

Ecilizumab - možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiách

Ivan Martinka

Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotilátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej juncie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie. Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priečne pruhovalých svalov.

Základnou liečbou generalizovanej MG je symptomatická terapia inhibítormi acetylcholinesterázy spoločne s perorálnou kombinovanou imunosupresívnou liečbou kortikoidmi a imunosupresívami (azatioprín, cyklofosamid, cyklosporín A...). V prípade fulminantného začiatku MG, ťažkých exacerbácií MG, hroziacej alebo skutočnej myastenickej krízy je indikovaná intervenčná imunoterapia (veľkoobjemové plazmaferézy, intravenózne imunoglobulín). Väčšina pacientov s MG reaguje dobre na vyššie uvedenú liečbu a dosiahne sa u nich dostatočná kontrola príznakov ochorenia. Terapeutickou výzvou však zostáva časť pacientov s refraktérnou MG. Refraktérna MG je podľa International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis z r. 2016 definovaná ako nezmenený alebo zhoršený stav po liečbe kortikoidmi a minimálne dvomi imunosupresívnymi liečivami v adekvátnej dávke a dĺžke. Vo väčšine prípadov je refraktérnosť na liečbu spôsobená nesprávnou diagnostikou a/alebo liečbou MG, čo vedie k pokračujúcemu poškodzovaniu NMJ autoimunitným procesom, rozvoju ireverzibilných zmien NMJ a nedostatočnej odpovedi na adekvátnu liečbu. Existuje však malá časť pacientov s MG, ktorí boli včas diagnostikovaní a adekvátne liečení a u ktorých je odpoveď na konvenčnú imunoterapiu nedostatočná. Za účelom zlepšenia prognózy tejto skupiny pacientov sa vyvíja nová generácia liekov: inhibítory komplementu, antagonisti nenonátálnych Fc receptorov, terapie zamerané na B-bunkovú imunitu. Väčšina z týchto liekov je ešte v štádiu klinického skúšania. Rituximab sa už dlhšie s úspechom využíva najmä v liečbe refraktérnej anti-MuSK pozitívnej MG. Ďalším liekom aktuálne uvedeným do klinickej praxe v liečbe refraktérnej MG je ecilizumab.

Ecilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu. Inhibuje štiepenie C5 zložky komplementu, a tým zabraňuje tvorbe komplexu atakujúceho membrány (MAC), ktorý je finálnym produktom aktivácie komplementu. Uplatňuje sa v liečbe ochorení, u ktorých dochádza ku komplementom sprostredkovanej lýze buniek. Ecilizumab je od r. 2007 indikovaný na liečbu nočnej paroxyzmálnej hemoglobinúrie (NPH) a od r. 2011 na liečbu atypického hemolytického uremického syndrómu (aHUS). U anti-AChR séropozitívnej MG sa tiež uplatňujú protilátky podtriedy IgG1 a IgG3 aktivujúce komplement, preto bol ecilizumab zaradený do klinického skúšania aj u tohto ochorenia. Na základe výsledkov štúdie REGAIN bol ecilizumab v r. 2017 schválený FDA a EMA v liečbe generalizovanej refraktérnej anti-AChR séropozitívnej MG. Je indikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou generalizovanou MG s pozitívnym titrom anti-AChR protilátok s nedostatočnou reakciou na dva lieky modifikujúce ochorenie (kortikosteroidy a niektoré z imunosupresív) alebo vyžadujúcich opakovanú liečbu i.v. imunoglobulínom, resp. plazmaferézami (minimálne každé 3 mesiace počas posledného roka). Ďalšou neurologickou indikáciou ecilizumabu je neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti akvaporínu-4.

Obávanou komplikáciou pri liečbe ecilizumabom je zvýšené riziko meningokokovej infekcie, keďže komplement hrá významnú úlohu v boji s opuzdrenými baktériami vrátane *Neisseria meningitidis*. Preto je nutné minimálne 2 týždne pred začatím liečby ecilizumabom očkovanie proti *N. meningitidis*, príp. je potrebná profylaktická antibiotická liečba. Ecilizumab sa u MG podáva v úvodnej fáze každý týždeň počas 5 týždňov v intravenózne infúzii (prvé 4 týždne v dávke 900 mg, na 5. týždeň 1200 mg). Potom nasleduje udržiavacia fáza, keď sa podáva každý druhý týždeň v dávke 1200 mg i.v. Efekt liečby sa vyhodnocuje po 12 týždňoch. Liečba je dobre tolerovaná s minimálnymi nežiaducimi účinkami.

Podľa údajov z open label extenzie štúdie REGAIN aj podľa údajov z reálnej klinickej praxe sa ecilizumab naozaj javí efektívny v liečbe refraktérnej MG. Jednoznačné zhodnotenie prínosu tohto lieku v terapii MG zatiaľ ešte nie je možné, vzhľadom na krátke časové obdobie používania ecilizumabu v terapii MG a pomerne nízky počet pacientov liečených ecilizumabom (jeho širšie používanie je limitované najmä vysokou cenou).

KLúčové slová: refraktérna anti-AChR generalizovaná myasténia gravis, komplement, ecilizumab

Ecilizumab - possibilities of its use in AChR positive refractory generalized myastheniae

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by autoantibodies damaging various structures of postsynaptic part of neuromuscular junction (NMJ), resulting in a postsynaptic neuromuscular transmission disorder. It is manifesting by pathological fatigue and muscle weakness of fluctuating intensity.

The first line treatment of generalized MG is symptomatic therapy with acetylcholinesterase inhibitors together with

oral combined immunosuppressive therapy with corticosteroids and immunosuppressants (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin A...). Interventional immunotherapy (plasma exchange, intravenous immunoglobulin) is indicated in case of fulminant MG onset, severe MG exacerbations, imminent or actual myasthenic crisis. Most MG patients respond very well to the above mentioned treatment and have adequate symptoms control. However, some patients with refractory MG remain a therapeutic challenge. According to the International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis, refractory MG is defined as unchanged or worsened postintervention status after treatment with corticosteroids and at least two immunosuppressive drugs in adequate dose and duration. In most cases, MG is treatment refractory due to misdiagnosis and/or inadequate MG treatment, leading to continuous NMJ damage by autoimmune processes, irreversible NMJ changes development, and an inadequate response to adequate treatment. However, there is a small proportion of MG patients who have been diagnosed early and treated adequately and in whom the response to conventional immunotherapy is insufficient. In order to improve the prognosis of this patients group, a new generation of drugs is being developed: complement inhibitors, neonatal Fc receptor antagonists, therapies focused on B-cell immunity. Most of these drugs are still in clinical trials. Rituximab has been used successfully for a long time, especially in the treatment of refractory anti-MuSK positive MG. Eculizumab is another drug currently used in clinical practice in the treatment of refractory MG.

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the C5 component of complement. It inhibits its cleavage and thus prevents membrane attack complex (MAC) formation, which is the final product of complement activation. Eculizumab is used in the treatment of diseases in which complement-mediated cell lysis occurs. Eculizumab has been indicated for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) since 2007 and for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) since 2011. Complement-activating IgG1 and IgG3 subclasses also apply in anti-AChR seropositive MG pathogenesis, so eculizumab has been included in a clinical trial in this disease. Based on REGAIN study results, eculizumab was approved by FDA and EMA in the treatment of generalized refractory anti-AChR seropositive MG in 2017. It is indicated in patients with moderate to severe generalized MG with a positive anti-AChR antibody titre with an inadequate response to 2 disease-modifying drugs (corticosteroids and some of the immunosuppressants) or requiring repetitive treatment with i.v. immunoglobulin, resp. plasma exchange (at least every 3 months during the last year). Another neurological indication for eculizumab is neuromyelitis optica and its disease spectrum (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) in patients with relapsing disease who have positive antibodies to aquaporin-4.

A dangerous eculizumab treatment complication is the meningococcal infection, as complement plays important role in immune response to encapsulated bacteria, including *Neisseria meningitidis*. Therefore, at least 2 weeks before starting eculizumab treatment, vaccination against *N. meningitidis* or prophylactic antibiotic treatment is required. Eculizumab is administered in MG patients in the initial phase every week for 5 weeks by intravenous infusion (the first 4 weeks at a dose of 900 mg, for the 5th week 1200 mg). This is followed by a maintenance phase, in which eculizumab is administered every second week at a dose of 1200 mg i.v. The effect of the treatment is evaluated after 12 weeks. Treatment is well tolerated, with minimal side effects. According to data from the open label extension of REGAIN study and data from real clinical practice, eculizumab does appear to be effective in the treatment of refractory MG. A clear assessment of its benefit in MG therapy is not yet possible, due to the short period of eculizumab use in MG therapy and the relatively low number of patients treated with eculizumab (its wider use is limited mainly by the high costs).

Key words: refractory anti-AChR generalized myasthenia gravis, complement, eculizumab

Neurológia 2022; 17(1): 15-20

Úvod

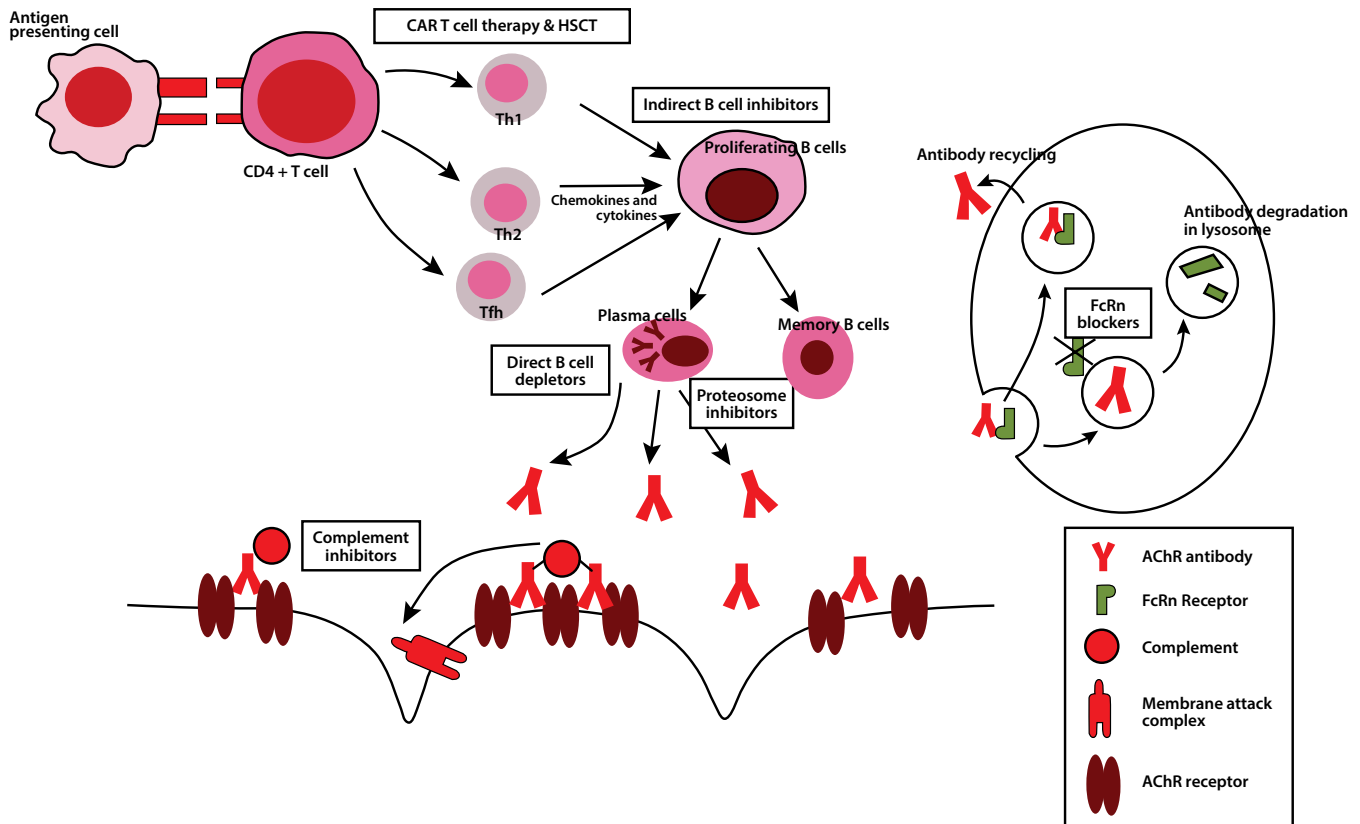
Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotiľátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej jankcie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie^(1,2,3). Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priečne pruhovaných svalov alebo svalových skupín^(1,2,3).

Na základe klinických prejavov rozlišujeme okulárnu MG, pri ktorej je ochorenie limitované len na okohybné svaly a generalizovanú MG, ktorá môže postihnúť aj akýkoľvek ďalší priečne pruhovaný sval⁽⁴⁾. Generalizovaná MG predstavuje závažný zdravotný problém. Môže dôjsť k priamemu ohrozeniu života pacienta (respiračná insuficiencia pri postihnutí dýchacieho svalstva, riziko aspirácie pri postihnutí bulbárneho svalstva). Zároveň je ovplyvnená schopnosť pacienta zapojiť sa do pracovného a spoločenského života a nezriedka aj vykonávať aktivity bežného dňa. Preto je nutná včasná a intenzívna liečba generalizovanej MG.

Zlatým štandardom v liečbe generalizovanej MG stále zostáva symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy

a kombinovaná perorálna imunosupresívna liečba prednizónom a imunosupresívami^(1,3,4). Prednizón indikujeme v úvode liečby v dávke 1-1,5 mg/kg v závislosti od závažnosti klinických príznakov^(1,3,4). Kombinácia s imunosupresívom je nutná u tých pacientov, u ktorých predpokladáme dlhodobú liečbu vysokými dávkami kortikoidov, ako aj u pacientov, ktorí v dôsledku komorbidít nemôžu od úvodu užívať plnú dávku prednizónu^(1,3,4). Liekom voľby je azatioprin v dávke 2-4 mg/kg/deň^(1,3,4). Jeho nevýhodou je pomalší nástup účinku trvajúci niekedy niekoľko týždňov. Pri výskyte nežiaducich účinkov (leukopénia, trombocytopenia, hepatopatia, závažná dyspepsia – u menej ako 5 % liečených pacientov) alebo pri zriedkavých prípadoch nedostatočného terapeutického účinku azatioprinu sa ordinuje imunosupresívum druhej línie (cyklosporín A, cyklofosfamid, takrolimus)^(1,3,4). Na našom pracovisku preferujeme cyklosporín A. V USA a niektorých iných krajinách sa využíval v liečbe MG aj mykofenolát mofetil. Výsledky štúdií o jeho efektívnosti sú kontroverzné a mykofenolát mofetil sa v súčasnosti neodporúča ako liek voľby v liečbe generalizovanej MG⁽⁵⁾. Po dosiahnutí remisie, resp. výrazného zlepšenia príznakov MG (minimálne po 6–8 týždňoch) môžeme pristúpiť k postupnému znižovaniu dávok

Obrázok 1. Imunitné ciele nových liečiv v liečbe myasténie gravis: liečba zameraná na T-lymfocyty (CART – T-chimeric antigen receptor T-cell therapy), terapie cieleňé na B-lymfocyty (nepriame a priame inhibítory B-lymfocytov, inhibítory proteozómov), inhibítory komplementu, antagonisty nenonatólnych Fc receptorov (prevzaté od: Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. Front Neurol 2020; 11: 538)



prednizónu, ktoré je prísne individuálne a riadi sa najmä klinickým stavom konkrétneho pacienta, príp. výskytom nežiaducich účinkov liečby^(1,3,4). Liečba imunosupresívami je dlhodobá, znižovanie dávok musí byť opatrné a má sa riadiť klinickým stavom pacienta. V indikovaných prípadoch sa u generalizovanej MG vykonáva tymektómia⁽⁶⁾. V prípade fulminantného priebehu novo diagnostikovanej MG, ťažších exacerbácií MG a hroziacich či skutočných myastenických kríz je indikovaná niektorá z metód intervenčnej imunoterapie (intravenózný imunoglobulín – IVIg, veľkoobjemová plazmaferéza – PLF, imunoabsorpcia) súčasne s úpravou dávok kombinovanej imunosupresívnej liečby^(1,3,4,7-9). Vyššie uvedeným liečebným postupom sa u väčšiny pacientov s generalizovanou MG dá dosiahnuť výrazná až úplná kontrola príznakov ochorenia. Faktom však je, že malá skupina pacientov neprofituje dostatočne zo štandardnej liečby, vtedy hovoríme o refraktérnej MG.

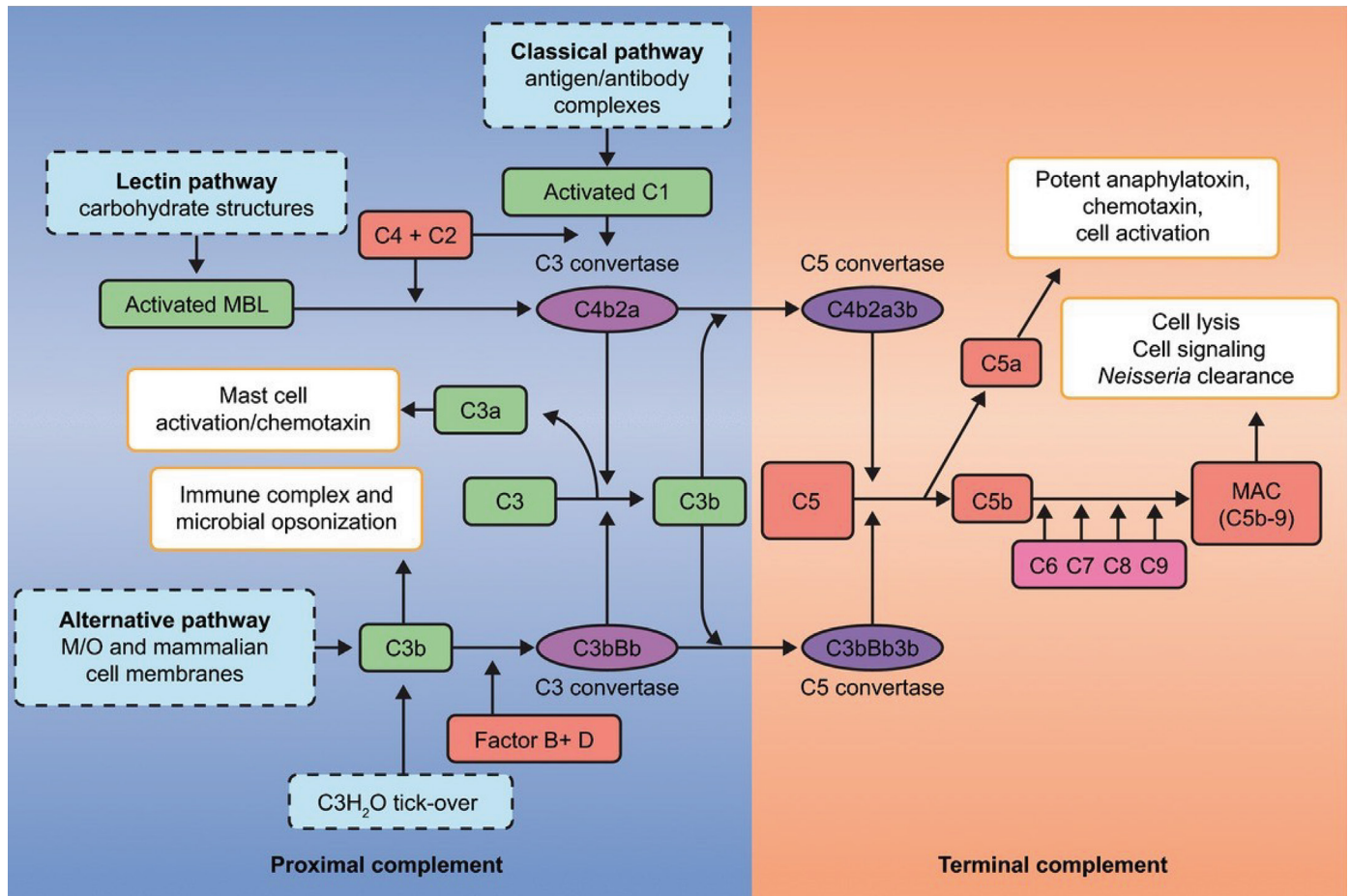
Refraktérna MG

Zásadné je rozlíšiť refraktérnu a nesprávne liečenú MG. Pri refraktérnej MG je liečba včas a správne indikovaná (v adekvátnej dávke a trvaní), jej efekt však nie je dostatočný. Od skutočne refraktérnej MG treba odlišiť rezistenciu na liečbu vzniknutú z dôvodu oneskorenej diagnostiky a/alebo nesprávnej liečby v iníciaľných fázach ochorenia (symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy bez súčasnej imunosupresívnej liečby, nízke dávky imunosupresív v úvode liečby, rýchla retrakcia imunosupresívnej liečby). V dôsledku toho dochádza k pokračujúcejmu poškodzovaniu NMJ autoimunitným procesom,

rozvoju ireverzibilných zmien na NMJ a nedostatočnej odpovedi na následnú adekvátnu liečbu.

Definícia refraktérnej MG sa podľa jednotlivých autorov líši. Na základe konsenzu medzinárodnej expertnej skupiny (International Consensus Group – ICG) z roku 2016 je refraktérna MG definovaná ako „nezmenený, resp. horší postintervenčný status po liečbe kortikoidmi a najmenej dvomi inými imunosupresívnymi prípravkami, v adekvátnej dávke a trvaní, s pretrvávajúcimi symptómami MG“⁽¹⁰⁾. Do štúdie REGAIN sledujúcej efekt eculizumabu v liečbe refraktérnej generalizovanej MG s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholinovému receptorom (AChR) boli zahrnutí pacienti, u ktorých sa nedosiahla kontrola príznakov MG pri liečbe dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi prípravkami (vrátane prednizónu) počas 12 mesiacov, alebo ktorí vyžadovali opakovanú liečbu intravenóznym imunoglobulínom a/alebo PLF minimálne štyrikrát počas roka pri súčasnej liečbe minimálne jedným imunosupresívnym prípravkom⁽¹¹⁾. Na rozdiel od vyššie uvedených definícií ďalší autori pridávajú k definícii refraktérnej MG okrem nedostatočnej kontroly príznakov MG a/alebo nutnosti častej indikácie intervenčnej imunoterapie aj výskyt závažných nežiaducich účinkov štandardnej imunosupresívnej liečby (Suh et al., Drachman et al., Mantegazza et al.)⁽¹²⁻¹⁴⁾ alebo výskyt takých komorbidít, ktoré znemožňujú štandardnú liečbu v adekvátnych dávkach (Drachman et al.)⁽¹²⁾. Podľa našich skúseností len veľmi malá časť pacientov nereaguje na konvenčnú liečbu MG a vyžaduje jej intenzifikáciu, preto by sa pri hodnotení refraktérnosti MG mali uplatňovať jednoznačne prísnejšie kritériá.

Obrázok 2. Kaskáda komplementu a cesty jej aktivácie: klasická, lektínová, alternatívna (MAC- membránový útokový komplex, MBL – manose-binding lectin, M/O- mikroorganizmy) (prevzaté od: Howard Jr JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1): 113-128)



Refraktérna MG predstavuje pre pacientov závažný zdravotný problém, ktorý výrazne znižuje ich kvalitu života. V dôsledku permanentnej svalovej slabosti rôznych svalových skupín sú ovplyvnené všetky aktivity denného, spoločenského i pracovného života⁽¹⁵⁾. Preto je refraktérna MG terapeutickou výzvou a v posledných dvoch dekádach cieľ výskum v oblasti liečby MG práve na túto skupinu pacientov.

Liečba refraktérnej MG

V liečbe refraktérnej MG hrajú stále nezastúpiteľnú rolu kombinovaná imunospresívna liečba a inhibítory acetylcholinesterázy. Na rozdiel od non-refraktérnej MG však benefit tejto liečby nie je taký výrazný s vyšším rizikom rozvoja závažnejších vedľajších účinkov liečby. Zásadnou je snaha o eskaláciu liečby s cieľom dosiahnuť lepšiu terapeutickú odpoveď a redukciu dávok kortikoidov a ostatných imunospresív. V súčasnosti používané imunospresívne prípravky sú širokospektrálne, ovplyvňujú imunitný systém na rôznych miestach a úrovniach. Snahou pri liečbe refraktérnej generalizovanej MG je vývoj liekov cielene ovplyvňujúcich časti imunitného systému jednoznačne participujúce na etiopatogenéze jednotlivých foriem MG. Už viac ako dekádu sa v liečbe refraktérnej MG využíva chimerická monoklonálna anti-CD20 protilátka rituximab, ktorej cieľom je povrchový antigén B-lymfocytov. Najvýraznejší efekt rituximabu bol zaznamenaný v liečbe refraktérnej MG s pozitívnymi protilátkami proti

svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase – MuSK), v liečbe AChR-séropozitívnej refraktérnej MG je efekt rituximabu menej výrazný⁽¹⁶⁾. Pozitívne skúsenosti s liečbou refraktérnej MuSK pozitívnej MG máme aj na našom pracovisku.

V súčasnosti je testovaných viacero liečiv a liečebných postupov s potenciálom pozitívne terapeuticky ovplyvniť refraktérnu MG (obrázok 1)⁽¹⁷⁾. Ako najslubnejšie cieľové miesta účinku sa javia komplement a neonatálne Fc receptory⁽¹⁷⁾. Neonatálne Fc receptory sú prítomné v placente, kde zabezpečujú transport matkiných IgG do rastúceho plodu⁽¹⁸⁾. Okrem toho majú aj po narodení dôležitú úlohu v regulácii obratu albumínu a imunoglobulínov. Neonatálny Fc receptor viaže cirkulujúce imunoglobulíny a zabraňuje ich degradácii v lyzozómoch endotelialných buniek⁽¹⁸⁾. Inhibítory neonatálnych Fc receptorov narúšajú ich väzbu s imunoglobulínmi, a tým urýchľujú klírens imunoglobulínov z organizmu, vrátane autoprotilátok spôsobujúcich MG⁽¹⁸⁾. V súčasnosti je v klinickom skúšaní niekoľko prípravkov na báze inhibície neonatálnych Fc receptorov (nipocalimab, rozanoliximab, RVT-1401, efgartigimod)^(17,18). Zatiaľ však prebiehajú klinické štúdie, žiaden z prípravkov nebol ešte zavedený do praxe.

Inhibítory komplementu

Ďalšou potenciálne efektívnou skupinou liekov v liečbe MG sú inhibítory komplementu. Komplement tvorí asi 30 sérových a membránových proteínov, je súčasťou nešpecifickej

humorálnej imunity⁽¹⁹⁾. Zložky komplementu sa kaskádovito aktivujú, a tým spúšťajú imunitnú reakciu. Komplement pozostáva z deväť sérových proteínov (C1-9) a ďalších kofaktorov a regulačných molekúl⁽¹⁹⁾. Jednotlivé zložky komplementu plnia rôzne špecifické funkcie. Existujú tri cesty aktivácie komplementu, pričom každá z nich má rozdielny spúšťač: klasická (komplex antigén – protilátka), lektínová (polysacharidové štruktúry), alternatívna (membrány buniek cicavcov a mikroorganizmov)⁽¹⁹⁾ (**obrázok 2**). Bez ohľadu na iniciálny spúšťač, každá z jednotlivých ciest aktivácie komplementu vedie k tvorbe C3 konvertázy⁽¹⁹⁾. Terminálna fáza aktivácie komplementu začína štiepením C3 zložky (ústredná zložka aktivácie komplementu) na C3a a aktívnu C3b zložku⁽¹⁹⁾. Ďalej C3b a C3 konvertáza formujú C5 konvertázu vedúcu k aktivácii C5 zložky⁽¹⁹⁾. Aktiváciou C5 zložky komplementu sa začína tvorba komplexu atakujúceho membrány (membrane attack complex – MAC) tvoreného zložkami C5b-C9⁽¹⁹⁾. MAC je výsledným produktom všetkých troch ciest aktivácie komplementu. MAC sú lipofilné proteínové komplexy, ktoré sa inzerujú do membrány cieľových buniek, spôsobujú formáciu pórov v membránach a následnú osmotickú lýzu buniek⁽¹⁹⁾.

Komplement zohráva veľmi dôležitú úlohu v imunitnej reakcii, plní viacero funkcií nevyhnutých pre správne fungovanie imunity⁽¹⁹⁾:

- opsonizácia (C3a),
- chemotaxia (C3a, C5a),
- prozápalové funkcie (C3a, C5a): niektoré zložky komplementu pôsobia ako anafylatoxíny,
- osmotická lýza buniek (MAC).

Komplement však hrá aj zásadnú rolu v patogenéze viacerých autoimunitných ochorení, vrátane anti-AChR séropozitívnej MG, keďže anti-AChR autoprotiátky sú podtriedy IgG1 a IgG3 a majú schopnosť aktivovať komplement.

V liečbe MG sa klinicky skúšalo viacero prípravkov na báze inhibície komplementu – eculizumab, ravulizumab, zilucoplan. Ako jediný bol zatiaľ schválený regulačnými úradmi a uvedený do praxe eculizumab.

Eculizumab

Eculizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu. Inhibuje jej aktiváciu, zabraňuje tvorbe MAC a komplementom sprostredkovanvej lýze buniek^(20,21). Jeho pokračujúce podávanie vedie k okamžitej, cielenej, úplnej a trvalej inhibícii terminálnej komplementovej aktivity^(20,21). Využíva sa v liečbe autoimunitných ochorení, u ktorých zohráva významnú úlohu v etiopatogenéze komplementom sprostredkovaná lýza buniek ľudského organizmu.

Eculizumab je na základe pozitívnych výsledkov klinických štúdií schválený Európskou liekovou agentúrou (European Medicines Agency – EMA) v liečbe nočnej paroxysmálnej hemoglobínúrie (NPH) od roku 2007⁽²²⁾ a v liečbe atypického hemolytického uremického syndrómu (aHUS) od roku 2011⁽²³⁾.

Z neurologických ochorení je okrem generalizovanej MG eculizumab od roku 2019 schválený aj v liečbe neuromyelitis optica a jej spektra (neuromyelitis optica spectrum disorders – NMOSD)⁽²⁴⁾.

Eculizumab sa klinicky skúšal aj na liečbu refraktérnej generalizovanej MG. Do dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 (štúdia REGAIN) bolo zahrnutých 125 pacientov s anti-AChR séropozitívnu generalizovanou MG refraktérnu

na liečbu. Refraktérnosť bola definovaná ako nedostatočná kontrola príznakov MG pri liečbe dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi prípravkami (vrátane prednizónu) počas 12 mesiacov, alebo nutnosť opakovanej liečby IVIg a/alebo PLF minimálne 4× počas posledného roka pri užívaní minimálne jedného imunosupresíva⁽¹¹⁾. Ďalším inklúznym kritériom bol aj závažnejší dopad na aktivity denného života podľa dotazníka MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) so skóre ≥ 6 bodov⁽¹¹⁾. Do štúdie neboli zahrnutí pacienti s anamnézou tymómu alebo karcinómu tymusu, po tymektómii v posledných 12 mesiacoch pred náborom, po podaní rituximabu posledných 6 mesiacov pred náborom a po podaní IVIg, resp. vykonaní PLF v posledných 4 týždňoch pred náborom⁽¹¹⁾. Predchádzajúca liečba MG bola u pacientov ponechaná, počas 26 týždňov štúdie však nebolo možné upravovať dávky imunosupresív⁽¹¹⁾. Pacienti pred začiatkom štúdie absolvovali očkovanie proti *Neisseria meningitidis* a boli rozdelení do ramena s eculizumabom a do ramena s placebom⁽¹¹⁾. Primárnym „endpointom“ štúdie bola priemerná zmena v MG-ADL skóre po 26 týždňoch liečby v porovnaní so začiatkom štúdie⁽¹¹⁾. Bol zistený zjavný rozdiel medzi eculizumabom a placebom, nebol však štatisticky významný⁽¹¹⁾, pravdepodobne v dôsledku nesprávne zvoleného parametra hodnotenia zo štatistického hľadiska. Sekundárnymi „endpointmi“ štúdie bola priemerná zmena skóre v klinických škálach Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) a Myasthenia Gravis Composite (MGC) v porovnaní s placebom a podiel klinických respondérov podľa dotazníka MG-ADL (zlepšenie ≥ 3 body) a klinickej škály QMG (zlepšenie ≥ 5 bodov) v porovnaní s placebom⁽¹¹⁾. Vo všetkých sledovaných sekundárnych „endpoints“ sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v ramene s eculizumabom v porovnaní s placebovým ramenom⁽¹¹⁾.

Následne bola realizovaná „open-label“ extenzia (OLE) štúdie REGAIN, do ktorej bolo zahrnutých 117 pacientov z predchádzajúcej štúdie z oboch ramien⁽²⁵⁾. Všetci dostávali eculizumab. V tejto štúdii bolo povolené meniť dávky imunosupresív⁽²⁵⁾. U pacientov v predchádzajúcej štúdii liečených eculizumabom pretrvávalo zlepšenie všetkých sledovaných parametrov v porovnaní so začiatkom štúdie REGAIN⁽²⁵⁻²⁹⁾. U pacientov liečených v štúdii REGAIN placebom tiež došlo po iniciálnej fáze liečby eculizumabom k štatisticky významnému zlepšeniu všetkých sledovaných parametrov, vrátane konzistentného zlepšenia únavy a svalovej sily postihnutých svalových skupín⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Bezpečnostný profil eculizumabu v oboch štúdiách bol vyhovujúci^(11,20,25). Nevyskytol sa žiaden prípad úmrtia ani meningokokovej infekcie^(20,25). Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli v oboch ramenách štúdie REGAIN infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy, nebol zaznamenaný žiaden rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov v oboch ramenách štúdie^(11,25).

Na základe výsledkov štúdie REGAIN a jej OLE odporučila EMA v roku 2017 eculizumab na liečbu pacientov s anti-AChR séropozitívnu generalizovanou MG refraktérnu na liečbu, refraktérnosť bola zadefinovaná rovnako ako v štúdii REGAIN. Podľa výsledkov postmarketingových štúdií má eculizumab efekt aj u pacientov s refraktérnu generalizovanou MG asociovanou s tymómom⁽³⁰⁾.

Keďže inhibícia komplementu navodená eculizumabom môže viesť k zvýšenej náchylnosti na infekcie spôsobené opuzdrenými baktériami, u pacientov je nutná prevencia infekcie *Neisseria meningitidis*⁽²⁰⁾. Je povinná vakcinácia proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B minimálne dva týždne pred podaním prvej dávky⁽²⁰⁾.

Ak by hrozilo riziko z premeškania, pred začatím liečby je nutná antibiotická profylaxia s následnou vakcináciou⁽²⁰⁾. Schéma podávania eculizumabu je v praxi rovnaká ako v štúdiu REGAIN. V indukčnej fáze trvajúcej štyri týždne sa podáva 900 mg eculizumabu i.v., v piatom týždni je podaných 1200 mg eculizumabu a následne sa každé dva týždne podáva 1200 mg eculizumabu⁽²⁰⁾. Po 12 týždňoch sa prehodnocuje efekt liečby⁽²⁰⁾. Ak je prítomná terapeutická odpoveď, pokračuje sa ďalej v liečbe. Pri liečbe je nutné monitorovať výskyt príznakov meningokokovej infekcie, resp. iných infekčných prejavov. Tiež sa odporúča pravidelný monitoring krvného obrazu pre riziko rozvoja leukopénie a monitoring hepatálnych parametrov.

Záver

Refraktérna MG predstavuje závažný zdravotný problém s negatívnym dopadom na všetky aspekty života pacienta, preto sa intenzívne hľadajú nové možnosti liečby. Podľa údajov z open

label extenzie štúdie REGAIN aj podľa údajov z reálnej klinickej praxe sa eculizumab naozaj javí efektívny v liečbe refraktérnej anti-AChR séropozitívnej MG. Jednoznačné zhodnotenie prínosu tohto lieku v terapii MG zatiaľ ešte nie je možné, vzhľadom na krátke časové obdobie používania eculizumabu v terapii MG a pomerne nízky počet pacientov liečených eculizumabom (jeho širšie používanie je limitované najmä vysokou cenou).

Konflikt záujmov: Článok podporený spoločnosťou Swixx Biopharma.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

- Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(1): 7-24.
- Špalek P, Martinka I, Kečkeš Š. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s auto-protilátkami proti MuSK. *Neurol praxi* 2021; 22: 121-127.
- Špalek P. Imunopatogenetické formy myasténie gravis a základné princípy ich liečby. *Via practica* 2021; 18 (S1): 16-18.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021 Jan 19; 96(3): 114-122.
- Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(1): 57-58.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 511-22.
- Špalek P, Yaghi A, Martinka I. Myasténické krízy v Centre pre neuromuskulárne ochorenia a KAİM UN Bratislava (2007-2016): základné princípy manažmentu a prognóza. *Neurol prax* 2017; 18 (S2): 15-17.
- Martinka I, Špalek P. Ťažké exacerbácie myasténie gravis v tehotenstve a peripériu. *Neurológia* 2017; 12: 20-22.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia* 2018; 13: 53-58.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-425.
- Howard Jr JF, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16(12): 976-986.
- Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the Immune System with High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 305-314.
- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med* 2013; 86(2): 255-260.
- Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617749134.
- Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242.
- Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus* 2021; 13(11): e19416.
- Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 538.
- Keller CW, Pawlitzki M, Wiendl H, Lunemann JD. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia Gravis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5755.
- Howard Jr JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1): 113-128.
- European Medicines Agency. Soliris® (eculizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na internete: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf
- Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* 2018; 78(3): 367-376.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111(4): 1840-1847.
- Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87(5): 1061-73.
- Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 614-625.
- Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60(1): 14-24.
- Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology* 2021; 96(4): e610-e618.
- Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O'Brien FL, Howard Jr JF, REGAIN Study Group. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurology* 2020; 267(7): 1991-2001.
- Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien FL, Patra K, Howard Jr JF, REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res* 2019; 28(8): 2247-2254.
- Mantegazza R, O'Brien FL, Yountz M, Howard Jr JF, REGAIN Study Group. Consistent improvement with eculizumab across muscle groups in myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(8): 1327-1339.
- Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of post-marketing surveillance. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211001995.