

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 autoprotilátky 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 sprostredkovanú lýzu 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 zaslepanej 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-