

### Imunitně navozené nefropatie – Goodpastureův syndrom

Byl popsán u 0,4 % pacientů (26). Dochází k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů, nejčastěji se objevily do 39 měsíců po posledním podání alemtuzumabu. V průběhu klinických studií se vyskytly čtyři případy poškození ledvin. U tří nemocných došlo k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů a u jednoho k membranózní nefropatii. Byly závažné, léčba plazmaferézou, steroidy či cyklofosfamidem byla úspěšná (19, 20, 21). Z tohoto důvodu je indikováno před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze provádět měření hladiny sérového kreatininu a mikroskopickou analýzu moči.

### Autoimunitní hepatitida a jaterní poškození

Byly hlášeny také případy jaterního poškození včetně zvýšení sérových aminotransferáz a autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů).

Vzácně se může vyskytnout také neutropenie, hemolytická anémie, agranulocytóza a pancytopenie (0,3 %) (19, 20, 21, 26).

### Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) a další závažné reakce

V postmarketingovém období byla u pacientů také hlášena HLH. Jedná se o život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. Je spojován s vysokou mírou mortality. Pokud není včas rozpoznán a léčen, je

spojován s vysokou mírou mortality. Byly hlášeny případy plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, ischemické i hemoragické cévní mozkové příhody, které se nejčastěji vyskytly do tří dnů po aplikaci alemtuzumabu, dále cervikocofalické či arteriální disekce. Reakce se mohou vyskytnout po jakékoliv dávce v průběhu léčby.

### Malignity

V klinických studiích bylo popsáno celkem 29 malignit. U šesti nemocných byl diagnostikován karcinom štítné žlázy ve stadiu 1, dále bazaliom u šesti pacientů, karcinom prsu u pěti pacientek a ve čtyřech případech maligní melanom (četnost méně než 1 %) (19, 20, 21). V postmarketingových studiích byla popsána monoklonální gamapatie, bazaliom a dysplazie děložního čípku. Riziko malignity po imunosupresivní léčbě přetrvává řadu let (23). Měl by být proveden screening nádorů děložního čípku před léčbou a následně v ročních intervalech.

Alemtuzumab prochází placentární bariérou, ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita. Z tohoto důvodu je pacientkám doporučována účinná antikoncepce v průběhu léčby a čtyři měsíce po jejím ukončení. Z uvedených studií vyplývá, že z celkového počtu 179 těhotenství se narodilo 104 dětí (66 %) a u novorozenců nebyly popsány žádné vrozené vady. Bylo zaznamenáno 36 (21 %) spontánních potratů, 16 (9 %) elektivních potratů a 1 (0,6 %) porod mrtvého dítěte. Procento spontánních potratů se neliší od normální populace (23).

Další léčebný cyklus by měl být nemocným podán pouze při zvýšené aktivitě one-

mocnění, která je definována přítomností nového relapsu, dvou nových lézí sytících se gadoliniem nebo dvou nových T2 lézí na MR mozku či míchy.

Podle posledních údajů ze studií CARE-MS I, CARE-MS II a TOPAZ nebylo v sedmiletém sledovaném období léčeno dalšími pulsy léčby 61 %, resp. 52 % nemocných (27, 28).

Pacienty je nutné dostatečně poučit o možných komplikacích léčby a klinických příznacích autoimunitních onemocnění.

Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv dne 18. 4. 2019 informaci, že bylo zahájeno evropské přehodnocení přínosů a rizik přípravku Lemtrada a jeho používání je v průběhu přehodnocení omezeno.

### Závěr

Alemtuzumab je vysoce účinná monoklonální protilátka, která má ve srovnání s interferonem beta-1a podstatně vyšší klinickou i radiologickou účinnost. Sedmiletá data ukazují významný pozitivní vliv na snížení četnosti relapsů a nárůstu invalidity. V současné době je léčba alemtuzumabem indikována u dospělých pacientů s vysoce aktivní RR RS. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků, zahrnujících zejména sekundární autoimunity, infekce, infuzní reakce či kardiovaskulární postižení je nutné nemocné po podání posledního léčebného cyklu pravidelně dlouhodobě sledovat.

*Práce byla vypracována s podporou:*

*MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

### LITERATURA

- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251: 12–19.
- Martin R, Bielekova B, Gran B, McFarland HF. Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 60: 361–373.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a posthoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 233–243.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264(12): 2351–2374.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419836571.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264 (12): 2351–2374.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
- Freedman MS, Bar-Or A, et al. Teriflunomide phase 2 extension study: 13 years of efficacy and safety results. Presented at 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 15–21 April 2016, Vancouver, BC, Canada, P3-027.
- Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et al. Teriflunomide real-world evidence: Global differences in the phase 4 Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 31: 157–164.
- Lu E, Wang BW, Alwan S, Synnes A, Dahlgren L, Sadovnick AD, Tremlett H. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014; 28(2): 89–94.
- Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2015; 37: 2366–2380.
- Lorence L, Fenu G, Gerevini S, et al. PML in a person with multiple sclerosis: is teriflunomide the felon? *Neurology* 2018; 90: 83–85.
- Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis—a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012; 142: 25–30.
- De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e194.
- Cooles FA, Anderson AE, Drayton T, et al. Immune reconstitution 20 years after treatment with alemtuzumab in a rheumatoid arthritis cohort: implications for lymphocyte depleting therapies. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 302.
- Moreau T, Thorpe J, Miller D, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301.