

Léčba nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií podáváním inhibitorů komplementu

Jaroslav Čermák, Marie Lauermannová, Jacqueline Maaloufová Soukupová

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Cíl: Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) představuje vzácné, ale závažné onemocnění krvetvorby způsobené nedostatkem přirozených inhibitorů aktivace komplementu na povrchu buněk projevující se intravaskulární hemolýzou, trombotickými komplikacemi a selháním kostní dřeně. Zavedení léčebného podávání inhibitorů komplementu znamenalo zásadní obrat v prognóze nemocných s PNH. Naše studie shrnuje zkušenosti s podáváním inhibitorů komplementu v ÚHKT v Praze.

Soubor nemocných a léčba: Dvacet jedna nemocných s hemolytickou formou PNH bylo léčeno podáním inhibitorů C5 složky komplementu eculizumabu či ravulizumabu. Indikačními kritérii byla recidivující manifestní hemolýza s hodnotami hemoglobinu (Hb) < 100 g/l a event. transfuzní závislost, prodělaná trombotická komplikace či přítomnost renálního selhání. Léčebná odpověď byla měřena vzestupem hodnot Hb, vymizením transfuzní závislosti a poklesem počtu retikulocytů a hodnot LDH. Nemocní s nedostatečnou odpovědí na C5 inhibitor byli převedeni na léčbu inhibitorem C3 složky komplementu pegcetacoplanem.

Výsledky: Odpověď na léčbu C5 inhibitorem byla přítomna u 13 z 21 nemocných (61,6 %), 8 nemocných nedosáhlo požadované léčebné odpovědi, u 2 z nich došlo k rozvoji myelodysplastického syndromu (MDS). Šest nemocných s nedostatečnou odpovědí na C5 inhibitor bylo převedeno na léčbu inhibitorem C3 složky komplementu pegcetacoplanem, léčebná odpověď byla přítomna u všech nemocných. Celkem odpovědělo na léčbu inhibitory komplementu 85,1 % nemocných. U žádného z nemocných nebyla při léčbě pozorována trombotická komplikace, tzv. průlomová hemolýza se vyskytla u 6 nemocných (19 %). Průměrná délka přežití činí v současnosti 80,5 měsíce (6,6 roku), pravděpodobnost přežití 10 let a 15 let je 100 %, resp. 79 %.

Závěr: Léčba inhibitory komplementu zásadně zlepšila prognózu nemocných s PNH a naše výsledky ukazují v souladu s výsledky jiných studií, že v současnosti přežívají téměř všichni léčení nemocní 10 a více let.

Klíčová slova: inhibitor, komplement, léčba, paroxysmální noční hemoglobinurie.

Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with complement inhibitors

Introduction: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria represents a rare but serious disorder of hematopoiesis. A deficiency in natural complement inhibitors results in intravascular hemolysis, hemoglobinuria, thrombotic complications and bone marrow failure. Introduction of complement inhibitors in the treatment of PNH completely changed the prognosis of the patients. Our study summarizes experience with the treatment of PNH patients using complement inhibitors in Institute of Hematology in Prague.

Patients and treatment: Twenty-one patients with hemolytic PNH were treated with C5 complement inhibitors eculizumab or ravulizumab. Indication criteria were recurrent hemolysis with Hb < 100 g/l +/- transfusion dependency, thrombotic complications or chronic kidney disease. Criteria of treatment response were: increase in Hb level, decrease of number of RBC transfusions or transfusion independence and decrease of RTC count and LDH level. Patients with insufficient response to

C5 inhibitors were switched to treatment with C3 inhibitor pegcetacoplan.

Results: Response to the C5 inhibitors was present in 13 out of 21 patients (61,6%), 8 patients did not achieve sufficient response to the treatment, 2 of them developed myelodysplastic syndrome (MDS). Six patients not responding to C5 inhibitors were switched to C3 inhibitor, the treatment response was present in all of them. Taken together, 85,1% of patients responded to complement inhibitor treatment. No thrombotic complications were observed during the treatment, Breakthrough hemolysis occurred in 6 patients (19%). Median survival of treated patients is currently 80,5 months (6,6 years), estimated 10 years and 15 years survival are 100% and 79% respectively.

Conclusions: Treatment with complement inhibitors substantially improved prognosis of PNH patients and our results show (similarly as other studies) that currently almost all treated patients may survive 10 years or more.

Key words: complement, inhibitor, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, treatment.

Úvod

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) představuje tzv. získanou klonální proliferaci krve tvorných buněk. Mutací časně kmenové krve tvorné buňky vzniká patologický klon s deficitem přirozených inhibitorů komplementu. Důsledkem je nekontrolovaná aktivace komplementu, jež vede k intravaskulární hemolýze erytrocytů spojené s vysokým rizikem vzniku trombózy a k selhání kostní dřeně. Jedná se o poměrně vzácné onemocnění s incidencí 0,08–0,57 na 100 000 obyvatel (1), ale často se závažným průběhem a život ohrožujícími komplikacemi. Z těchto důvodů je důležitá včasná a správná diagnostika PNH. Dnes je suverénní diagnostickou metodou stanovení stupně deficitu CD59 antigenu (inhibitor tvorby terminálního komplexu komplementu) a CD55 antigenu (inhibitor aktivačních konvertáz komplementu) pomocí průtokové cytometrie (2). Až do konce 20. století byla léčba PNH do značné míry paliativní a zahrnovala podávání promytých erytrocytů, antikoagulačních látek, kyselinu listovou a kortikosteroidy (3). Zavedení inhibitorů komplementu do léčby PNH znamenalo zásadní změnu v léčebném přístupu k nemocným s PNH a výrazně zlepšilo prognózu nemocných (4). V předložené práci shrnujeme výsledky léčby inhibitory komplementu v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze.

Soubor nemocných

Inhibitory komplementu byly podány v letech 2011–2024 21 nemocným s PNH. V souboru bylo 10 mužů a 11 žen s průměrným věkem 39,6 roku (18–82 let). Průměrný počet tzv. PNH III. erytrocytů (s kompletním deficitem inhibičních antigenů) byl 20,7 %, PNH granulocytů 85,1 % a PNH monocytů 85,5 %. Indikační kritéria pro podání inhibitorů komplementu jsou shrnuta v tabulce 1. Všechny 21 nemocných mělo známky recidivující hemolýzy s hodnotami hemoglobinu (Hb) < 100 g/l, 18 z nich dostávalo > 2 TU erytrocytů za 8 týdnů. U 12 nemocných byly v průběhu choroby zaznamenány trombotické komplikace, 3 nemocní měli známky chronického selhání ledvin 2. stupně s hodnotami clearance kreatininu 70–85 ml/s, u 1 nemocného bylo přítomno renální

selhávání 3. stupně. Před zahájením léčby inhibitory komplementu byla všem nemocným aplikována vakcína proti meningokokové infekci (Nimenrix® + Bexsero®), nemocní léčení inhibitorem C3 složky komplementu byli navíc očkováni proti pneumokokům (Prevenar®) a hemofilům (Hiberix®).

Léčba

Léčba byla u všech nemocných zahájena podáváním inhibitoru C5 složky komplementu eculizumabem (Soliris®) v dávce 600 mg i. v. infuzí 1x týdně po 4 týdny a poté byl nemocný převeden na dlouhodobou udržovací léčbu v dávce 900 mg i. v. 1x za 2 týdny. Léčebná odpověď byla hodnocena podle kritérií stanovených Risitane et al. (5), jež jsou uvedena na obrázku 1. Nemocní s léčebnou odpovědí s hodnotami Hb ≥ 100 g/l trvajících po dobu nejméně 3 měsíců mohli být převedeni na depotní formu přípravku (ravulizumab – Ultomiris®) v dávce 3300 mg i. v. 1x za 8 týdnů. Při nedostatečném efektu léčby po 6 měsících definovaném trvalou hodnotou Hb < 100 g/l a známkami extravaskulární hemolýzy (počet retikulocytů (RTC) > 150 × 10⁹/l + hodnota laktát dehydrogenázy (LDH) < 2,5 × N) byli nemocní po vyloučení rozvoje myelodysplastického syndromu (MDS) či selhání kostní dřeně převedeni na inhibitor C3 složky komplementu – pegcetacoplan (Aspaveli®) v dávce 1 080 mg s. c. 2x týdně. Všem nemocným byla podávána trvale antikoagulační profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo Warfarinem®.

Výsledky

Odpověď na iniciační léčbu inhibitory komplementu byla přítomna u 13 z 21 nemocných (61,6 %), u 5 nemocných bylo dosaženo kompletní remise, 2x byla přítomna velká odpověď a 5x dobrá odpověď. Osm nemocných nedosáhlo požadované léčebné odpovědi, u 2 nemocných bylo dosaženo částečné odpovědi, ve 4 případech byla přítomna malá odpověď a u 2 nemocných nebyla pozorována žádná odpověď (Tab. 2). U obou těchto nemocných došlo k rozvoji MDS. Šest nemocných s částečnou či malou odpovědí na inhibitory C5 složky komplementu a se známkami extravaskulární hemolýzy (průměrný počet RTC 0,284 × 10⁹/l, průměrná hodnota bilirubinu 35,5 µg/l) bylo převedeno na léčbu inhibitory C3 složky komplementu (Aspaveli®). Efekt podávání inhibitoru C3 složky byl hodnocen po dalších 6 měsících léčby a léčebná odpověď byla přítomna u všech nemocných (100 % – 3x kompletní remise, 2x velká odpověď, 1x dobrá odpověď) (Tab. 2). Celkem odpovědělo na léčbu inhibitory C5 a C3 složky komplementu 85,1 % nemocných.

Tab. 1. Indikační kritéria pro zahájení léčby inhibitory komplementu u našich nemocných s PNH

■ hemolytická forma PNH – recidivující hemolýza + Hb < 100 g/l	21 nemocných
■ transfuzní dependence	18 nemocných
■ trombotické komplikace	12 nemocných
■ chronická renální insuficience	4 nemocní

Obr. 1. Kritéria hodnocení léčebné odpovědi na podávání inhibitorů komplementu

	Odpověď	Transfuze RBC	Hb (g/l)	LD	RTC ($\times 10^9/l$)
CR	kompletní	0	≥ 120	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$	≤ 150
V	velká	0	≥ 120	$> 1,5 \text{ ULN}$	≤ 150 či > 150
D	dobrá	0	≥ 100 a < 120	$\leq$ či $> 1,5 \times \text{ULN}$	≤ 150 či > 150
Č	částečná	$\leq 2 \text{ TU/6 měs.}$	≥ 80 a < 100	$\leq$ či $> 1,5 \times \text{ULN}$	≤ 150 či > 150
M	malá	$\leq 2 \text{ TU/6 měs.}$ $3-6 \text{ TU/6 měs.}$ $\downarrow \geq 50\%$	< 80 < 100 < 100	$\leq$ či $> 1,5 \times \text{ULN}$	≤ 150 či > 150
Ž	žádná	$> 6 \text{ TU/6 měs.}$	< 100	$\leq$ či $> 1,5 \times \text{ULN}$	≤ 150 či > 150

Hb – hemoglobin; RTC – počet retikulocytů; LD – laktát dehydrogenáza (Risitano, 2015)

Dostatečný efekt léčby:

odpověď: kompletní (CR), velká (V), dobrá (D)

Nedostatečný efekt léčby:

odpověď: částečná (Č), malá (M), žádná (Ž)

ULN – horní limit normy
1,5 $\times$ ULN pro LD : 5,70 $\mu\text{kat/l}$

Hodnoty sledovaných parametrů před léčbou a po léčbě inhibitory C5 složky a C3 složky komplementu jsou shrnuty na obrázku 2. Po léčbě inhibitory C5 složky došlo k signifikantnímu poklesu hodnot LDH jako ukazatele stupně intravaskulární hemolýzy u všech nemocných ($p = 0,002$ pro nemocné odpovídající na léčbu a $p = 0,01$ pro nemocné s nedostatečnou odpovědí). U nemocných s odpovědí na léčbu byl přítomen vysoce signifikantní vzestup hladiny Hb ($p = 0,0001$). Po 6 měsících podávání inhibitorů C3 složky pacientům neodpovídajícím na léčbu inhibitory C5 složky došlo u této skupiny rovněž k signifikantnímu vzestupu hladiny Hb ($p = 0,004$) a k poklesu počtu retikulocytů jako parametru extravaskulární složky hemolýzy ($p = 0,01$). Hodnota bilirubinu v séru klesla v průměru z 35,5 $\mu\text{g/l}$ na 14,6 $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,04$). Vedlejší účinky podávání inhibitorů komplementu byly velmi mírné, u 2 nemocných byla přítomna kožní urtika během první či druhé infuze léků, která s pokračujícím podáváním vymizela. Během léčby došlo celkem k 11 epizodám tzv. průlomové hemolýzy dané akutním excesivním nárůstem komplementu u 6 nemocných (19 %). Nárůst hladiny komplementu byl ve všech případech zapříčiněn akutní infekcí (zejména dýchacích cest), u 1 nemocného došlo i přes provedenou vakcinaci ke vzniku meningokokové sepsy. Léčba průlomové hemolýzy spočívala v akutním podání další dávky inhibitoru mimo léčebné schéma, podání transfuze erytrocytů, zintenzivnění antikoagulační profylaxe a dostatečné hydrataci nemocného. U všech nemocných došlo k úpravě stavu. Po zahájení léčby inhibitory komplementu nebyl u žádného z našich nemocných pozorován vznik trombózy. U všech nemocných došlo ke zlepšení klinického stavu a kvality života a u 17 nemocných byl možný návrat do normálního pracovního zařazení. K 1. 7. 2024 přežívá 20 z 21 nemocných, průměrná délka přežití činí 80,5 měsíce (6,6 roku), déle než 5 let přežívá 12 nemocných (57,1 %), déle než 10 let žije 6 nemocných (28,6 %). Zemřela 1 nemocná (po 12 letech léčby) na srdeční selhání. Pravděpodobnost přežití 10 a 15 let činí 100 % resp. 79 % (Obr. 3).

Diskuze

Komplement je tvořen asi 30 sérovými a membránovými glykoproteiny a je součástí nespecifické humorální imunitní odpovědi. Složky komplementu se kaskádovitě aktivují, a tím spouštějí imunitní reakci. Hlavní složku představuje 9 sérových proteinů C1–C9, dále faktory (B,

Tab. 2. Léčebná odpověď na podání inhibitorů C5 a C3 složky komplementu

A. Léčba inhibitory C5 složky komplementu		
Léčebná odpověď	Počet nemocných	%
Kompletní remise	5	61,6
Velká	3	
Dobrá	5	
Částečná	2	38,4
Malá	4	
Žádná	2	

B. Léčba inhibitory C3 složky komplementu		
Léčebná odpověď	Počet nemocných	%
Kompletní remise	3	100
Velká	2	
Dobrá	1	
Částečná	0	0
Malá	0	
Žádná	0	

D, P), inhibitory a inaktivátory (H, L, I). Různé podněty spouští kaskádovou aktivaci jednotlivých složek. Ústřední složkou je C3 (fragment C3b se kovalentně váže na mikrobiální povrch). Meziprodukty této kaskádové reakce mají výrazné biologické funkce, jako jsou opsonizace a chemotaxe. Terminálním produktem kaskády je komplex proteinů C5b, C6, C7, C8, C9 nazývaný MAC (membránu atakující komplex). Ten perforuje cytoplazmatické membrány některých buněk, bakterií či virů a působí jejich lýzu (6). Rozeznáváme 3 způsoby aktivace komplementu: klasickou, alternativní a lektinovou cestu. Komplementová kaskáda je přísně kontrolována za účelem obrany proti nežádoucí aktivaci. Systém inhibice komplementu tvoří sérové proteázy, plazmatické proteiny a proteiny vázící se na buněčnou membránu (7).

CD55 protein působí jako inhibitor amplifikačních konvertáz komplementu (C4b2b, C3bBb), čímž blokuje následky již proběhlé aktivace C3 složky a tlumí aktivaci C5 složky C3b složkou, CD59 protein inhibuje C5b indukovanou tvorbu terminálního lytického komplexu komplementu (C5b, C6, C7, C8, C9) (8). Oba proteiny jsou vázány k buněčné membráně pomocí kotvy vytvořené glykosyl fosfatidyl inositolem (GPI). Tvorba GPI je kódována PIGA (Phosphatidyl inositol glycan class A) genem lokalizovaným na X chromozomu. Získané mutace PIGA genu vedou k deficitu

Obr. 2. Výsledky léčby inhibitory komplementu**A. Podávání inhibitorů C5 složky komplementu – 18 nemocných**

	Hb (g/l)	p	RTC ($\times 10^9/l$)	p	LD ($\mu\text{kat/l}$)	p	DD ($\mu\text{g/l}$)	p
Před léčbou	92,5		0,215		25,4		995,2	
6 měsíců léčby:								
dostatečný efekt	122,5	0,0001	0,181	NS	4,7	0,002	102,5	0,03
nedostatečný efekt	84,3	NS	0,191	NS	4,8	0,01	106,0	0,03

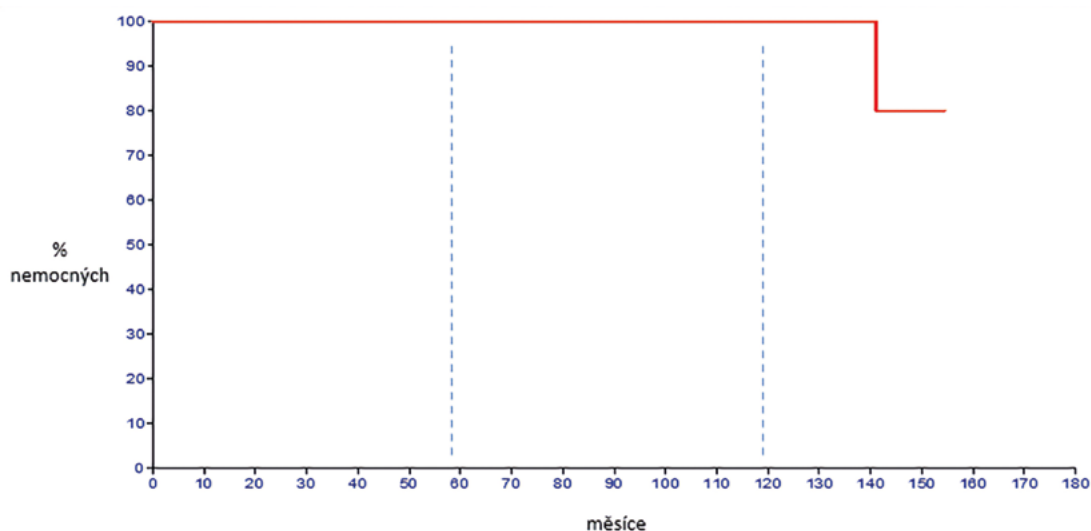
Podávání C5 inhibitorů: signifikantní pokles hodnot LD u všech nemocných (ovlivnění intravaskulární hemolýzy), signifikantní vzestup hodnot Hb u nemocných s efektivní léčbou)

B. Podávání inhibitorů C3 složky komplementu – 6 nemocných

	Hb (g/l)	p	RTC ($\times 10^9/l$)	p	LD ($\mu\text{kat/l}$)	p	DD ($\mu\text{g/l}$)	p
Před léčbou	92,7		0,284		4,4		72,3	
6 měsíců léčby	118,4	0,004	0,130	0,01	3,7	NS	70,6	NS

Podávání C3 inhibitorů: signifikantní pokles počtu RTC (ovlivnění extravaskulární hemolýzy), signifikantní vzestup hodnot Hb

Hb – hemoglobin; RTC – počet retikulocytů; LD – laktát dehydrogenáza; DD – D dimery

Obr. 3. Pravděpodobnost přežití nemocných

CD55 a CD59 na povrchu buněčné membrány v důsledku chybějící vazby zprostředkované GPI (9). Důsledkem deficitu je nekontrolovaná aktivace komplementu s tvorbou MAC. Klonální proliferace buněk s deficitem CD55 a CD59 je podkladem PNH (10). Klinickými projevy PNH jsou intravaskulární hemolýza, trombóza a selhání kostní dřeně. Intravaskulární hemolýza vzniká v důsledku lytického účinku MAC vážícího se na povrch erytrocytů. Důsledkem hemolýzy je hemoglobinurie. Podkladem vzniku trombotických komplikací je jednak konsumpce NO hemem s inhibicí jeho vazorelaxační funkce spolu s tvorbou volných hydroxylových radikálů (ROS), sekrecí cytokinů a adhezivních molekul, což vede k poškození cévního endotelu. Hem současně indukuje aktivaci trombocytů s deficitem inhibitorů komplementu, dochází k jejich agregaci a adhezii k endotelu a k aktivaci vnitřní cesty koagulace (11). Mechanismus vzniku a rozvoje selhání kostní dřeně není zcela objasněn, je pravděpodobné, že na jeho vzniku se podílejí mutace favorizující proliferaci patologického klonu (12). Hemolýza a selhání kostní dřeně jsou do různé míry přítomny u všech nemocných s PNH.

Až do počátku 21. století se v léčbě PNH uplatňovala zejména substituce transfuzemi spolu s prevencí trombotických komplikací

a podáváním kortikosteroidů. Nemocní s hypoplastickou formou PNH s převládajícím selháváním kostní dřeně byli léčeni kombinovanou imunosupresí nebo od osmdesátých let transplantací krvetvorných buněk (13). V roce 2006 publikovali Hillmen et al. (14) první výsledky léčby PNH inhibitory komplementu, nemocným byl podán eculizumab – monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, léčba eculizumabem vedla u 49 % nemocných ke stabilizaci hodnot Hb a transfuzní nezávislosti, efekt na stupeň intravaskulární hemolýzy daný normalizací hodnot LDH byl přítomen u 85,8 % nemocných. Efektivitu eculizumabu v léčbě PNH pak prokázala celá řada studií, multicentrická studie z roku 2008 popsala transfuzní nezávislost u 51 % a normalizaci hodnot LDH u 87 % nemocných (15), prolongovaná léčba eculizumabem vedla k dlouhodobé nezávislosti na transfuzích u 61 % nemocných (4). Ravulizumab je monoklonální protilátka proti C5 složce s prolongovanou aktivitou díky redukcí degradace protilátky v lysozomech. Efektivita ravulizumabu je srovnatelná s efektem eculizumabu (16) a lék lze podávat jen 1x za 8 týdnů. Nicméně 25–35 % nemocných s PNH nedosáhne při léčbě inhibitory C5 složky komplementu vzestupu Hb > 100 g/l a mohou zůstat závislí na transfuzích

(4, 17). To potvrzují i výsledky naší léčby, kdy na léčbu inhibitory C5 složky odpovědělo nedostatečně 38 % nemocných. Pokud vyloučíme jako příčinu selhávání léčby rozvoj selhání kostní dřeně či MDS, které pozorujeme u 3–7 % nemocných (14, 18), je příčinou většinou nárůst extravaskulární složky hemolýzy, jež je dána nahromaděním C3b složky komplementu na povrchu erytrocytů při nedostatečné tvorbě C3 konvertáz s následným zánikem krvinek ve slezině (17). Pro přítomnost extravaskulární hemolýzy svědčí přetrvávání zvýšené hladiny retikulocytů i při normalizaci LDH. To je v souladu s našimi nálezy, kdy u všech nemocných došlo po léčbě eculizumabem či ravulizumabem k signifikantnímu poklesu hodnot LDH, ale u nemocných, kteří neodpověděli na léčbu a neprogredovali směrem k MDS, nebyl rozdíl v počtu RTC významný ($0,215$ vs. $0,284 \times 10^9/l$).

Pegcetacoplan je přímým inhibitorem C3 složky komplementu. V randomizované komparativní studii s podáváním eculizumabu byl pozorován statisticky významný rozdíl ve vzestupu hodnot Hb a snížení počtu transfuzí ve prospěch pegcetacoplanu (19) a signifikantní pokles v počtu RTC u nemocných léčených pegcetacoplanem. Současně byl pozorován u skupiny nemocných převedených z podávání eculizumabu na pegcetacoplan signifikantní vzestup hodnot Hb (průměrný vzestup $22,3$ g/l a průměrná hodnota po léčbě $115,8$ g/l), pokles počtu podaných transfuzí a pokles počtu RTC (průměr po léčbě $107 \times 10^9/l$) (20), 85% nemocných dosáhlo transfuzní nezávislosti (19). V souladu s těmito nálezy byl u všech našich nemocných převedených na pegcetacoplan pozorován vzestup Hb nad 100 g/l (v průměru $118,4$ g/l) a pokles počtu RTC pod $150 \times 10^9/l$ (v průměru $130 \times 10^9/l$).

Podávání inhibitorů komplementu vedlo v důsledku blokády intravaskulární hemolýzy k vysoce významnému poklesu incidence trombotických komplikací (27 % před léčbou vs. 3–4,5 % při léčbě eculizumabem) (4, 18) a 0 % ve studii léčby pegcetacoplanem (19). V naší studii mělo v anamnéze trombotickou komplikaci 57 % nemocných a během léčby nebyla dosud pozorována žádná nová trombóza. Všichni nemocní dostávali antikoagulační profylaxi, ve které je pokračováno i při dosažení odpovědi, názory na chronickou antikoagulaci u těchto nemocných ale nejsou jednotné (21).

Nemocní s PNH léčení inhibitory komplementu mohou v případě masivní aktivity komplementu (infekce, chirurgický zákrok, stres, vakcinace atd.) aktivovat C3b složku komplementu na povrchu buněk spojenou

s jeho významnou aktivací. Výsledkem může být změna konformace C5, která poškozuje inhibiční sterickou konformaci navozenou eculizumabem a navozuje tak náhlou masivní intravaskulární hemolýzu. Masivní aktivace komplementu může vést k průlomové hemolýze i u inhibitorů C3 složky díky nedostatečné blokádě C3b při nadbytku aktivátorů komplementu (22). Průlomová hemolýza byla popsána u 11–27 % nemocných léčených eculizumabem (19, 23) a u 10 % nemocných léčených pegcetacoplanem (20). U našich nemocných se průlomová hemolýza vyskytla u 19 % nemocných v souvislosti s akutní infekcí a vždy odezněla po komplexní léčbě spojené se zintenzivněním dávky inhibitoru.

Léčba inhibitory komplementu přinesla zásadní ovlivnění délky života nemocných. Dlouhodobá retrospektivní analýza nemocných z britského registru (1,18) prokázala pětileté přežití u 95,5 % nemocných s PNH léčených inhibitory C5 složky komplementu oproti 66,8 % nemocným s PNH neléčených inhibitory, 10 let přežívá 88 % nemocných (96,5 % těch, kteří odpověděli na léčbu), 19 let žije 77 % nemocných (18). Analýza našich výsledků ukazuje, že prakticky všichni nemocní s PNH léčení inhibitory komplementu mohou žít déle než 10 let.

Závěr

Podávání inhibitorů komplementu představuje zásadní obrat v léčebném přístupu k nemocným s PNH. Léčba vede k signifikantnímu zvýšení hodnot Hb spolu s redukcí či úplným vymizením transfuzní závislosti, vymizením hemoglobinurie a zásadním snížením výskytu trombotických komplikací. Vedlejší účinky jsou mírné, komplikací může být výskyt tzv. průlomové hemolýzy dané excesivní aktivací komplementu, jež bývá zvládnuta zintenzivněním podávání inhibitorů. U malého procenta nemocných může dojít k rozvoji selhání kostní dřeně či klonální progresi (18). Transplantace krevetvorných buněk zůstává i nadále jediným kurativním přístupem k nemocným s PNH (24, 25), nicméně retrospektivní analýzy dlouhodobé léčby inhibitory komplementu ukazují, že 90 % nemocných může při této léčbě přežívat více než 10 let (18). Nevýhodu léčby inhibitory komplementu představuje nutnost jejich trvalého podávání, léky tlumí pouze důsledky deficitu inhibitorů komplementu, nikoli tvorbu patologického klonu a jejich vysazení je spojeno s vysokým rizikem vzplanutí těžké a často fatální hemolýzy (15). Problémem je i velmi vysoká cena těchto přípravků.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmu:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** Autoři děkují všem spolupracovníkům z lůžkového oddělení, ambulance a laboratorního úseku ÚHK. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Richards S.J, Painter D, Dickinson A.J et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004–2018. *Eur J Haematol.* 2021;107 (2):211–218.
- Brodsky RA, Mukhina GL, Li S et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000;114 (3): 459–466.
- Parker C.J Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease'. *Br J Haematol.* 2002;117 (1):3–22.
- Kelly R.J, Hill A, Arnold L.M et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival *Blood* 2011;117(25): 6786–6792.
- Risitano A.M, Marotta S, Ricci P et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front. Immunol., Sec. Molecular Innate Immunity* 2019;10: article 1157.
- Nesargikar P.N, Spiller B, Chavez R The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol & Immunol.* 2012;2 (2): 103–11.
- Bajic G, Degn S.E, Thiel S, Andersen G.R Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO J.* 2015; 34 (22): 2735–2757.
- Ruiz-Argüelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmunity Rev* 2007; 6 (2): 155–161

9. Ware E, Rosse WF, Howard TA Mutations within the Piga gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1994; 83 (9): 2418–2422.
10. Parker C The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp. Hematol* 2007; 35 (4): 523–533
11. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121 (25):4985–4996
12. Schubert J, Röth A Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol* 2015; 94 (4): 464–473
13. Čermák J, Vítek A, Marínov I et al. Transplantace krvetvorných buněk u nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií. *Vnitř.Lék.* 2000;46 (6): 319–322
14. 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
15. 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
16. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN 1210) vs. eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients in PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133 (6) : 540–299.
17. Risitano AM, Notaro R, Marando L Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009; 113 (17):4094–4100
18. Kelly RJ, Holt M, Arnold LM et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2024; 143 (12): 1157–1166.
19. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384 (11):1028–37.
20. Griffin M, Kelly R, Brindel I et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024;99 (5): 816–823.
21. Griffin M, Munir T Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* 2017; 8 (3) 119–126.
22. Notaro R, Luzzatto L Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 2022;387 (2):160–6
23. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus S et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria *Haematologica* 2021; 106 (1): 230–237.
24. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012; 97 (11): 1666–1673.
25. Du Y, Han B Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Transpl Cellular Therapy*. 2021; 27 (3): 301–307.