

Ravulizumab v léčbě pacientů s AQP4-IgG^{poz} neuromyelitis optica a onemocněním jejího širšího spektra

MUDr. Petra Nytrová¹, Ph.D., MUDr. Ingrid Menkyová, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava

Ravulizumab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Tento léčivý přípravek byl schválen řadou lékových agentur v léčbě AQP4-IgG^{poz}NMOSD na základě klinické studie CHAMPION-NMOSD. Stejně jako ekulizumab, ravulizumab poskytuje vysoce efektivní prevenci rozvoje relapsu u NMOSD. U obou molekul klinické studie prokázaly více než 90% snížení rizika relapsu ve srovnání s placebem. Ravulizumab na rozdíl od ekulizumabu má delší biologický poločas umožňující prodloužené dávkovací schéma ze dvou na osm týdnů. U pacientů léčených C5 inhibitory je zvýšené riziko závažných meningokokových infekcí, a proto je vakcinace povinná před zahájením léčby.

Klíčová slova: ravulizumab, ekulizumab, komplementový systém, meningokokové infekce, neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra.

Ravulizumab in treatment of AQP4-IgG^{POS} Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Ravulizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the complement C5 protein. This drug has been approved by different regulatory agencies worldwide for the treatment of AQP-4 seropositive NMOSD based on the results of the CHAMPION-NMOSD trial. Similar to eculizumab, ravulizumab offers highly effective prevention of NMOSD relapses. Both molecules demonstrated more than 90% reduction in relapse risk compared to the placebo group. Ravulizumab has a longer half-life allowing extending interval dosing from two to eight weeks compared to eculizumab. Patients taking C5 complement inhibitors have an increased risk of serious meningococcal infections, therefore vaccination is mandatory before treatment initiation.

Key words: ravulizumab, eculizumab, complement system, meningococcal infections, neuromyelitis optica spectrum disorders.

Úvod

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMOSD) s pozitivitou protilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG) je protilátkově zprostředkované autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, u kterého je aktivace komplementového systému jedním z klíčových patogenetických mechanismů, který vede k poškození nervové tkáně (Pittock et al., 2019). Klinicky se onemoc-

nění nejčastěji projevuje zejména atakami zá-
nětu zrakového nervu (optickou neuritidou –
ON) jedno nebo oboustrannou, myelitidou či
syndromem area postrema (intenzivní nau-
zea, zvracení, popř. singultus). Jiné kmenové
příznaky (jako je vertigo, parézy hlavových
nervů a další) jsou méně časté. Vzácnější jsou
dále diencefalické poruchy včetně narkolep-
sie nebo hemisferální syndromy. Invalidita je
u pacientů s tímto onemocněním dána po-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg.č. NU23-05-00462.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):470-476

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.068>

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2024

MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.,

petra.nytrova@vfn.cz

škozením nervové tkáně během relapsů, které bývají velmi často závažné. I přes promptní zahájení terapie relapsu bývá reziduální neurologické postižení (Wingerchuk et al., 2015). Nejzávažnějším postižením bývá slepota jako následek ON a těžké parézy až plegie v důsledku myelitidy. V případě myelitidy v oblasti krční míchy nebo u kmenového postižení může dojít k respirační insuficienci až respiračnímu selhání. Onemocnění může být i fatální.

Odhadovaná prevalence onemocnění v České republice je 1 : 100 tisíc obyvatel (Nytrová et Horáková, 2015). Výrazně vyšší je výskyt onemocnění u žen ve srovnání s muži (8 : 1) u AQP4-IgG^{poz}NMOSD pacientů. Medián počátku onemocnění se pohybuje v jednotlivých studiích okolo 36 až 39 let (Bagherieh et al., 2023; Nytrová et Doležal, 2022; Nytrová et al., 2015). Optická neuritida je typicky prvním příznakem u pacientů s počátkem onemocnění ve druhé a třetí dekádě života. Přibližně 25 % pacientů má první manifestaci onemocnění ve věku 50 let a výše. Nejčastějším prvním projevem NMOSD v této věkové skupině je myelitida (Kitley et al., 2012). Koincidence s jinými autoimunitními onemocněními či spektrem autoprotílátok je přibližně u poloviny pacientů. Jedná se o autoimunitní thyreoiditidu, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematoses, antifosfolipidový syndrom, myasthenia gravis a další (Nytrová et al., 2015).

Mezi diferenciatně diagnosticky zvažovaná onemocnění patří zejména roztroušená skleróza (RS), která svými klinickými projevy může být v některých případech podobná. U RS však tíže atak nebývá tak závažná a u většiny pacientů dochází v průběhu trvání nemoci k progresi neurologického postižení i mimo relapsy (Portaccio et al., 2024). U většiny pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD nedochází k progresi invalidity mimo relapsy (Wingerchuk et al., 2007), nicméně nelze však vyloučit, že u části pacientů existuje subklinická aktivita nemoci, zejména pokud se hodnotí změny v oblasti sítnice a zrakových nervů pomocí optické koherentní tomografie (Etemadifar et al., 2024). NMOSD se také odlišuje od získaných demyelinizačních onemocnění likvorovými nálezy. U pacientů s NMOSD je přítomnost oligoklonálních pásov jen v 16–38 % případů, během atak bývá v likvoru přítomna pleocytóza, popř. zvýšená koncentrace bílkoviny/

albuminu (Jarius et al., 2013; Nytrová et al., 2015). AQP4-IgG se rutinně v likvoru nevyšetřují, pro diagnostiku je zásadní jejich pozitivita v séru, ale testování likvoru může být zvažováno u séronegativních pacientů, u kterých může dojít k ovlivnění nálezu v séru dalšími okolnostmi, jako je léčba, přítomnost jiných interferujících protílátok apod. (Wingerchuk et al., 2015). Na MR mozku a míchy je charakter lézí také odlišný. U pacientů s ON může být zcela normální nálezy kromě postižení zrakových nervů (Vaněčková et al., 2010). U akutních myelitid je na MR zobrazení typickým nálezem tzv. longitudinálně extenzitní transversální myelitida (LETM), u které ložisko myelitidy dosahuje nebo přesahuje délku tří obratlových segmentů (Wingerchuk et al., 2015).

Právě objev AQP4-IgG v roce 2004 umožnil definitivní odlišení neuromyELITIS optica od RS a dalších demyelinizačních onemocnění (Lennon et al., 2004). Vyvíjela se také diagnostická kritéria, přičemž nyní v klinické praxi využíváme kritéria z roku 2015 formulované mezinárodním panelem odborníků pro diagnózu NMOSD. Zjednodušeně tuto diagnózu můžeme stanovit u pacientů, kteří prodělají alespoň jednu ataku, kterou může být ON, myelitida, syndrom area postrema nebo jiný kmenový syndrom a prokážeme pozitivitu AQP4-IgG v séru pomocí cell-based assay. U pacientů s diencefalickým postižením nebo cerebrálním syndromem je kromě positivity protílátok potřeba naplnit i MR kritéria. MR kritéria jsou podstatná také v případech, že neprokážeme AQP4-IgG v séru. V těchto případech je potřeba klinická manifestace alespoň ze dvou míst CNS (minimálně jeden projevem musí být ON nebo myelitida nebo syndrom area postrema). Mezi tyto MR charakteristiky řadíme např. rozsáhlé míšní postižení v podobě LETM. V případě ON se jedná zejména o vyloučení ložisek typických pro RS na MR mozku nebo rozsah zánětlivého postižení zrakového nervu dosahuje alespoň poloviny jeho délky a další. V těchto případech hovoříme o AQP4-IgG^{neg}NMOSD (Wingerchuk et al., 2015).

Objev AQP4-IgG měl také zásadní dopad na pochopení patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění. Stěžejní je produkce patogenních protílátok proti akvaporinu 4, který je významnou molekulou CNS, podílející se na vodní homeostáze, je převážně expri-

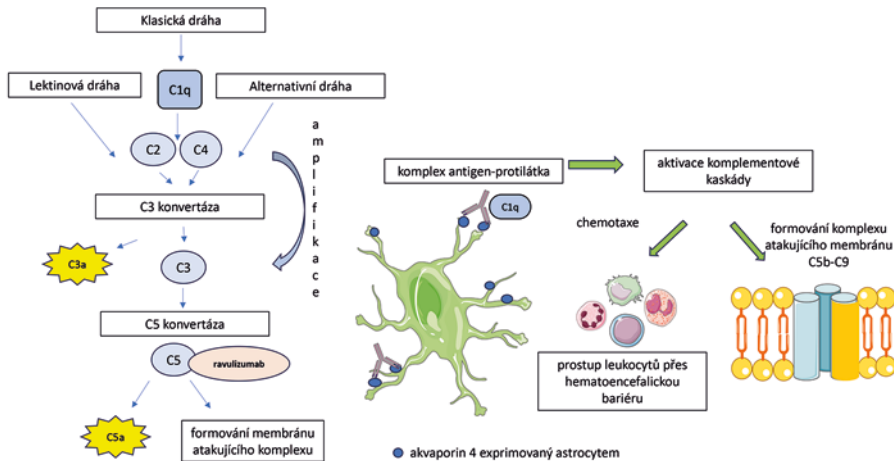
ván astrocyty v oblasti jejich výběžků, které jsou součástí hematoencefalické bariéry (HEB). Akvaporin 4 však exprimují i další buňky v CNS, jako jsou ependymové buňky, Müllerovy buňky sítnice a další. Expres akvaporinu 4 není vázána pouze na CNS, ale je přítomen v řadě tkání, jako je plicní parenchym, ledviny a další. Patologické procesy jsou však vázány na CNS, pravděpodobně i proto, že astrocyty nemají takovou ochranu proti aktivaci komplementové kaskády v membránách těchto buněk. Pokud dojde k průchodu patogenních protílátok do CNS, často za podmínek zvýšené permeability, která může být například ovlivněna vyššími koncentracemi interleukinu-6, dochází ke tvorbě imunokomplexů a aktivaci komplementové kaskády, která vede k uvolnění řady prozánětlivých molekul, jako jsou anafylotoxiny C3a a C5a. Tyto molekuly fungují také jako chemoatraktanty a podílí se také na aktivaci granulocytů a dalších buněk, které postupují přes HEB a vedou k poškození astrocytů a dalších buněk CNS, což vede k sekundární demyelinizaci a ztrátě neuronů (Fujihara et al., 2020; Takahashi et al., 2021). Dalším z efektu aktivace komplementové kaskády je formování komplexů atakujících membrány (MAC), které se také podílejí na lýze buněk (cytotoxicita závislá na komplementu). Uplatňuje se také na protílátkách závislá buněčná cytotoxicita, pro kterou je stěžejní vazba buněk na protílátky pomocí jejich Fc receptorů (např. NK buňky). V histologických nálezech lézí pacientů s NMOSD byly prokázány depozita aktivovaného komplementového systému, nekrózy, demyelinizace a infiltrace různými typy leukocytů, pro akutní fázi je typická přítomnost granulocytů (Takahashi et al., 2021).

Léčbu pacientů s NMOSD můžeme rozdělit na terapii relapsů, léčbu cílicí na prevenci atak (udržovací nebo též chronická terapie) a léčbu symptomatickou.

Terapie relapsů prakticky spočívá v bezodkladném zahájení léčby vysokodávkovaným methylprednisolonem (nejčastěji 1 g/den i. v. v pěti po sobě jdoucích dnech s nutností taperu perorálními kortikosteroidy) a popřípadě i aferetickými metodami (výměnné plazmaferézy nebo imunoabsorpce) (Hradílek, 2020).

U pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD můžeme z podstaty patogeneze onemocnění v rámci dlouhodobé udržovací léčby cílit na inhibici

Obr. 1. Zjednodušené schéma aktivace komplementového systému a jeho role v patogenezi AQP4-IgG^{poz} NMOSD. V iniciální části komplementové kaskády může dojít k její aktivaci třemi různými drahami, pro NMOSD je stěžejní klasická dráha. Po navázání protilátky na epitopy akvaporinu 4 dochází k aktivaci klasické dráhy komplementu vedoucí k formování C3 konvertázy, která štěpí C3 protein na C3a a C3b, který se pak podílí na formování C5 konvertázy, která štěpí C5 složku komplementu na C5a a C5b, který pak iniciuje formování komplexu atakujících membrány (MAC), který může vést k lyze buňky. Alternativní dráha komplementu je pak významná v amplifikaci kaskády. C3a a C5a (též anafylotoxiny) fungují jako významné chemoatraktanty a aktivátory buněk migrujících do CNS – zejména neutrofilů, eozinofilů, monocytů/makrofágů a NK buněk. Dochází k sekundární demyelinizaci a ztrátě neuronů. Ravulizumab se váže na C5 složku komplementu a zabrání aktivaci terminální části komplementové kaskády



Tab. 1. Režim dávkování ravulizumabu založený na tělesné hmotnosti (SPC Ultomiris)

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)*	Interval dávkování
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týdnů
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týdnů
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týdnů

Tab. 2. Základní parametry studie CHAMPION-NMOSD (Pittock et al., 2023)

Vstupní kritéria: pacienti starší 18 let s diagnózou NMOSD (dle kritérií IPND 2015) s pozitivitou APQ4-IgG, kteří vyvinuli relaps v posledních 12 měsících před vstupem do studie a EDSS skóre bylo ≤ 7
Vylučující kritérium: předchozí léčba inhibitory komplementu (účast v PREVENT studii), aktivní systémová infekce, anamnéza infekce <i>Neisseria meningitidis</i> , terapie rituximabem nebo mitoxantronem s dobou od posledního podání kratší než 3 měsíce od vstupu do studie, terapie IVIg s dobou od posledního podání kratší než 3 týdny od vstupu do studie
Primární outcome: doba do prvního relapsu verifikovaného příslušnou komisí a asociovaná redukce rizika relapsu u ravulizumabem léčených pacientů v porovnání s placebovou skupinou ze studie PREVENT (n = 47)
Další sledované parametry: roční frekvence relapsů (ARR), Hauser Ambulation Index, European Quality of Life-5, EQ-5D visual analog scale (VAS)
Povolená konkomitantní imunosupresivní léčba: ANO – ve stabilní dávce (kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát mofetil)
Limitace studie: nezaslepený koncept – podání léčivého přípravku všem studijním subjektům s využitím placebové větve studie PREVENT s ekulizumabem; jiné vstupní podmínky v rámci aktivity nemoci v posledním roce; jiná diagnostická kritéria pro NMO/NMOSD (z roku 2006, 2007, 2015)

komplementu (tzv. inhibitory C5 složky), ovlivnit signální dráhu pro interleukin-6 (monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6, např. satralizumab), nebo využít B depleční terapii, např. inebilizumab (Demuth et Collongues, 2024). Mezi inhibitory C5 složky komplementu s prokázaným efektem na snížení rizika relapsu řadíme ekulizumab a ravulizumab. Využití inhibice komplementového systému u AQP4-IgG^{poz} NMOSD vychází z důkazů o jeho zásadní roli v patogenezi této nemoci.

Ekulizumab byl testován v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii PREVENT-NMO pro dospělé pacienty s AQP4-IgG^{poz} NMOSD, která prokázala výrazné snížení rizika relapsu u pacientů léčených ekulizumabem ve srovnání s placebem (snížení relativního rizika o 94 %; poměr rizik 0,06; p < 0,0001) (Pittock et al., 2019). Parciální nevýhoda ekulizumabu však spočívá v dávkovacím režimu infuze á dva týdny, což pro ně- které pacienty (zejména s vysokým stupněm

invalidity) může být velmi komplikované. Toto bylo prakticky vyřešeno úpravou molekuly ekulizumabu na novou monoklonální protilátku ravulizumab. Ravulizumab je, stejně jako ekulizumab, humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže k C5 proteinu komplementového systému s vysokou afinitou, čímž zabrání jeho štěpení na C5a (prozánětlivý anafylotoxin) a C5b, který je iniciální subjednotkou komplexu atakujícího membránu (MAC, C5b-9), který poškozuje membránu astrocytů a může vést k lyze buňky (Obr. 1). Eliminační poločas ravulizumabu je přibližně čtyřikrát delší než u ekulizumabu. Toho bylo docíleno změnou čtyř aminokyselin v molekule ekulizumabu, přičemž byla zachována kompletní a úplná suprese C5 složky komplementu a zároveň bylo možné prodloužit dávkovací interval. Specifita vazby protilátky na C5 protein byla zachována, ale stabilita vazby komplexu protilátka – antigen (C5 složky komplementu) je nově závislá na pH prostředí a slábne při pH 6,0. Ravulizumab disociuje z komplexu protilátka-antigen při poklesu pH pod 6,0 v prostředí endozomu a má vyšší afinitu k neonatálnímu FcRn při pH 6,0, tím se zvýší recyklace vezikul a uvolnění ravulizumabu zpět do oběhu. Sníží se jeho degradace v lysozomech. Dávkování je závislé na hmotnosti pacienta, nasycovací dávka se pohybuje mezi 2 400–3 000 mg v den 1, po 14 dnech se podává první udržovací dávka v rozmezí 3 000–3 600 mg (u pacientů nad 40 kg), která se pak opakuje á osm týdnů (Tab. 1). Pokud by pacient absolvoval plazmaferézy, pak může dojít k ovlivnění plazmatických koncentrací ravulizumabu (SPC Ultomiris).

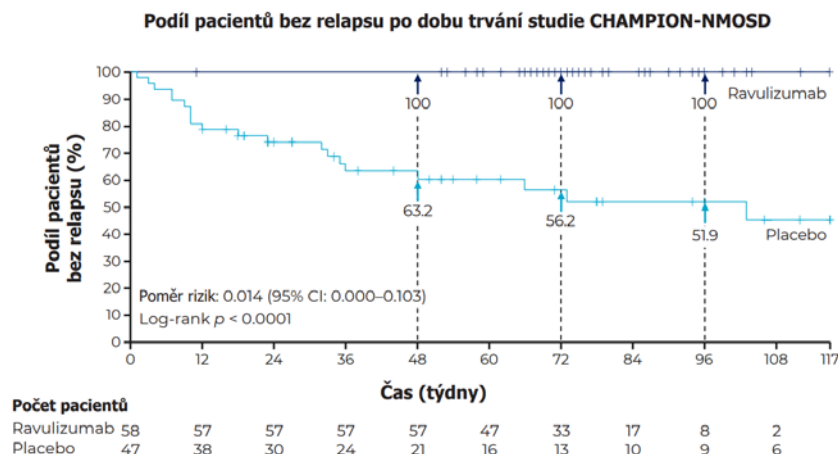
Ravulizumab – výsledky klinické studie

Účinnost a bezpečnost léčby ravulizumabem ve skupině pacientů s diagnózou NMOSD a pozitivitou AQP4-IgG v séru byla hodnocena ve studii CHAMPION-NMOSD, jejímž primárním cílem bylo sledování doby do prvního relapsu ve studii a s tím spojená redukce rizika relapsu ve skupině s ravulizumabem v porovnání se skupinou s placebem. Snahou bylo minimalizovat rizika placeba u populace pacientů se vzácným onemocněním, proto tato studie využila placebové větve ze studie PREVENT, která prokázala výrazný efekt

INZERCE

INZERCE

Obr. 2. Kaplan-Meierova křivka znázorňující poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebovou větví



na snížení rizika relapsu u pacientů s AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Placebové větve z předchozí studie bylo možné využít pro analogický efekt ekulizumabu v inhibici C5 složky komplementu a vzhledem k faktu, že by bylo neetické designovat studii v placebem u pacientů, u kterých jediný relaps může vést k těžké invaliditě (Pittock et al., 2023). CHAMPION-NMOSD sestává ze čtyř částí: screeningové, primární léčebné periody, extenze a bezpečnostního sledování. Prezentována jsou data z primární periody, do které bylo zařazeno 58 pacientů. Byla povolena konkomitantní imunosupresivní léčba (Tab. 2), na monoterapii ravulizumabem bylo 30 pacientů. Dva pacienti ukončili účast ve studii před koncem primární části. Jeden pacient z důvodů meningokokové infekce a druhý pro diagnózu karcinomu prsu. Primární perioda skončila v okamžiku, kdy všichni pacienti naplnili 50 týdnů od zahájení léčby ravulizumabem, medián doby léčby byl 73,5 týdne. Žádný pacient ve skupině s ravulizumabem neměl pozorovaný relaps ve studii v průběhu 84,0 pacientoroků v porovnání s 20 pacienty s pozorovaným relapsem ve skupině s placebem ve studii PREVENT v průběhu 46,9 pacientoroků. Poměr rizik pro primární cíl pro ravulizumab v porovnání s placebem byl 0,014 (95 % CI = 0,000–0,103), což představuje 98,6% redukci rizika relapsu (logrank $p < 0,0001$) (Obr. 2). Lékařem determinovaný relaps se objevil u dvou pacientů ve skupině s ravulizumabem, ani jeden však nebyl potvrzen nezávislou komisí. Naproti tomu 29 pacientů ve skupině s placebem ve studii PREVENT mělo lékařem pozorovaný relaps, z nichž 20 bylo potvrzeno nezávislou komisí.

V předem specifikované analýze podskupin, pacienti užívající ravulizumab v monoterapii ($n = 30$; 44,0 pacientoroků) měli 97,9% redukci relativního rizika relapsu v porovnání s pacienty užívajícími placebo bez konkomitantní imunosuprese (13; 11,1 pacientoroků, HR = 0,021, 95 % CI = 0,000–0,76, log-rank $p < 0,001$). V předem specifikované explorativní analýze pacientů, kteří užívali rituximab v roce před screeningem, byla 93,7% redukce relativního rizika relapsu u pacientů, kteří užívali ravulizumab ($n = 20$) v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($n = 17$; HR = 0,063; 95 % CI = 0,000–0,562, log-rank $p = 0,0078$). U 89,7 % pacientů nedošlo ke zhoršení EDSS skóre o ≥ 1 bod (Pittock et al., 2023).

Významnou otázkou je také bezpečnost léčby. Vzhledem ke známým rizikům museli všichni pacienti podstoupit vakcinaci proti *Neisseria meningitidis* před vstupem do studie podle lokálních doporučení. Většina nežádoucích událostí hlášených ve studii CHAMPION-NMOSD byla co se závažnosti týče mírná, případně střední, nebyla hlášena žádná úmrtí. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí události patřil COVID-19 (nutno brát v kontextu probíhající pandemie COVID-19 v průběhu studie), cefalea, bolest zad, artralgie a infekce močových cest. Jako závažné bylo hodnoceno 13 případů z celkových 328. Mezi závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě byla referována pneumonie, meningokoková sepsa a meningokoková encefalitida. I přes očkování jeden z pacientů na monoterapii ravulizumabem vyvinul meningokokovou infekci sérotypem W135 21. den po první dávce léčiva. Druhý pacient, který byl na konkom-

itantní imunosupresivní léčbě mykofenolátem a prednisonem, rozvinul meningokokovou infekci (sérotyp B) 483 dnů od úvodní dávky, jeho předchozí medikace také zahrnovala rituximab s posledním podáním 13 měsíců před vstupem do studie a v době infekce byla hodnota CD19^{poz}B lymfocytů v periferní krvi výrazně pod normou ($0,04 \times 10^9/l$). U obou pacientů byla bezodkladně zahájena terapie antibiotiky a došlo k úpravě zdravotního stavu bez následků (Pittock et al., 2023). Ve studii PREVENT-NMO s ekulizumabem meningokokové infekce hlášeny nebyly. Bezpečnost ravulizumabu/ekulizumabu je také sledována u jiných onemocnění, u kterých se C5 inhibitory terapeuticky využívají (paroxysmální noční hemoglobinurie – PNH, AChR-IgG^{poz} myasthenia gravis a atypický hemolyticko-uremický syndrom – aHUS). V kohortě dětských pacientů s PNH prokázal ravulizumab dobrý bezpečnostní profil, kdy nežádoucí účinky byly mírné nebo střední závažnosti a neliší se od dospělé kohorty (např. cefalea, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, únava, bolest zad apod.) (Chonat et al., 2024). Ve studiích pro pacienty s PNH a aHUS byla tvorba protilátek proti ravulizumabu referována u 0,57 % pacientů. Údaje o bezpečnosti ravulizumabu během těhotenství nejsou známy a ženy ve fertilním věku musí využívat účinné metody antikoncepce a pokračovat osm měsíců po ukončení terapie ravulizumabem (SPC Ultomiris).

Bohužel nebyly designovány „head to head“ klinické studie porovnávající vzájemný efekt jednotlivých on-label léčiv v terapii AQP4-IgG^{poz}NMOSD. Jednotlivé klinické studie měly řady rozdílů, nicméně všechny byly strukturovány jako „time to event“ studie, tedy v NMOSD jako čas do relapsu a snížení rizika relapsů. Ve všech studiích byly dány podmínky pro hodnocení „on-trial“ relapsu a verifikovány studijní komisí. Clardy a kol. publikovali metaanalýzu zabývající se srovnáním efektu jednotlivých léčiv na redukci rizika relapsu pomocí Bayesianské analýzy využívající data ze studií PREVENT, N-MOMentum (inebilizumab), SAKuraSky (satralizumab), SAKuraStar (satralizumab v monoterapii) a CHAMPION-NMOSD. Dle této metaanalýzy je monoterapie ravulizumabem asociována s nižším rizikem relapsu a roční frekvencí relapsů než monote-

rapie inebilizumabem nebo satralizumabem. Totéž platilo pro roční frekvenci relapsů, která byla nejnižší u ravulizumabu. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi u obou inhibitorů C5 složky komplementu, tedy ravulizumabem a ekulizumabem. Taktéž terapie ravulizumabem s konkomitantní imunosupresivní léčbou měla nižší riziko relapsu než terapie satralizumabem s konkomitantní imunosupresivní léčbou (Clardy et al., 2024).

Efektivita léčby však není jediné kritérium v rozhodování o vhodné terapii pro daného pacienta, zohledňuje se řada dalších faktorů, mezi zásadní pak patří přidružené komorbidity, výskyt a typ infekcí v anamnéze, věk, plánování gravidity a v neposlední řadě compliance pacienta a další okolnosti.

Před zahájením léčby C5 inhibitory je potřeba vždy provést očkování proti *Neisseria*

meningitidis, což zahrnuje v ČR dva typy vakcín – proti sérotypům B a proti sérotypům A, C, W135 a Y. Pokud je doba mezi vakcínací a podáním ravulizumabu kratší než 14 dnů, je potřeba tuto periodu překrýt profylakticky antibiotiky (nejčastěji amoxicilin). Je potřeba si dále uvědomit, že u pacientů, kteří přecházejí z jiné imunosupresivní léčby, jako je např. B depleční terapie (např. rituximab, inebilizumab) vysokodávkované kostikosteroidy apod., nemusí být vakcinace dostatečně účinná, proto je možné délku profylaxe antibiotiky prodloužit. Pacient musí být opakovaně poučen o projevech meningokokových infekcí a nejen těch. Rizikové jsou zejména další infekce způsobené opouzdřenými patogeny, jako je *Neisseria gonorrhoeae*. Ke zvažení je také strategie očkování nejbližších členů domácnosti. Pacienti mladší 18 let musí být

očkováni proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím a musí přísně dodržovat národní pokyny pro vakcinaci u každé věkové skupiny, nicméně ravulizumab nebyl testován u NMOSD pacientů mladších 18 let.

Ravulizumab představuje terapii personalizované medicíny pro pacienty s AQP4-IgG^{poz}NMOSD, která má velký potenciál v prevenci invalidity pacientů s tímto onemocněním v případě správné a včasné diagnózy. V ideálním případě by měla být léčba zahájena bezodkladně, což je nyní limitováno procesem žádosti o úhradu zdravotní pojišťovnou pacienta i vzhledem k nákladnosti léčby. Je také potřeba aktivně referovat takto nemocné pacienty do center vysoce specializované péče pro pacienty s RS a NMOSD v případě diagnostiky ve zdravotnickém zařízení, kde tato centra nejsou.

LITERATURA

1. Bagherieh S, Afshari-Safari A, Vaheb S, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 Jun;44(6):1905-1915. doi: 10.1007/s10072-023-06617-y. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36745300.
2. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2024 Jun;13(3):535-549. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther.* 2024 Aug;13(4):1313-1314. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1. PMID: 38722571; PMCID: PMC11136926.
3. Demuth S, Collongues N. Disease-modifying treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder in the context of a new generation of biotherapies. *Rev Neurol (Paris).* 2024 Mar 28:S0035-3787(24)00476-4. doi: 10.1016/j.neurol.2024.01.008. Epub ahead of print. PMID: 38553270.
4. Etemadifar M, Alaei SA, Akaishi T, et al. Relapse-independent disease activity in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Oct;90:105843. doi: 10.1016/j.msard.2024.105843. Epub 2024 Aug 23. PMID: 39217808.
5. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841. PMID: 32820020; PMCID: PMC7455314.
6. Hradílek P. Terapie relapsů u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. *Cesk Slov Neurol N.* 2020; 83/116(supplementum 1):58-61
7. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, et al. Pharmacokine-

- tics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024 Jun 11;8(11):2813-2824. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012267. PMID: 38551806; PMCID: PMC11176942.
8. Jarius S, Paul F, Franciotta D. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci.* (2011)306:82-90. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.038.
9. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/aww109. Epub 2012 May 9. PMID: 22577216.
10. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.
11. Nytrková P, Horáková D. Neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N.* 2015; 78/111(2):130-137.
12. Nytrková P, Kleinová P, Lízrova Preiningrová J, et al. Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra – retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. *Cesk Slov Neurol N.* 2015; 78/111(1): 72-77.
13. Nytrková P, Dolezal O. Sex bias in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: How it influences clinical course, MRI parameters and prognosis. *Front Immunol.* 2022 Aug 9;13:933415. doi: 10.3389/fimmu.2022.933415. PMID: 36016923; PMCID: PMC9396644.
14. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3. PMID: 31050279.
15. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5. PMID: 36866852.
16. Portaccio E, Betti M, De Meo E, et al. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. *J Neurol.* 2024 Aug;271(8):5074-5082. doi: 10.1007/s00415-024-12448-4. Epub 2024 May 28. Erratum in: *J Neurol.* 2024 Oct;271(10):7066-7068. doi: 10.1007/s00415-024-12627-3. PMID: 38805052; PMCID: PMC11319422.
17. SPC Ultomiris dostupné z Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu).
18. Takai Y, Misu T, Suzuki H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2021 Sep 4;144(8):2401-2415. doi: 10.1093/brain/awab102. PMID: 33711152.
19. Vaněčková M, Horáková D, Havrdová E, et al. Retrospektivní studie nálezů na magnetické rezonanci míchy a mozku u pacientů s diagnózou neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N.* 2010;73/106(2):164-168.
20. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;68:603-605.
21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.