

tuberkulózou, HIV či závažným onemocněním jater a ledvin.

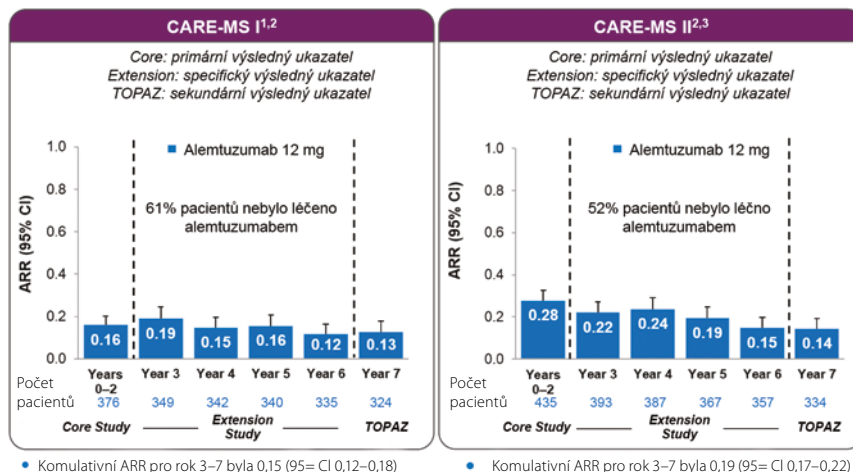
Alemtuzumab

Alemtuzumab (LEMTRADA®) je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která je specifická pro povrchový glykoprotein CD52. Je exprimován na T-lymfocytech (CD3), B-lymfocytech (CD19), v menší míře také na makrofázích, monocytech a eozinofilních granulocytech. Expres tohoto povrchového znaku není vyjádřena na hematopoetických prekurzorových buňkách kostní dřeně, čímž je umožněna rekonstituce lymfocytů po terapii alemtuzumabem (15). Po navázání na buněčný povrch T-lymfocytů a B-lymfocytů dochází k jejich cytolyze, která je spojena s cytokinovou reakcí, chřipkovými příznaky, vyrážkou a změnami krevního tlaku (16). Cirkulující lymfocyty jsou více postiženy než lymfocyty v lymfatických uzlinách, slezině a kostní dřeni. Jedná se o selektivní, dlouhodobě trvající imunoablaci (16).

Po podání protilátky dochází k rychlému, dlouhodobému snížení počtu monocytů a B-lymfocytů, trvající asi tři měsíce, úbytku T-lymfocytů trvající až 61 měsíců a ke snížení prozánětlivých cytokinů. Nejdříve dochází k rekonstituci B-lymfocytů, poté T-lymfocytů. Převažují T-regulační CD4+ buňky (Treg) a bylo zjištěno také zvýšení T-paměťových buněk (16). Ve studii s revmatoidní artritidou byly prokázány změny složení imunitních buněk až 20 let po posledním podání alemtuzumabu (17).

Alemtuzumab byl původně schválen v léčbě chronické lymfatické leukemie, jiných autoimunitních chorob a u orgánových transplantací. První klinické studie s alemtuzumabem u RS byly provedeny v devadesátých letech minulého století. Prokázaly snížení incidence aktivních lézí na MR mozku ve skupině sedmi pacientů (18). Poté byly provedeny tři klinické studie porovnávající účinnost alemtuzumabu s aktivním komparátorem interferonem beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně. 36měsíční studie fáze II (CAMMS23), do které bylo zařazeno 334 nemocných s RR RS a dvě dvouleté studie fáze III (CARE-MS I a II) u RR RS (19, 20, 21). Do studií CAMMS23 a CARE-MS I byli zařazeni naivní pacienti, ve studii CARE-MS II byli naopak sledováni nemocní, u kterých nebyla předchozí léčba DMD účinná a prodělali alespoň jednu ataku. Z výsledků studie CAMMS23 vyplynulo 74% snížení (annualized relapse rate, ARR) u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s interfero-

Obř. 1. Roční počet relapsů po dobu 7 let u pacientů, kteří užívali alemtuzumab v dávce 12 mg – studie CARE-MS Core Studies



CI=confidence interval

1. Coles AJ et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

ARR – roční četnost relapsů, annualized relapse rate; CI – interval spolehlivosti, confidence interval

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

nem, snížení nárůstu invalidity o 9 % vs. 26 % ($p < 0,001$), signifikantní snížení počtu T2 lézí, které přetrvávalo 24 měsíců ($p < 0,005$), a signifikantní snížení mozkové atrofie (19). Do studie CARE-MS I bylo zařazeno 376 nemocných, do CARE-MS II pak 435 nemocných (20, 21). Primárními cílovými ukazateli studií bylo snížení ARR a setrvalého nárůstu invalidity (sustained accumulation of disability, SAD). Byl hodnocen vliv na stupeň invalidity měřený Expanded Disability Status Scale (EDSS) a sledován počet nových nebo zvětšených T2 hyperintenzních lézí na MR mozku, množství lézí sytících se gadoliniem a stupeň mozkové atrofie.

Ve studii CARE-MS I došlo ke snížení ARR o 55 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 8 % léčených alemtuzumabem vs. 11 % pacientů léčených interferonem ($p = 0,22$). Ve studii CARE-MS II došlo ke snížení ARR o 49 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 13 % léčených alemtuzumabem vs. 20 % léčených interferonem ($p = 0,008$). Pokud se týká radiologických parametrů, ve studii CARE-MS I došlo ve 24. měsíci u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení podílu nemocných s novými nebo zvětšujícími se T2 hyperintenzními a gadolinium vychytávajícími lézemi i ke zpomalení progresu mozkové atrofie asi o 40 % (20). Ve studii CARE-MS II bylo dosaženo obdobných výsledků (21).

Pokračující pětileté studie CARE-MS I a CARE-MS II potvrzují velmi vysokou účinnost alemtuzumabu. Většina pacientů splňovala NEDA v letech 3, 4 a 5 (61,7 %, 60,2 % a 62,4 %), přetrvával nízký

ARR ve 3. až 5. roce (0,19; 0,14; 0,15), u 80 % pacientů nedošlo v uvedeném pětiletém období k trvalému nárůstu invalidity a u 68,5 % nebylo potřeba podat další puls léčby. V sedmileté otevřené fázi klinických studií CARE-MS I, do které bylo zařazeno 321 pacientů, i CARE-MS II, do které bylo zařazeno 336 nemocných, byla také potvrzena významná účinnost terapie (obr. 1). U 61 %, resp. 52 % pacientů nebylo potřeba podat další pulsy léčby (22).

Závěrem lze říci, že výsledky III. fáze i otevřené fáze obou klinických studií srovnávajících účinek interferonu beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně a alemtuzumabu u pacientů s RR RS prokazují vyšší účinnost alemtuzumabu. Došlo k signifikantnímu snížení frekvence ARR, počtu nových a sytících se lézí na MR mozku a snížení progresu atrofie. U většiny nemocných nedošlo k trvalému nárůstu invalidity ve srovnání s interferonem beta-1a.

Nežádoucí účinky léčby

Léčba alemtuzumabem je bohužel spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, infekce a získaná autoimunitní onemocnění (acquired autoimmune disease, AID) (19, 20, 21) (Tab. 3, 4).

Infuzní reakce

Alemtuzumab se podává intravenózní infuzí v dávce 12 mg/den pět po sobě následujících dní a po 12 měsících v dalším třídním cyklu. Po podání bylo pozorováno zvýšení tumor ne-