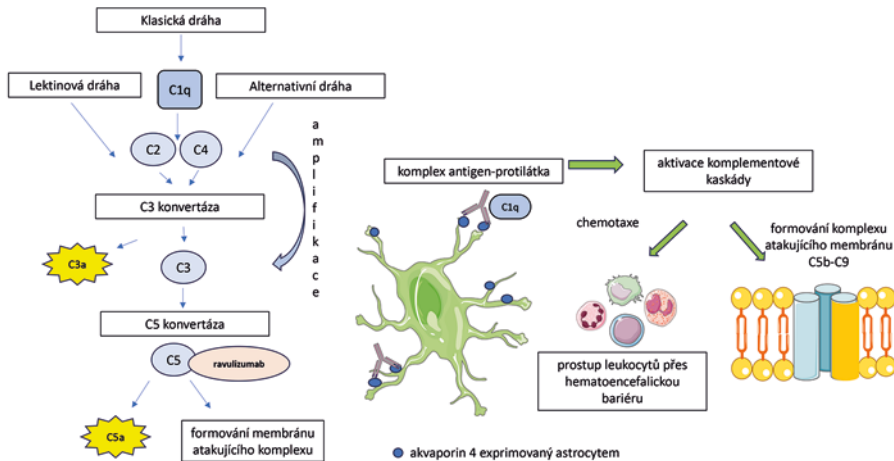


Obr. 1. Zjednodušené schéma aktivace komplementového systému a jeho role v patogenezi AQP4-IgG^{poz}NMOSD. V iniciální části komplementové kaskády může dojít k její aktivaci třemi různými drahami, pro NMOSD je stěžejní klasická dráha. Po navázání protilátky na epitopy akvaporinu 4 dochází k aktivaci 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 komplexů atakujících membrány (MAC), který může vést k lýze 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 lýze 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