

Inhibítory komplementu ekulizumab a ravulizumab v liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG)

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Súčasná konvenčná liečba generalizovanej myasténie gravis (gMG) má rôzne úskalía – neskorší nástup účinku niektorých liečiv, výskyt nežiaducich účinkov limitujúcich samotnú liečbu aj kvalitu života pacienta, nedostatočná účinnosť u malej skupiny pacientov. Preto sa vyvíjajú liečivá cielene ovplyvňujúce časti imunitného systému, ktoré sú v jednoznačnej kauzálnej súvislosti s etiopatogenezou MG. Výhodou týchto liekov je ich vysoká účinnosť a dobrý bezpečnostný profil. Ako sľubná terapeutická možnosť sa javia aj inhibítory komplementu, ktorý sa uplatňuje pri etiopatogenezе MG s pozitívitou protilátok proti acetylcholínovému receptoru (AChR). V našej práci opisujeme mechanizmus účinku ekulizumabu a ravulizumabu, prezentujeme výsledky klinických štúdií a ich liekový profil.

Kľúčové slová: generalizovaná myasténia gravis, acetylcholínový receptor, komplement, ekulizumab, ravulizumab.

Complement inhibitors eculizumab and ravulizumab in the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG)

The current conventional treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) has various pitfalls – later onset of effect of some drugs, occurrence of adverse effects limiting the treatment itself and the patient's quality of life, lack of effectiveness in a small group of patients. Therefore, new drugs are being developed that specifically affect parts of the immune system that are in a clear causal connection with the MG etiopathogenesis. The advantage of these drugs is their high efficiency and good safety profile. Complement inhibitors, which are used in the etiopathogenesis of MG with positivity of antibodies against the acetylcholine receptor (AChR), also appear as a promising therapeutic option. In our work, we describe the mechanism of action of eculizumab and ravulizumab, present the results of clinical studies and their drug profile.

Key words: generalized myasthenia gravis, acetylcholine receptor, complement, eculizumab, ravulizumab.

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotilátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej junkcie (NMJ). V dôsledku toho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie (Špalek, 2008). Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou

a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priechne pruhoovaných svalov alebo svalových skupín (Špalek, 2008). MG je liečiteľné ochorenie. Súčasná štandardná liečba generalizovanej MG (inhibítory acetylcholínesterázy, kortikosteroidy, nesteroidné imunosupresíva, v indikovaných prípadoch tymektómia, intravenózne imunoglobulín – IVlg, plazmaferéza – PLF) má

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.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):362-366

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.047>

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 16. 7. 2024

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

ivan.martinka@gmail.com

však aj svoje obmedzenia. Je to nedostatočná kompenzácia príznakov u malej časti pacientov, neskorší nástup imunosupresívneho účinku pri niektorých liečebných prístupoch, riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (NÚ) a liekových interakcií liečby, komorbidity neumožňujúce adekvátnu liečbu v plnej dávke (Vohánka, 2010; Wolfe et al., 2016; Špalek, 2018; Naranayaswami et al., 2020).

Preto sa v poslednom období intenzívne hľadali a hľadajú nové lieky a/alebo liečebné postupy, ktoré by boli maximálne efektívne v potlačení autoimunitnej humorálnej odpovede, s rýchlym nástupom imunosupresívneho účinku a minimálnym výskytom závažných NÚ znižujúcich kvalitu života pacienta s MG. Tieto nové terapie špecificky cieľia na tie zložky imunitného systému, ktoré jednoznačne participujú na etiopatogenéze MG (Menon, Barnett et Bril, 2020).

Inhibítory C5 zložky komplementu

Ako sľubné cieľové miesto účinku sa ukázal aj komplement (Howard, 2018), na základe toho bola vyvinutá skupina liekov označovaných inhibítory C5 zložky komplementu (Chamberlain et al., 2021). Inhibítory C5 zložky komplementu sa využívajú v liečbe viacerých autoimunitných ochorení sprostredkovaných IgG vrátane MG (Chamberlain et al., 2021; Fakhouri et al., 2022). V súčasnosti sú zo skupiny inhibítorov C5 zložky komplementu schválené v liečbe MG ekulizumab, ravulizumab a zilucoplan (Vanoli et Mantegazza, 2023).

Komplement tvorí viac ako 40 sérových a membránových proteínov, je súčasťou nešpecifickej humorálnej imunity (Howard, 2018). Zložky komplementu sa kaskádovito aktivujú a tým spúšťajú imunitnú reakciu. Základnou časťou komplementu je deväť sérových proteínov označených C1 – C9. Plnia hlavné funkcie komplementu. Komplementový systém tvoria aj ďalšie kofaktory, regulačné molekuly, enzýmy s proteázovou aktivitou, membránové receptory (Howard, 2018). Všetky sú nevyhnutné na správne fungovanie tohto systému. Jednotlivé zložky komplementu plnia rôzne špecifické funkcie. Existujú tri cesty aktivácie komplementu, pričom každá z nich má rozdielny spúšťač: klasická (komplex antigén – protilátka), lektínová (polysachari-

Tab. 1. Štúdia REGAIN – výsledky účinnosti – zmena sledovaných koncových parametrov v 26. týždni oproti východiskovej hodnote v skupine s ekulizumabom a placebom

Koncové parametre účinnosti	Ekulizumab (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Zmena parametrov v skupinách ekulizumab vs. placebo – LSE (95 % CI)	p-hodnota (použitá analýza opakovaných meraní)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

CI – interval spoľahlivosti (confidence interval); MGC – stupnica na meranie myasténie gravis (Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL15 – dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis; LSE – štatistická metóda najmenších štvorcov (least square estimates); SEM – štandardná chyba priemeru

dové štruktúry), alternatívna (membrány buniek cicavcov a mikroorganizmov) (Howard, 2018). Bez ohľadu na iniciálny spúšťač vedie každá z jednotlivých ciest aktivácie komplementu k tvorbe C3 konvertázy, ktorá je ústrednou zložkou aktivácie komplementu (Howard, 2018). V terminálnej fáze aktivácie komplementu je najdôležitejšou aktivácia C5 zložky (Howard, 2018). Tým sa začína tvorba komplexu atakujúceho membrány (membrane attack complex – MAC) pozostávajúceho zo zložiek C5b – C9 (Howard, 2018). 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 (Howard, 2018). Cieľovým miestom pôsobenia inhibítorov komplementu je práve C5 zložka, čím sa zabraňuje tvorbe MAC.

Komplement zohráva veľmi dôležitú úlohu v imunitnej reakcii, plní viacero funkcií nevyhnutných na správne fungovanie imunity (Howard, 2018):

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

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

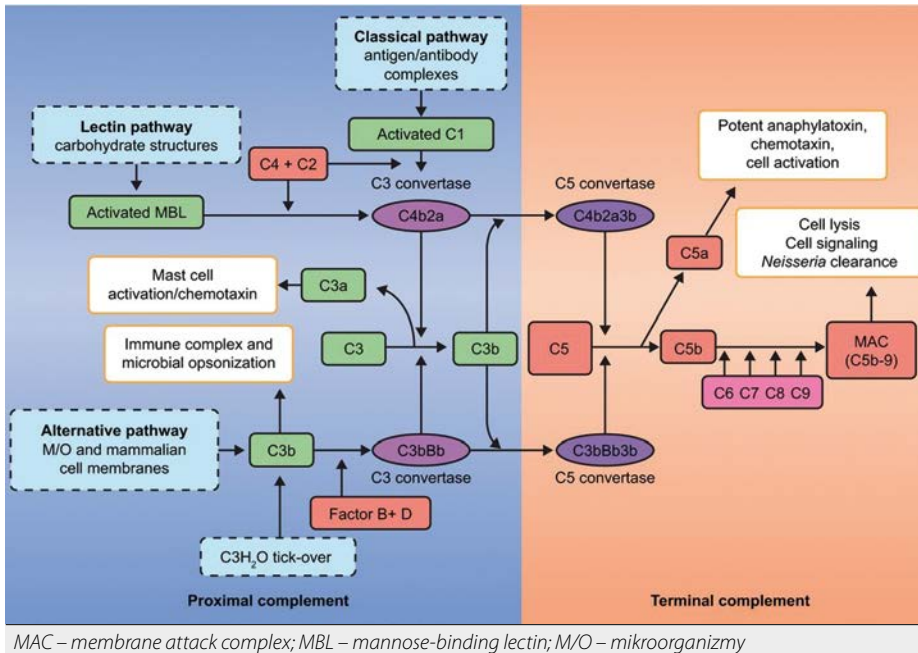
Ekulizumab

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu.

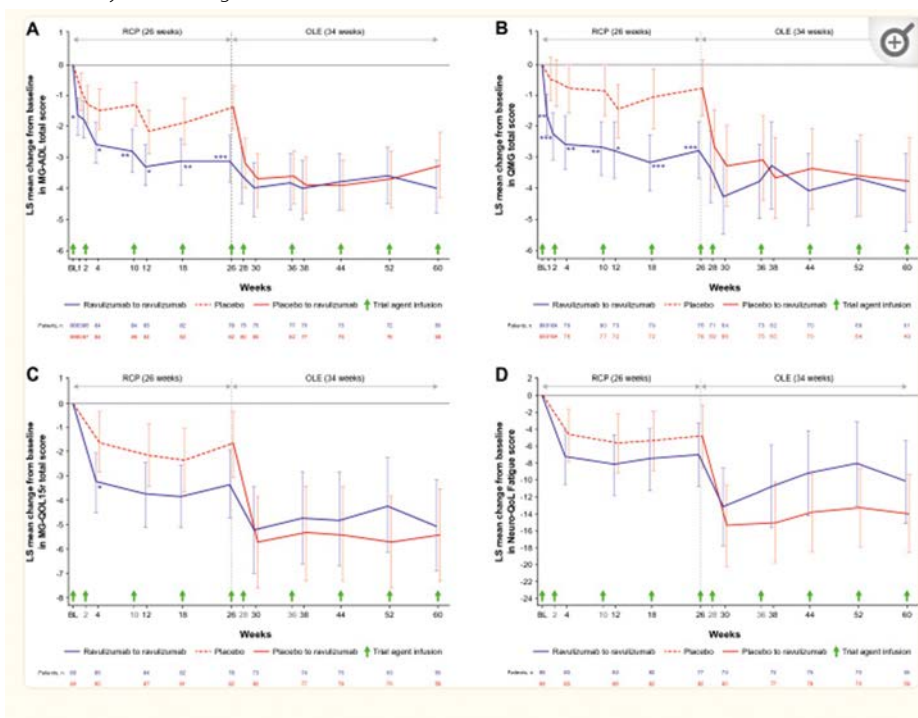
Inhibuje jej aktiváciu, zabraňuje tvorbe MAC a komplementom sprostredkovanvej lýze buniek. Jeho pokračujúce podávanie vedie k okamžitej, cielenej, úplnej a trvalej inhibícii terminálnej komplementovej aktivity (Dhillon, 2018). Využíva sa v liečbe autoimunitných ochorení, pri ktorých zohráva významnú úlohu v etiopatogenéze komplementom sprostredkovaná lýza buniek ľudského organizmu – nočná paroxyzmálna hemoglobínúria (NPH) (Hillmen et al., 2006), atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) (Wijnsma et al., 2019), neuromyelitis optica a jej spektrum (NMOSD) s pozitívou protilátok proti aquaporínu-4 (Pittock et al., 2019).

Ekulizumab bol klinicky skúšaný 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 refraktérnou na liečbu (Howard et al., 2017). Refraktérnosť bola definovaná ako nedostatočná kontrola príznakov MG pri liečbe dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi preparátmi počas 12 mesiacov, alebo nutnosť opakovanej liečby IVIg a/alebo PLF prinajmenšom 4-krát počas posledného roka pri užívaní minimálne jedného imunosupresíva (Howard et al., 2017). Ďalším inklúznym kritériom bol aj závažnejší dopad na aktivity denného života podľa dotazníka Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) so skóre ≥ 6 bodov (Howard et al., 2017). Predchádzajúca liečba MG bola u pacientov ponechaná, počas 26 týždňov štúdie však nebolo možné upraviť dávky imunosupresív (Howard et al., 2017). Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola priemerná zmena v MG-ADL skóre po 26 týždňoch liečby v porovnaní so začiatkom štúdie prostredníctvom najhoršej hodnoty testu ANCOVA (Howard et al., 2017). V oboch ramenách došlo v numerickom vy-

Obr. 1. Kaskáda komplementu a cesty jej aktivácie: klasická, lektínová, alternatívna (Howard, 2018)



Obr. 2. Výsledky zaslepenej časti a „open label extenzie“ štúdie CHAMPION – priemerná zmena v primárnom a sekundárnych ukazovateľoch: A) MG-ADL skóre (Myasthenia Gravis Activities of Daily Life), B) QMG (Quantitative Myasthenia Gravis), C) MG-QoL 15r (Myasthenia Gravis – Quality of Life), D) Neuro-QoL (Quality of Life/Fatigue) skóre (Meisel, 2023)



jadrení k poklesu MG-ADL skóre (tabuľka 1), v ramene s ekulizumabom bol pokles výraznejší (-4,2 vs. -2,3; $p = 0,0058$) (Howard et al., 2017). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdií bola priemerná zmena skóre v klinických škálach Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) a Myasthenia Gravis Composite (MGC) v porovnaní s placebom (tabuľka 1) a podiel klinických respondérov podľa dotazníka MG-

ADL (zlepšenie ≥ 3 body) a klinickej škály QMG (zlepšenie ≥ 5 bodov) v porovnaní s placebom (Howard et al., 2017). Vo všetkých sledovaných sekundárnych výstupoch sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v ramene s ekulizumabom v porovnaní s placebovým ramenom (tabuľka 1) (Howard et al., 2017).

Následne bola realizovaná „open-label“ extenzia (OLE) štúdie REGAIN, do ktorej bolo

zahrnutých 117 pacientov z predchádzajúcej štúdie z oboch ramien (Muppidi et al., 2019). Všetci dostávali ekulizumab. V tejto štúdií bolo povolené meniť dávky imunosupresív (Muppidi et al., 2019). U pacientov v predchádzajúcej štúdií liečených ekulizumabom pretrvávalo zlepšenie všetkých sledovaných parametrov v porovnaní so začiatkom štúdie REGAIN (Muppidi et al., 2019). U pacientov liečených v štúdií REGAIN placebom tiež došlo po iniciálnej fáze liečby ekulizumabom k štatisticky významnému zlepšeniu všetkých sledovaných parametrov vrátane konzistentného zlepšenia únavy a svalovej sily postihnutých svalových skupín (Muppidi et al., 2019; Andersen et al., 2019; Vissing et al., 2020; Mantegazza et al., 2020; Mantegazza et al., 2021).

Bezpečnostný profil ekulizumabu bol v oboch štúdiách vyhovujúci (Howard et al., 2017; Muppidi et al., 2019). Nevyskytol sa žiaden prípad úmrtia ani meningokokovej infekcie (Muppidi et al., 2019). Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli v oboch ramenách štúdie REGAIN infekcie horných dýchacích ciest a bolesť hlavy, nebol zaznamenaný žiaden významný rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov v oboch ramenách štúdie (Howard et al., 2017; Muppidi et al., 2019).

Na základe výsledkov štúdie REGAIN a jej OLE odporučila EMA v roku 2017 ekulizumab na liečbu pacientov s anti-AChR séropozitívnou generalizovanou MG refraktérnou na liečbu, refraktérnosť bola zadefinovaná rovnako ako v štúdií REGAIN.

Kedže inhibícia komplementu navodená ekulizumabom môže viesť k zvýšenej náchylnosti na infekcie spôsobené opudzenými baktériami, je u pacientov nutná prevencia infekcie *Neisseria meningitidis* (EMA, Soliris®, SPC). Rovnako je povinná vakcinácia proti sérospinám A, C, Y, W135 a B minimálne dva týždne pred podaním prvej dávky (EMA, Soliris®, SPC). Ak by hrozilo riziko z premeškania, pred začatím liečby je nutná antibiotická profylaxia s následnou vakcináciou (EMA, Soliris®, SPC). Schéma podávania ekulizumabu je v praxi rovnaká ako v štúdií REGAIN. V indukčnej fáze trvajúcej štyri týždne sa podáva 900 mg ekulizumabu intravenózne (i.v.), v piatom týždni je podaných 1200 mg ekulizumabu a následne sa každé dva týždne podáva 1200 mg ekulizumabu (EMA, Soliris®, SPC). Po 12 týždňoch sa

Tab. 2. Štúdia CHAMPION – výsledky účinnosti – zmena sledovaných koncových parametrov oproti východiskovej hodnote v skupine s ravulizumabom a placebom

Sledované koncové parametre	Placebo (n = 89) LS priemer (SEM)	Ravulizumab (n = 86) LS priemer (SEM)	Účinnosť liečby – rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty (CI 95 %)	p-hodnota (použitie opakovaných meraní so zmiechaným účinkom)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	-1,6 (-2,6;-0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	-2,0 (-3,2;-0,8)	0,0009
MG-QoL-15	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	-1,7 (-3,4;-0,1)	0,0636
Neuro-QoL-únava	-4,87 (1,87)	-7,0 (1,92)	-2,2 (-6,9;-2,6)	0,3734

prehodnocuje efekt liečby (EMA, Soliris®, SPC). Ak je prítomná terapeutická odpoveď (MG-ADL > 2 body), pokračuje sa ďalej v liečbe.

Ravulizumab

Inhibitor C5 zložky komplementu ravulizumab bol vyvinutý z humanizovanej monoklonálnej protilátky ekulizumab s cieľom dosiahnuť predĺžený polčas a trvanie účinku (Vu, Ortiz et al., 2023; Vu, Wiendl et al., 2023). Účinnosť a bezpečnosť ravulizumabu v liečbe generalizovanej MG bola hodnotená v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii fázy III Champion. Do štúdie boli zaradení pacienti s generalizovanou MG (II – IV podľa klasifikácie Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) diagnostikovanou minimálne 6 mesiacov, s pozitívnym titrom protilátok proti acetylcholínovému receptoru (AChR), s MG-ADL ≥ 6 bodov (Vu, Meisel et al., 2023). Celkovo bolo do štúdie zaradených 175 pacientov, ktorí boli randomizovaní na podávanie ravulizumabu (n = 86) alebo placebo (n = 89) (Vu, Meisel et al., 2023). Pacienti s imunosupresívnou liečbou (kortikosteroidy, azatioprin, cyklofosamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus) mohli v tejto liečbe pokračovať počas celého trvania štúdie (Vu, Meisel et al., 2023). Okrem toho bola povolená záchranná terapia vrátane vysokých dávok kortikosteroidov, plazmaferézy (PLF) alebo i.v. imunoglobulínu (IVIg), ak u pacienta došlo k významnému klinickému zhoršeniu (Vu, Meisel et al., 2023). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre MG-ADL od východiskovej hodnoty do 26. týždňa (Vu, Meisel et al., 2023). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu v celko-

vom QMG skóre od východiskovej hodnoty po 26. týždeň, podiel respondérov v skóre QMG (zlepšenie o ≥ 5 a viac bodov) a MG-ADL skóre (zlepšenie o ≥ 3 a viac bodov) (Vu, Meisel et al., 2023). Štúdie sa zúčastnilo 175 pacientov, z toho 162 pacientov (92,6 %) štúdiu dokončilo. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 56 rokov. Priemerný čas od diagnózy bol 10 rokov. Priemerné vstupné MG-ADL skóre bolo 8,9, resp. 9,1 bodu (placebo vs. ravulizumab) a priemerné QMG skóre bolo 14,5, resp. 14,8 bodu (placebo vs. ravulizumab) (Vu, Meisel et al., 2023). Zaznamenalo sa štatisticky signifikantné zlepšenie priemerného MG-ADL a QMG skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou v ravulizumabovom ramene v porovnaní s placebom (tabuľka 2). Zároveň sa v ravulizumabovom ramene zistil štatisticky signifikantný rozdiel v počte respondérov v MG-ADL (56,7 % vs. 34,1 %; p = 0,0049) aj QMG skóre (30,0 % vs. 11,3 %; p = 0,0052) (Vu, Meisel et al., 2023). Podiel pacientov v oboch ramenách, u ktorých sa vyskytli vedľajšie účinky, bol podobný (Vu, Meisel et al., 2023). Vo väčšine prípadov boli vedľajšie účinky mierne. Najčastejšími vedľajšími účinkami boli bolesti hlavy, hnačka a nauzea a boli pozorované v podobnej frekvencii u pacientov v oboch liečebných skupinách (Vu, Meisel et al., 2023). Závažné nežiaduce udalosti (napr. život ohrožujúce udalosti alebo udalosti vedúce k hospitalizácii) boli hlásené u 20 pacientov (23 %) v skupine s ravulizumabom a u 14 pacientov (16 %) v skupine s placebom, považovali sa za súvisiace s liečbou u dvoch pacientov s ravulizumabom a štyroch pacientov s placebom (Vu, Meisel et al., 2023). Nevyskytli sa žiadne prípady meningokokovej infekcie (Vu, Meisel

et al., 2023). V skupine liečenej ravulizumabom došlo k dvom úmrtiam (k jednému v dôsledku infekcie COVID-19 a jednému pre krvácanie do mozgu), pričom obe sa nepovažovali za súvisiace s liečbou (Vu, Meisel et al., 2023).

V „open-label extenzii“ (OLE) štúdie CHAMPION pokračovalo 161 pacientov z predchádzajúcej štúdie. U pacientov aj predtým liečených ravulizumabom pretrvávalo klinicky relevantné zlepšenie MG-ADL aj QMG skóre, zatiaľ čo u pacientov predtým liečených placebom došlo k poklesu v oboch sledovaných parametroch na úroveň skupiny liečenej ravulizumabom po celý čas štúdie CHAMPION (Meisel, et al., 2023). U 28,0 % pacientov bolo možné znížiť dennú dávku kortikosteroidov a u 6,2 % pacientov sa liečba kortikosteroidmi ukončila. Bezpečnostný profil bol porovnateľný so zaslepenou časťou štúdie CHAMPION.

Na základe výsledkov štúdie CHAMPION je ravulizumab indikovaný ako doplnková liečba k štandardnej liečbe u dospelých pacientov s generalizovanou MG a pozitívnymi protilátkami proti AChR.

Pred liečbou ravulizumabom sú potrebné rovnaké opatrenia na zníženie rizika meningokokovej meningitídy, ako je to v prípade ekulizumabu. Oproti ekulizumabu má 4-krát dlhší polčas eliminácie, preto sa po nasycovacej dávke (v skupine pacientov s hmotnosťou 60–100 kg je to 2 700 mg) pokračuje s prvou udržiavacou dávkou (3 300 mg) o 2 týždne, následne sa dávky opakujú v 8-týždňových intervaloch (EMA, Ultomiris®, SPC).

Záver

Ekulizumab a ravulizumab predstavujú účinné a bezpečné terapeutické alternatívy v liečbe vysokoaktívnej a refraktérnej anti-AChR séropozitívnej generalizovanej MG. Parciálnou nevýhodou ekulizumabu je nutosť pravidelného podávania v presne stanovených intervaloch každé dva týždne. Tento problém sa podarilo vyriešiť zavedením ravulizumabu do praxe, keďže sa predĺžil interval podávania udržiavacej dávky z dvoch týždňov na osem týždňov.

LITERATÚRA

1. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al., REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res.* 2019;28(8):2247-2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.

2. Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, et al. Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review. *J Neurol.* 2021;268(5):1643-1664. doi: 10.1007/s00415-019-09498-4.

3. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs.* 2018;78(3):367-376.

4. European Medicines Agency. Soliris® (eculizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/summary-of-product-characteristics/Soliris>

ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf.

5. European Medicines Agency. Ultomiris® (ravulizumab) Summary of Product Characteristics. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf.

6. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The Rational Use of Complement Inhibitors in Kidney Diseases. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1165-1178. doi: 10.1016/j.ekir.2022.02.021.

7. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648.

8. Howard Jr JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1412(1):113-128. doi: 10.1111/nyas.13522.

9. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1

10. 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. doi: 10.1002/acn3.51121

11. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, et al. Post-interven-

tion Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology.* 2021;96(4):e610-e618. doi: 10.1212/WNL.00000000000011207.

12. Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol.* 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x

13. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:538. doi: 10.3389/fneur.2020.00538.

14. 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. doi: 10.1002/mus.26447.

15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124.

16. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.

17. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N.* 2008;71/104(1):7-24.

18. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia.* 2018;13:53-58.

19. Vanoli F, Mantegazza R. Current drug treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(5):410-415. doi: 10.1097/WCO.0000000000001196.

20. Voháňka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurol. praxi.* 2010;11(2):95-99.

21. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, et al., 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. doi: 10.1007/s00415-020-09770-y.

22. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *Neurol Ther.* 2023;12(5):1435-1438. doi: 10.1007/s40120-023-00514-4.

23. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2023;270(6):3129-3137. doi: 10.1007/s00415-023-11617-1.

24. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, et al. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:2639-2655. doi: 10.2147/NDT.S374694.

25. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-2277. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3.

26. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.