 막 결합 IL-6에 모두 결합하고, 이들의 신호 전달을 억제한다.

Tocilizumab 정맥투여 및 피하투여가 NMOSD 환자에서 재발을 감소시키고 장애를 호전시켰다는 증례보고와 증례군보고(case series)가 있다.^{44,45} 개방표지, 다기관, 무작위 2상 연구인 TANGO 연구에서 tocilizumab은 azathioprine과 비교하여 재발을 유의하게 감소시켰다.⁴⁶ 연구 종료 시점까지 재발이 발생하지 않은 환자는 tocilizumab 투여군 56명 중 50명(89%), azathioprine 투여군 52명 중 29명(56%)이었다(HR, 0.188; 95% CI, 0.076-0.463). 첫 번째 재발까지의 간격 역시 azathioprine군보다 tocilizumab군에서 길었다(tocilizumab군 67.2주; interquartile range [IQR], 47.9-77.9; azathioprine군 38.0주; IQR, 23.6-64.9). Tocilizumab은 rituximab을 비롯한 다른 치료가 실패한 심한 NMOSD에 대해서도 효과적이었다는 후향적 연구 보고도 있다.^{45,47}

TANGO 연구에서 SAE는 azathioprine군(9/59, 15.3%)보다 tocilizumab군(5/59, 8.5%)에서 더 낮았다.⁴⁶ Tocilizumab군 59명 중 5명(8%)에서 SAE(심한 폐렴, 대상포진, 깊은정맥혈전증, 뇌출혈, 척수염)가 발생했으며, 그 중 사망 환자는 없었다. Tocilizumab군과 azathioprine군에서 각각 한 명씩의 사망이 발생했으며, 원인은 각각 연수 침범으로 인한 호흡곤란과 심각한 척수염으로, 모두 부작용에 의한 것은 아닌 것으로 판단되었다.⁴⁶

최근 발표된 연구에서는 NMOSD 환자에 대한 tocilizumab 피하투여(체중에 따라 1-2주마다 162 mg)도 정맥투여(4주마다 8 mg/kg) 만큼 효과적인 것으로 보고되었다.⁴⁴

Satralizumab

Satralizumab은 IL-6R에 대한 인간화 IgG2 단클론항체이다. 항체재순환기술(antibody recycling technology)이 적용되어, tocilizumab에 비해 긴 반감기를 갖는다.⁴⁸

제3상 연구인 SAKuraSky에서는 NMOSD에서 경구 면역억제제(azathioprine, mycophenolate mofetil, corticosteroid)의 병용 약제로서 satralizumab 피하주사(0, 2, 4주 및 이후 4주마다 120 mg)의 효과와 안정성을 시험하였다.⁴⁹ 12-74세의 환자들이 참여했으며, 83명 중 55명(66.2%)에서 AQP4-IgG 양성이었다. AQP4-IgG 양성 환자 중 satralizumab군 27명 중 3명(11%), 위약군 28명 중 12명(43%)에서 재발이 발생했다(HR, 0.21; 95%

CI, 0.06-0.75).

또 다른 제3상 연구인 SAKuraStar는 NMOSD 환자에서 satralizumab 피하주사 단일 치료와 위약을 비교했다.⁵⁰ Satralizumab군 63명, 위약군 32명이었으며, 총 95명 중 64명(67.4%)에서 AQP4-IgG 양성이었다. AQP4-IgG 양성 환자 중 satralizumab 투여군 41명 중 9명(22%)에서, 위약군 23명 중 13명(57%)에서 재발이 발생하였다(HR, 0.26; 95% CI, 0.11-0.63).

Satralizumab의 장기 효과는 SAKuraSky와 SAKuraStar 연구의 개방표지 연구에서 증명되었다.⁵¹ 총 111명의 AQP4-IgG 양성 환자가 포함되었으며(SAKuraSky 49명, SAKuraStar 62명), satralizumab 투여 기간의 중간값은 SAKuraSky에서 4.4년(IQR, 0.1-7.0년), SAKuraStar에서 4.0년(IQR, 0.1-6.0년)이었다. Satralizumab을 처음 투여할 때부터 연구 종료 시점까지의 연간재발률은 SAKuraSky에서 0.12 (95% CI, 0.08-0.18), SAKuraStar에서 0.08 (95% CI, 0.05-0.13)로 비슷하였다. 연구 시작 후 192주까지 재발 없이 지낸 환자는 SAKuraSky에서 71%, SAKuraStar에서 73%였고, 심각한 재발(EDSS 점수가 2 이상 증가)을 경험하지 않은 환자는 SAKuraSky에서 91%, SAKuraStar에서 90%였다. SAKuraSky 환자의 90%, SAKuraStar 환자의 86%에서 EDSS 악화가 진행되지 않았다.

SAKuraSky 연구와 SAKuraStar 연구에서 투여를 중단할 정도의 SAE와 AE의 발생률은 비슷하였고, 흔한 원인은 감염이었으나, satralizumab에 의해 감염 위험이 증가했다는 증거는 없었다.^{49,50} 두 연구의 장기적 안전성 분석에서, AE의 발생률은 SAKuraSky 연구와 SAKuraStar 연구에서 각각 365.6/100인년과 351.7/100인년, SAE의 발생률은 각각 10.4/100인년과 10.9/100인년이었다. Satralizumab 투여 기간 동안 감염과 심각한 감염의 발생률은 이중맹검 기간과 비슷하였다. Satralizumab 부작용으로 인한 사망이나 아나필락시스는 발생하지 않았다.⁵²

Satralizumab (Enspryng[®])은 성인 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자의 치료에 대해 2020년 미국 FDA의 승인을 받았다. Enspryng[®] 투여에 의해 감염, 특히 B형 간염이나 결핵의 재활성화 등 심각하고 치명적일 수 있는 감염이 증가할 수 있다는 경고가 포함되었다. 다른 경고사항으로는 간효소 증가, 호중구 감소, 과민 반응 등이 있다. 약독화생백신이나 생백신 접종은 치료 중에는 권고되지 않고, 적어도 치료 시작 4주 전에 시행해야 한다.⁵³

보체 저해제

Eculizumab

Eculizumab은 보체 성분인 C5에 대한 인간화 IgG2/IgG4-혼성 단클론항체로, C5가 C5a와 C5b로 나뉘는 것을 막는다.^{54,55} C5a는 강력한 화학유인물질(chemoattractant)로 호중구를 활성화시키며, C5b는 세포 표면에서 막공격복합체인 C5b-9가 형성되는 것을 조직화하여 목표 세포의 세포막을 파괴하도록 한다. Eculizumab은 발작성야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)과 비정형성 용혈성신증후군(haemolytic uremic syndrome)에 대해 승인받은 약제다.³⁴

PREVENT 연구(3상, 무작위 이중맹검 위약 대조 사전-시간 연구[time-to-event study])에서는 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자 143명이 eculizumab 정맥투여군(96명)과 위약군(47명)에 무작위 배정되었다. 면역억제제 병용투여는 허용되었다. Eculizumab군 중 3명(3%), 위약군 중 20명(43%)에서 재발이 발생했다(HR, 0.06; 95% CI, 0.02-0.20).⁵⁴ 이 연구는 재발 환자가 24명이 될 때까지 진행되는 것으로 계획되었으나 eculizumab의 효과가 뚜렷하여 23명 재발 후 조기 종료되었다. PREVENT 연구의 사후분석과 개방표지 연장연구에서는 eculizumab을 단독 투여받았던 33명 중 96%가 192주간 재발을 경험하지 않아서, eculizumab 단독투여가 장기간의 재발 방지에 효과적이라는 것을 시사한다.^{56,57}

Eculizumab (Soliris[®])은 AQP4-IgG 양성인 성인 NMOSD 환자에 대한 치료제로 2019년 미국 FDA의 승인을 받았다. Eculizumab은 보체계를 차단하기 때문에 수막구균과 캡슐화된 박테리아(encapsulated bacteria)의 감염 위험을 높인다.⁵⁸ PREVENT 연구에서는 치료 시작 전 *Neisseria meningitidis*에 대한 백신을 투여하였고, *N. meningitidis* 감염은 보고되지 않았다. 개방표지 연구 기간 동안 eculizumab과 azathioprine을 병용투여받은 환자 한 명이 폐농흉(pulmonary empyema)으로 사망했다. PREVENT 연구와 그 개방표지 연구에서 심각한 감염의 발생률은 위약군에 비해 eculizumab 단독투여군에서 더 낮았다.^{54,56} Eculizumab은 면역감시(immunosurveillance)가 유지되고, 작용시간이 짧으며, 효과가 지속된다는 장점이 있으나, 2주 마다 정맥 투여가 필요하고 비용이 높다는 단점이 있다.⁵⁹

Ravulizumab

Ravulizumab은 eculizumab 치료 일정의 부담을 경감시키기 위해 설계된 약제다.⁶⁰ Eculizumab과 비교하면 아미노산

네 개가 다르고, 상대적으로 염기성인 혈액 환경에 비해 산성인 초기엔도솜(early endosome)에서 더 빨리 용해된다.⁶¹ 이는 항체가 재사용되게 하여 반감기를 4배 연장시키므로, 투여 간격을 8주로 연장시킨다.⁶² Ravulizumab은 2018년 발작성야간혈색소뇨증에 대해 승인받았다.⁶²

최근 보고된 3상 개방표지 다기관 연구(CHAMPION-NMOSD)는 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자를 대상으로 진행했다.⁶³ Ravulizumab 정맥투여군에 58명, 위약군에 47명이 배정되었으며, 위약군으로는 PREVENT 연구에서 모집되었던 위약군의 데이터를 그대로 적용했다. Ravulizumab 투여군에서는 81.42인년 동안 재발이 발생하지 않았고, 위약군에서는 46.93인년 동안 20명의 환자에서 재발이 발생했다. 치료와 관련된 SAE로 수막구균 패혈증, 수막구균 뇌염, 폐렴 등이 발생했으나, 예측되지 않은 것은 없었고, 사망도 보고되지 않았다.⁶⁴ Ravulizumab 투여군 중 백신을 투여받은 환자에서 *N. meningitidis* 감염이 2건 발생했고, 모두 후유증 없이 회복되었다. 수막구균 감염 비율은 eculizumab에서와 비슷했다.

치료 전략

NMOSD의 장기적 재발 예방 치료에 대한 지침은 아직 없지만, NMOSD가 심각한 신경학적 결손을 유발하는 경우가 많기 때문에, 특히 AQP4-IgG 양성인 환자에서는 첫 번째 증상 발생 이후 지체 없이 치료를 시작하는 것이 권장된다. 아직은 새롭게 승인된 약제들의 사용이 제한적이기 때문에 치료 방침을 결정하기 위해서 우선 질병의 활성도에 따라 환자들을 분류하는 것이 중요하다. 고령, 흡인, 이전의 심각한 재발, 감염 등의 요인이 심한 재발과 관련되어 있음이 보고되었다.⁶⁵ 면역억제 치료의 적절한 기간에 대해서도 아직 알려져 있지 않지만 최근의 코호트 연구에서 면역억제 치료 중단 후 재발률이 77.5-82%로 상당히 증가하였다는 결과를 고려할 때, 일생 동안의 지속적인 치료를 고려해야 한다.^{24,66}

NMOSD에 대한 1차 치료제로는 단클론항체(rituximab과, AQP4-IgG 양성 환자에 대해서는 eculizumab, inebilizumab, satralizumab)가 제시되었다.²³ 대안으로 azathioprine이나 mycophenolate mofetil(첫 3-6개월간 경구 스테로이드 병용투여와 함께)을 투여할 수 있고, AQP4-IgG 양성 환자에 대해서는 tocilizumab 투여를 고려할 수 있다. 약제투여에도 불구하고 심한 재발이 발생한다면 다른 표적에 대한 단클론항체로 교체해볼 수 있다. 단클론항체 치료 약물 간의 직접비교(head-to-head) 연구는 진행되지 않았으므로 우열을 정하기는 힘들다. 지금까지 발표된 2상 또는 3상 연구에서 1차 평가 변수(prima-

ry endpoint)로 첫 번째 재발까지의 기간이 사용되었고, 연구 설계, 항체 음성 NMOSD 환자의 비율, 기본 특성, 재발에 대한 정의, 2차 평가 변수 등도 각각 다르기 때문에 효과를 비교하는 데는 어려움이 있다.⁶⁷

최근 승인된 약제들을 포함한 NMOSD 치료제의 효과를 비교하는 연구가 있었다. 네 개의 무작위 대조 연구(N-MOMentum, SAKuraSky, SAKuraStar, PREVENT)에 대한 체계적 문헌고찰 연구에서는 고정효과베이시안네트워크메타분석(fixed-effects Bayesian network meta-analysis) 방법으로 약제의 효과들을 간접적으로 평가했고,¹⁵ 29건의 논문에서 보고된 첫 번째 재발까지의 시간을 분석했다. 단클론항체 단일투여를 받은 환자들 중에서는 eculizumab이 satralizumab (HR, 0.10; 95% CI, 0.01-0.65)과 inebilizumab (HR, 0.11; 95% CI, 0.02-0.68)에 비해 더 낮은 재발률을 보였다. 면역억제제 병용투여를 받은 경우와 그렇지 않은 경우를 모두 포함했을 경우에도 역시 eculizumab군이 satralizumab군보다 낮은 재발률을 보였다(HR, 0.24; 95% CI, 0.06-0.98). 이러한 결과는 IL-6R 또는 CD19를 표적으로 하는, 광범위한 기전을 가진 치료제보다 보체 저해 기전을 가진 치료제가 더 효과적임을 시사한다. 최근 보고된 메타분석 연구에서는 eculizumab, inebilizumab, satralizumab, rituximab, tocilizumab, azathioprine, mycophenolate mofetil을 대상으로 하여 첫 번째 재발까지의 기간을 1차 평가 변수로 분석하였다.⁶⁸ 총 2,207명의 환자를 대상으로 한 24개의 연구를 분석한 결과, 단클론항체 치료를 받은 환자들에서 첫 번째 재발까지의 기간이 유의하게 길었고, 모든 치료제 중 eculizumab이 재발 방지에 가장 효과적이었다. 24개월 동안 재발 없이 지낸 환자의 비율은 eculizumab 99.0%, tocilizumab 81.9%, inebilizumab 77.5%, rituximab 73.4%, satralizumab 69.5%, mycophenolate mofetil 67.6%, azathioprine 59.6%, 위약군 36.7%였다. 작용 기전을 고려하면, 보체 저해제는 신속한 안정화 효과를 보여 획득면역체계(acquired immune system)에 영향을 주지 않고 조직손상을 억제할 수 있을 것으로 생각되며, IL-6R 억제제는 장기적인 면역조절효과를, B세포 저해제는 면역억제효과를 나타낼 것으로 보인다. 현재 NMOSD의 치료로 많이 사용되는 rituximab의 재발 방지효과가 만족스럽지 않을 경우 새롭게 승인된 단클론항체 중 한 가지로의 교체를 고려해볼 수 있다.

최근 승인된 약제들 중 EDSS 악화를 예방하는 효과가 증명된 것은 inebilizumab 뿐이다.³⁵ MS와는 다르게 NMOSD에서는 재발과 무관한 질병의 진행보다는 재발 후의 불완전한 회복 때문에 장애가 유발된다.²³ EDSS 점수는 주로 운동 기능에 크게

좌우되고, 시각 기능을 적절하게 평가하지는 못한다.⁶⁹ 따라서, EDSS는 NMOSD 환자의 장애를 평가하기에는 부족할 수 있고, 특히 시신경염이 주된 증상이었을 경우에는 EDSS 이외에 다른 척도를 고려해야 한다. 또한 새로운 약제의 장기적인 장애 예방 효과에 대한 연구가 필요하다.⁷⁰

임상적인 결정을 하는 데 있어서는 약제의 효과와 부작용뿐 아니라 편의성, 순응도, 비승인약제(off-label medication)의 사용, 다른 면역억제제의 병용 그리고 나이, 동반 질환, 임신 계획 등 환자 개인별 요인에 대한 고려가 필요하다.^{67,71} 최근 승인된 약제들은 매우 고가이기 때문에, 많은 환자들, 특히 개발도상국의 환자들에게는 사용이 부담스러울 수 있다. 또 eculizumab은 2주마다, inebilizumab은 6개월마다 정맥투여를 해야 하므로 일부 지역에서는 사용이 어려울 수 있다.²³

단클론항체는 특정한 방식으로 작용하긴 하지만, 장기적 면역억제 또는 면역체계조절에 의해 다양한 부작용이 발생할 수 있으며, 일부는 예상치 못하거나 심각할 수도 있다. 더욱이 NMOSD 환자에서는 매우 오랜 기간 재발 예방 치료가 필요하므로, 약제의 효과와 부작용에 대한 장기간 실사용데이터(real-world data)가 필요하다.

NMOSD는 재발이 반복되면서 장애가 축적되어 영구적 장애를 남길 수 있고, 단 한 번의 증상 발생에 의해서도 생명을 위협할 수 있는 심각한 장애가 발생할 수 있으므로, 효과적인 급성기 치료가 필요하다. 현재로서는 고용량 스테로이드 정맥투여 및 필요할 경우 혈장교환술을 조기에 시행하는 것이 표준 치료로 적용되고 있으나, 일부 환자에서는 더 적극적인 치료가 필요하다. 이러한 필요에 의해 NMOSD 급성기 투여에 사용될 수 있는 생물학적 제제가 개발되고 있으며, CD20에 대한 단클론항체인 ublituximab,⁷² 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor) 억제제인 bevacizumab⁷³ 그리고 신생아Fc수용체(neonatal Fc receptor)를 표적으로 하는 단클론항체 등이다.^{74,75}

I REFERENCES

1. Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-127.
2. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, Wimmer I, Takai Y, Nishiyama S, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* 2013;125:815-827.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.

4. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;69:2221-2231.
5. Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012;2:103-111.
6. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e104.
7. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e841.
8. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, 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.
9. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e311.
10. Piatek P, Domowicz M, Lewkowicz N, Przygodzka P, Matysiak M, Dzitko K, et al. C5a-preactivated neutrophils are critical for autoimmune-induced astrocyte dysregulation in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol* 2018;9:1694.
11. Gighlhuber K, Berthele A. Adverse events in NMOSD therapy. *Int J Mol Sci* 2022;23:4154.
12. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, Kim HJ, Kim SH, Stellmann JP, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:2025-2037.
13. Jeong IH, Park B, Kim SH, Hyun JW, Joo J, Kim HJ. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler* 2016;22:329-339.
14. Kim W, Kim HJ. Monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurol* 2020;16:355-368.
15. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network meta-analysis of food and drug administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther* 2022;11:123-135.
16. Collongues N, de Seze J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:180-188.
17. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: an update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102843.
18. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, 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.
19. Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord* 2022;60:103730.
20. Wang H, Zhou J, Li Y, Wei L, Xu X, Zhang J, et al. Adverse events of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211056710.
21. Kim SH, Park NY, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Rituximab-Induced hypogammaglobulinemia and risk of infection in neuromyelitis optica spectrum disorders: a 14-year real-life experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1179.
22. Perriguet M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1115.
23. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:85.
24. Kim SH, Huh SY, Jang H, Park NY, Kim Y, Jung JY, et al. Outcome of pregnancies after onset of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol* 2020;27:1546-1555.
25. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e734.
26. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, 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.
27. Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2012;317:103-105.
28. Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, Kim HJ, Suzuki C, Genain CP, et al. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *J Clin Neurosci* 2011;18:997-998.
29. Araki M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica. *Neurochem Int* 2019;130:104315.
30. Li T, Zhang LJ, Zhang QX, Yang CS, Zhang C, Li YJ, et al. Anti-rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose rituximab. *J Neuroimmunol* 2018;316:107-111.
31. Kim SH, Hyun JW, Kim HJ. Individualized B cell-targeting therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurochem Int* 2019;130:104347.
32. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung JJ, Kim HJ. Repeated treatment

- with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011;68:1412-1420.
33. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-239.
 34. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int Immunol* 2017;29:327-335.
 35. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, 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.
 36. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD. *Mult Scler* 2021;27:2052-2061.
 37. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, 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. *Mult Scler* 2022;28:925-932.
 38. Flanagan EP, Levy M, Katz E, Cimbora D, Drappa J, Mealy MA, 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.
 39. Frampton JE. Inebilizumab: first approval. *Drugs* 2020;80:1259-1264.
 40. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol* 2014;5:491.
 41. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-391.
 42. Paul-Pletzer K. Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:559-576.
 43. Uzawa A, Mori M, Masuda H, Ohtani R, Uchida T, Sawai S, et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: a special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta* 2017;469:144-149.
 44. Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2020;39:101920.
 45. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2015;72:756-763.
 46. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, 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.
 47. Carreón Guarnizo E, Hernández Clares R, Castillo Triviño T, Meca Lallana V, Arocas Casañ V, Iniesta Martínez F, et al. Experience with tocilizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;37:178-183.
 48. Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S, et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol* 2010;28:1203-1207.
 49. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114-2124.
 50. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, 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.
 51. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;10:e200071.
 52. Greenberg B, De Seze J, Saiz A, Yamamura T, Yeaman M, Marcillat C, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from the phase 3 SAKuraSky and SAKuraStar studies (S25.010). *Neurology* 2022;98(18 Suppl):1354.
 53. Heo YA. Satralizumab: first approval. *Drugs* 2020;80:1477-1482.
 54. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614-625.
 55. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol* 1996;33:1389-1401.
 56. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Kim HJ, Oreja-Guevara C, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler* 2022;28:480-486.
 57. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol* 2021;89:1088-1098.
 58. Gighlhuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Immunotherapy* 2020;12:1053-1066.

59. Brod SA. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102538.
60. Lee JW, Kulasekararaj AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:227-237.
61. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One* 2018;13:e0195909.
62. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019;133:530-539.
63. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023;93:1053-1068.
64. Paul F, Pittock S, Barnett M, Bennett J, Berthele A, de Seze J, et al. A phase 3 study of ravulizumab in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. In: 8th Congress of the European Academy of Neurology - Europe 2022.
65. Costello F, Burton JM. Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. *J Neurol* 2022;269:5674-5681.
66. Li R, Li C, Huang Q, Liu Z, Chen J, Zhang B, et al. Immunosuppressant and neuromyelitis optica spectrum disorder: optimal treatment duration and risk of discontinuation. *Eur J Neurol* 2022;29:2792-2800.
67. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol* 2021;17:759-773.
68. Luo J, Yu J, Sui Z, Zhong Y, Zheng Q, Li L. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: a modeling analysis of literature aggregate data. *Int Immunopharmacol* 2022;110:109004.
69. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
70. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. Emerging targeted therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders. *BioDrugs* 2021;35:7-17.
71. Turgizova M, Vlahovic L, Tomczak A, Wetzel NS, Han MH. New therapeutic landscape in neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23:13.
72. Mealy MA, Levy M. A pilot safety study of ublituximab, a monoclonal antibody against CD20, in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15944.
73. Mealy MA, Shin K, John G, Levy M. Bevacizumab is safe in acute relapses of neuromyelitis optica. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:413-418.
74. Carnero Contentti E, López PA, Rojas JI. Emerging drugs for the acute treatment of relapses in adult neuromyelitis optica spectrum disorder patients. *Expert Opin Emerg Drugs* 2022;27:91-98.
75. Wang Y, Zhong X, Wang H, Peng Y, Shi F, Jia D, et al. Bactoclimab as an add-on therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder patients with acute attacks. *Eur J Neurol* 2023;30:195-203.