

Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy

MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Alemtuzumab (Lemtrada®) je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě vysoce aktivní relabující-remitující roztroušené sklerózy (RR-RS), která vazbou na povrchový znak CD52 cirkulujících B a T lymfocytů způsobí jejich cytolýzu. Nově vzniklé repopulace lymfocytů následně vedou k vyvážení imunitního systému. V klinických studiích s aktivním komparátorem (IFN-beta-1a – Rebif 44) byla prokázána vyšší účinnost alemtuzumabu při hodnocení ročního výskytu relapsů, postupující invalidity, počtu nových nebo zvětšujících se lézí na magnetické rezonanci (MR) a narůstající mozkové atrofie. Údaje z prodloužených klinických studií potvrzují jeho dlouhodobý účinek. Výhodou alemtuzumabu je také způsob podávání – 5 infuzí během 5 dnů na začátku léčby, další 3 infuze za rok s předpokladem účinnosti tohoto léčebného schématu po následujících 5 let.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, alemtuzumab, monoklonální protilátka, účinnost, bezpečnostní profil.

Alemtuzumab in multiple sclerosis treatment

Alemtuzumab (Lemtrada®) is a humanized monoclonal antibody indicated for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Alemtuzumab causes cytolysis of circulating B and T lymphocytes by binding to their surface marker, CD52. The newly achieved repopulation of lymphocytes subsequently leads to a rebalancing of the immune system. In clinical trials with active comparator (IFN-beta-1a - Rebif 44) demonstrated alemtuzumab superior efficacy when evaluating the annualized relapse rate, progression of disability, the number of new or enlarging lesions on magnetic resonance imaging (MRI) and increasing brain atrophy. Data from clinical trial extensions confirm the long-term effect of alemtuzumab. Its advantage is the low frequency of administration - 5 infusions over 5 days at the start of treatment, and additional 3 infusions per year with the expected efficacy of the treatment scheme for the next 5 years.

Key words: multiple sclerosis, alemtuzumab, monoclonal antibody, efficacy, safety profile.

Neurol. praxi 2015; 16(4): 237–240

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), u kterého jsou od počátku souběžně s chronickým zánětem průkazné známky neurodegenerace. Zánět je způsoben průnikem a následným pomnožením aktivovaných T i B lymfocytů do CNS. Uvolňují se prozánětlivé cytokiny (IFN- γ , TNF- α a IL-17), následně je CNS infiltrován makrofágy a dochází k aktivaci mikroglie. Výsledkem je rozpad myelinu, glióza a současně ztráta axonů. Po aktivaci mikroglie dochází k uvolňování kyslíčnicku dusnatého a volných kyslíkových radikálů, které poškodí mitochondriální DNA. Recentní údaje naznačují mitochondriální poškození a následné energetické selhání jsou klíčovými faktory uplatňujícími se při rozvoji demyelinizace a neurodegenerace. Oba procesy jsou nastartovány již v samém začátku onemocnění. Od nových léků používaných v léčbě RS se očekává ovlivnění mechanismů, které podmiňují buněčnou smrt a neurodegeneraci. Tyto mechanismy zahrnují protizánětlivé působení, zvýšení ochrany před oxidativním stresem, poškozením mitochondrií a hypoxickým energetickým selháním (Haider et al., 2011; Haider, 2015). Při časném použití moderních terapeutických postupů lze celý proces významně zpomalit. Terapie je zahajována léky první linie již po prvním příznaku

onemocnění. Výsledky klinických studií potvrzují přibližně 30% účinnost těchto léků proti placebo. U pacientů s nedostatečným efektem léků první linie je nutno eskalovat léčbu užitím léků druhé linie. Změnu léčby je nutné provést co nejdříve – v době, kdy jsou ještě zachovány regenerační schopnosti mozku. V takovém případě lze použít buď perorálně podávaný fingolimod (Gilenya®) nebo dimethylfumarát (Tecfidera®) nebo intravenózně podávané monoklonální protilátky natalizumab (Tysabri®) nebo alemtuzumab (Lemtrada®). Perorální léky lze rovněž použít v případě, že injekční terapie léky první linie není tolerována. Úhrada léčby alemtuzumabem je v ČR stanovena od 1. 6. 2015 – je hrazena u pacientů s RR-RS, u kterých nedošlo navzdory léčbě léky 1. linie k poklesu počtu relapsů pod dvě ataky ročně nebo u pacientů s rychle se vyvíjející těžkou RR-RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadoliniem zvýrazněných lézí na MR mozku nebo významné zvýšení počtu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR (před 3–6 měsíci provedenou).

Mechanismus účinku alemtuzumabu

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka selektivně zaměřená proti povr-

chovému znaku CD52 (cluster of differentiation), glykoproteinu ze skupiny molekul hojně přítomných na povrchu T a B lymfocytů, monocytů, makrofágů a dendritických buněk. Po navázání alemtuzumabu na CD52 dochází k destrukci uvedených buněk za účasti cytotoxicity závislé na protilátkách, komplementu i NK buňkách. Po skončení léčebného cyklu alemtuzumabem se objeví prudký pokles zejména T a B lymfocytů. Repopulace vznikají zvolna, počet B lymfocytů se normalizuje většinou za rok po podání, T lymfocyty se obnovují pomaleji (obrázek 1). Nově vzniklé populace jsou z imunitního hlediska výhodnější, dochází k významnému potlačení mechanismů autoimunity v CNS. Objevuje se pokles prozánětlivých cytokinů, jakými jsou IFN- γ a IL-17 a zároveň stoupají protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-10. Efekt alemtuzumabu není jen protizánětlivý, ale je dán i efektem nově vzniklých T regulačních lymfocytů (T reg). Studiemi bylo zjištěno, že pokud jsou tyto lymfocyty stimulovány myelin bazickým proteinem, uvolňují neurotrofiny (např. brain-derived neurotrophic factor – BDNF), které podporují reparaci neuronů, prodlužují život oligodendrocytů a tím podporují remyelinizaci (Jones et al., 2010). Uvedené změny v imunitním systému jsou dlouhodobé a zajišťují efekt léčby i v době, kdy už není v séru alemtuzumab přítomen (Menge

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů ve studiích

	CAMMS 223	CARE – MS I	CARE – MS II
Počet pacientů	334	581	840
EDSS	≤ 3,0	≤ 3,0	≤ 5,0
Aktivita choroby	2 ataky/2 roky	?	1 ataka/1rok a MR Gd + léze
Trvání RS (roky)	≤ 3	≤ 5	≤ 10
Předcházející léčba	0	0	DMD ≥ 6 měsíců

Tabulka 2. Nežádoucí účinky pozorované u ≥ 5 % pacientů léčených alemtuzumabem v klinických studiích

	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až ≤ 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až ≤ 1/100)
Infekce	infekce HCD močové infekce	HSV1, orální kandidóza, vulvo- vaginální kandidóza, HZV, chřipka, mezotitida, gastroenteritida	HSV2, onychomykóza, zubní infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	lymfopenie, leukopenie	lymfadenopatie	imunitní trombocytopo- nická purpura, snížený Hb, snížený hematokrit
Endokrinní poruchy		hypotyreóza, hypertyreóza, Base- dowova choroba, autoimunitní tyreoiditida	
Psychiatrické poruchy		insomnie*, úzkost	deprese
Poruchy nervového systému	bolest hlavy*	závrat*, parestezie, dysgeuzie*, tremor	hyperestezie, smyslové poruchy
Poruchy oční		rozostřený vizus	konjunktivitida
Poruchy vestibulárního aparátu		vertigo	
Kardiální potíže		tachykardie*, palpitace*, bradykardie	
Krevní oběh	zrudnutí*	hypotenze*, hypertenze*	
Pojmy označené (*) souvisely s infuzní reakcí			
Klinické studie: CAMMS223, CARE – MS I, CARE – MS II			

et al., 2014). Alemtuzumab byl vyvinut v roce 1980 v Cambridge University v Ústavu patologie na léčbu B-buněčné chronické lymfocytární leukemie. Vzhledem k mechanismu jeho účinku byl lék testován v 90. letech minulého století na malé skupině pacientů s RS v sekundární progresi. Touto studií nebyla prokázána očekávaná účinnost alemtuzumabu na progredující postižení, ale došlo ke snížení počtu atak onemocnění (Brown et al., 2013). Proto byly další studie zaměřeny na pacienty v časných stádiích RR-RS.

Alemtuzumab byl testován nejprve ve studii fáze II (CAMMS223) a následně dvěma studiemi fáze III (CARE – MS I a CARE – MS II). Všechny tři studie byly provedeny s aktivním komparátorem (s. c. IFN-β 1a – Rebif 44 μg třikrát týdně). Charakteristiku souborů pacientů v uvedených studiích znázorňuje tabulka 1.

Do studie CAMMS 223 byli pacienti randomizováni buď do větve Rebif 44 nebo alemtuzumab, který byl podáván ve dvou rozdílných dávkách 12 mg nebo 24 mg po 5 dnů. Po 12 měsících následoval další již jen třídní cyklus. Tato studie byla pozastavena pro vznik autoimunitní trombocytopenie u 3 pacientů, 1 pacient

na tuto komplikaci zemřel. Studií bylo prokázáno, že alemtuzumab významněji a trvale redukoval disability (sustained reduction of disability – SRD) i roční počet relapsů ve srovnání s Rebifem 44. Průměrné skóre disability se zlepšilo o 0,39 ve skupině pacientů léčených alemtuzumabem a zhoršilo o 0,38 ve skupině léčených Rebifem 44. MR analýza prokázala zmenšení objemu mozku po 36 měsících léčby o 0,5 % u pacientů léčených alemtuzumabem a o 1,8 % u pacientů léčených Rebifem 44. Při hodnocení nežádoucích vedlejších účinků Rebifem 44 nebyl rozdíl mezi pacienty léčenými dávkou 12 mg nebo 24 mg. U pacientů léčených Rebifem 44 došlo ke snížení objemu T2 lézí o 13,3 % (Coles et al., 2008). Následovaly 2 studie fáze III (CARE – MS I a CARE – MS II), ve kterých byl podáván alemtuzumab v dávce 12 mg denně 5 dnů v prvním cyklu a za 12 měsíců 3 dny ve druhém cyklu. Aktivním komparátorem byl opět Rebif 44. Primárním cílem obou studií bylo sledování ročního výskytu relapsů a trvalé redukce disability (SRD). SRD byla definována snížením EDSS alespoň o 1 bod. Pomocí MR byl sledován vývoj mozkové atrofie a objem T2 lézí. Pacienti byli

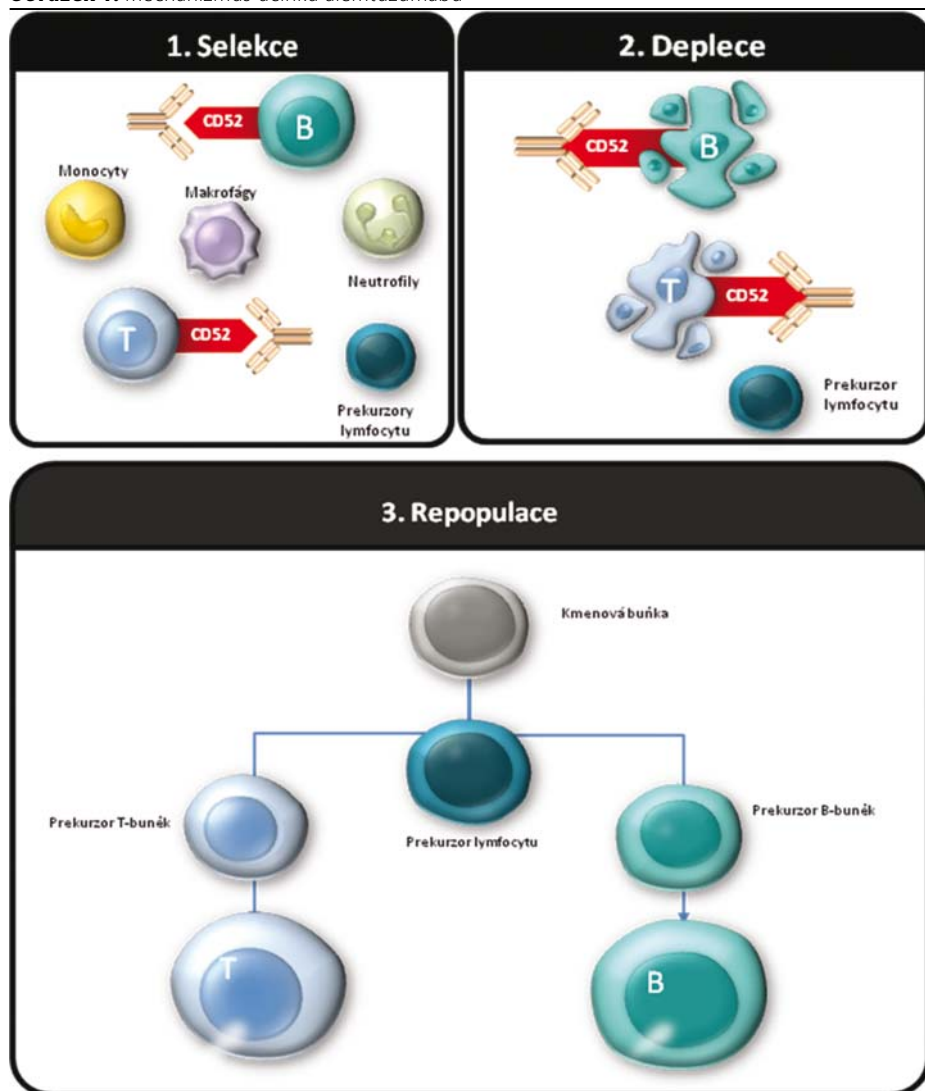
randomizováni na léčbu Rebif 44 3 × týdně, nebo alemtuzumab v prvním roce 5 dnů a 12 mg, ve druhém roce 3 dny a 12 mg. Pokud pacienti naplnili kritéria k dalšímu přeléčení (≥ 1 relaps a/ nebo ≥ 2 MR nové léze), byl další léčebný cyklus podán za 12 měsíců po předchozím.

Výsledky studií

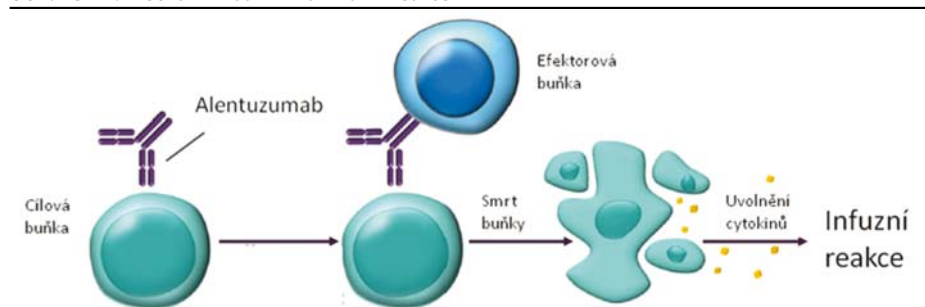
Ve studii CARE – MS I došlo k 55% redukci relapsů ve srovnání s Rebifem 44, ve studii CARE MS – II bylo toto snížení 49%. Ve studii CARE – MS II bylo významné snížení rizika disability o 42 % ve srovnání se skupinou pacientů léčených Rebifem 44. Všichni pacienti obou studií jsou i nadále sledováni v dlouhodobé extenzi. 73 % pacientů bylo stabilizováno a nepotřebovalo ve 3. a 4. roce po posledním léčebném cyklu další přeléčení. Výsledky MR prokazují významné zpomalení nárůstu mozkové atrofie zejména v roce 3 a 4 (Hartung et al., 2015)

Bezpečnost a tolerance léčby

Nejčastějším nežádoucím vedlejším účinkem léčby byla infuzní reakce, která se v určité míře vyskytovala u 90 % pacientů léčených alemtuzumabem. Většinou se tato reakce projevila již během podání infuze a v následujících 24 hodinách. Nejčastějšími příznaky byly bolest hlavy, exantém, zimnice, teplota, pruritus, dušnost a nespecifický tlak na hrudi. Infuzní reakce byly nejčastější během prvního cyklu léčby a jejich výskyt během dalších cyklů klesal. Díky podávané premedikaci byly infuzní reakce většinou jen mírně vyjádřeny a vedly někdy ke zpomalení, výjimečně k přerušení infuze (3 %). Mechanismus vzniku infuzní reakce znázorňuje obrázek 2 (Mayer et al., 2014). Všechny pozorované nežádoucí účinky alemtuzumabu, které se vyskytly v průběhu klinických studií shrnuje tabulka 2. Mírné až středně těžké infekce se vyskytovaly častěji ve skupině pacientů léčených alemtuzumabem – časté byly herpetické infekce (16 % alemtuzumab vs. 3 % Rebif 44). Výskyt hepretických infekcí byl významně redukován v klinickém hodnocení fáze III zavedením preventivního podávání acycloviru – během a 4 týdny po skončení léčebného cyklu. Nebylo popsáno úmrtí pro výskyt oportunní infekce. V endemických oblastech byl popsán výskyt tuberkulózy v 0,3 %, proto se před zahájením léčby doporučuje vyloučit její aktivní i latentní formu. Byl popsán jeden případ listeriové meningitidy, která ustoupila po zaléčení antibiotiky a pacient absolvoval další cyklus alemtuzumabu již bez komplikací (Hartung et al., 2015).

Obrázek 1. Mechanismus účinku alemtuzumabu

Volně dle: Hu Y et al. Immunology 2009; 128: 260–270; 2. Turner MJ, et al. J Neuroimmunol 2013; 261: 29–36; Cox AL, et al. Eur J Immunol 2005; 35: 3332–3342; 4. Hartung HP, et al.ECTRIMS 2012, Poster P935.

Obrázek 2. Mechanismus vzniku infuzní reakce

Volně dle: Breslin S. Clin J Oncol Nurs 2007; 11(1 suppl): 37–42; 2. Maggi, et al. Expert Rev Clin Immunol 2011; 7: 55–63.

Autoimunita, malignity

Sekundárně navozené autoimunity byly způsobené změnou imunitního „pozadí“ při vzniku repopulací. Objevovaly se nejdříve za 6 měsíců po podání prvního cyklu, častěji ve 3. a ve 4. roce. Nejčastěji se objevovaly autoimunitní tyreopatie (36 %), autoimunitní trombocy-

topenie (1–3 %) a velmi vzácně (0,2 %) autoimunitní glomerulonefritidy způsobené vznikem protilátek proti bazální membráně glomerulů. U všech léčených pacientů ve studiích (n = 1486) se vyskytlo několik malignit: 6 × karcinom thyroidey, 6 × bazaliom, 5 × karcinom prsu a 4 × maligní melanom.

Těhotenství a fertilita

Dosud nebyly provedeny kontrolované studie ve vztahu alemtuzumabu a gravidity. Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátka alemtuzumab prochází placentou, je ženám v období fertility doporučováno užívat antikoncepci v době podávání infuzí a 4 měsíce po jejím skončení. Na druhé straně při stabilizaci onemocnění po podání léčebných cyklů je možné početí již za 4 měsíce po poslední infuzi. Pokud je gravidita takto plánována, nehrozí opětovné vzplanutí onemocnění z přerušení léčby, které můžeme pozorovat u jinak vysoce účinných léků 2. linie, jejichž podávání je nutné v době gravidity přerušit. Alemtuzumab neovlivňuje životnost a pohyblivost spermií (Margolin et al., 2013).

Způsob podání, příprava pacienta

Doporučená dávka alemtuzumabu je 12 mg denně v i. v. infuzi ve dvou léčebných cyklech. Během prvního cyklu se podává denně po dobu 5 dnů, druhý cyklus, ve kterém se alemtuzumab podává po 3 dny, následuje za 12 měsíců. Léčebné cykly lze podávat ambulantně. Před zahájením je třeba vyšetřit krevní obraz včetně diferenciálního počtu, hladinu hormonů štítné žlázy včetně TSH, hodnotu sérového kreatininu, urey, močový sediment, panel protilátek proti hepatitidám. Dále je vhodné vyšetřit protilátky proti HIV a provést tuberkulinový test.

Zvládání rizik

Bezprostředně před podáním každé infuze je vhodná premedikace pro snížení rizika vzniku infuzní reakce. Ve studiích byl podáván metylprednisolon i. v. jen první tři dny v dávce 1 000 mg. Klinická praxe ukazuje na lepší výsledky podáním kortikosteroidů bezprostředně před každou infuzí léčebného cyklu v dávce 500 mg i. v., dále je vhodné podat antihistaminikum a antipyretikum. Od prvního dne po následujících 28 dnů je preventivně podáván acyclovir 200 mg 2 × denně. Vzhledem k pozorovanému zvýšenému výskytu autoimunitních chorob byl vytvořen monitorovací program měsíčních kontrol krevních parametrů po dobu 4 let od poslední infuze alemtuzumabu. Každý měsíc je pak kontrolován krevní obraz a diferenciální počet, sérový kreatinin, moč a každé 3 měsíce se kontroluje hodnota TSH.

Závěr

Alemtuzumab je vysoce účinný lék, který zejména svým silným a dlouho přetrvávajícím protizánětlivým mechanismem může navodit dlouhodobou nejen klinickou ale i MR stabilizaci.

Je velmi žádoucí včas rozpoznat pacienta s vysokou aktivitou onemocnění, u kterého neměla efekt předchozí terapie léky první linie. Nejlépe je zahájit léčbu co nejdříve od samotného vzniku onemocnění. Tedy v době, kdy nemocný ještě neztratil rezervy a je možné ho uvést do plné remise onemocnění účinným potlačením zánětu. Tato léčba by měla být rovněž zvážena u žen s vysokou aktivitou onemocnění, které plánují graviditu. Současně je zapotřebí mít na paměti rizika, která léčba alemtuzumabem přináší, podrobně o nich pacienta informovat a zajistit tak jeho potřebnou compliance.

Literatura

1. Brown JW, Coles AJ. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 131–138.
2. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selman KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1786–1801.
3. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selman KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380(9856): 1819–28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122652.
4. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:725370. doi: 10.1155/2015/725370. Epub 2015 May 27. Review. PubMed PMID: 26106458; PubMed Central PMCID: PMC4461760.
5. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witzum JL, Lassmann H. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2011 134(Pt 7): 1914–1924.
6. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21(1): 22.
7. Margolin D, Rizzo M, Smith G, Arnold D, Coles A, Hartung H, et al. (2013) Alemtuzumab treatment has no adverse impact on sperm quality, quantity, or motility: A CARE-MS sub-study. Presented at 21st World Congress of Neurology, September, Vienna, Austria.
8. Havrdová E, Piňha J. Národní sada klinických standardů. 31. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené skle-

rózy a neuromyelitis optica. Březen 2012. <http://www.czech-neuro.cz/data/q/O/V/0031-rs-odborna.pdf>.

9. Jones JL, Anderson JM, Phuah CL, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain.* 2010; 133 Pt 8: 2232–2247.
10. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology.* 2014; 83(1): 87–97.
11. Mayer L, Casady L, Clayton G, et al. Alemtuzumab infusion-associated reactions and management in multiple sclerosis. *J Infus. Nurs.* 2014; 37: 250–258.

Článek doručen redakci: 16. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2015

MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
eva.meluzinova@fnmotol.cz

