Zkušenosti s terapií alemtuzumabem v klinické praxi

MUDr. Petra Lišková, MUDr. Jana Libertínová, MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Alemtuzumab (Lemtrada®) je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti molekule CD 52, která se nachází na povrchu imunitních buněk, zejména T a B lymfocytů. Po vazbě alemtuzumabu na lymfocyt dochází k cytolyze s následným vývojem generace nových lymfocytů, potenciálně bez autoagresivních znaků původní populace. Alemtuzumab je v České republice (ČR) v současné době schválen k léčbě vysoce aktivní relaps–remitentní roztroušené sklerózy (RR-RS). V této práci popisujeme dvě kazuistiky pacientů léčených alemtuzumabem na našem pracovišti. Demonstrujeme zde jak v klinických studiích popisovanou vysokou účinnost, tak možná rizika rozvoje závažných nežádoucích účinků vyplývajících z mechanismu účinku tohoto preparátu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, alemtuzumab, listeriová meningitida, gravidita.

Clinical experience with alemtuzumab

Alemtuzumab (Lemtrada) is a humanized monoclonal antibody targeting the surface molecule CD 52 on immune cells. The bond between alemtuzumab and lymphocyte leads to cytolysis resulting to development of new lymphocyte generation potentially without autoaggressive signs of original population. Nowadays, alemtuzumab is in Czech Republic (CR) approved for treatment of highly active relaps–remitting multiple sclerosis (RR MS). In this paper we describe 2 cases of patients on alemtuzumab treatment in our department. We demonstrate both high efficacy confirmed in clinical trials together with potential risk of side effects following from mechanism of action.

Key words: multiple sclerosis, alemtuzumab, Listeria meningitis, pregnancy.

Úvod

Alemtuzumab je monoklonální protilátka namířená proti molekule CD 52 nacházející se na povrchu většiny imunitních buněk (cirkulující T a B lymfocyty, dendritické buňky a makrofágy). Po vazbě alemtuzumabu na CD 52 dochází k jejich rychlé destrukci. Nové generace těchto buněk mají potenciál nižší autoagresivity, dochází k poklesu prozánětlivých cytokinů (IFN- γ a IL-17) a vzestupu protizánětlivých cytokinů (IL-4 a IL-10). Vlivem repopulace T regulačních lymfocytů uvolňujících neutrofily bylo prokázáno i příznivé působení alemtuzumabu na remyelinizaci a zpomalení nárůstu atrofie (Jones et al., 2010). Alemtuzumab se podává ve dvou léčebných cyklech s odstupem 12 měsíců. V prvním cyklu je po-

dáváno 12 mg alemtuzumabu denně po dobu 5 dnů, v druhém cyklu se užívá stejná dávka po dobu 3 dnů. Účinnost alemtuzumabu byla prokázána ve 3 klinických studiích (CAMMS223, fáze II a CARE-MS I a CARE-MS II, fáze III) (Havrdova et al., 2015). Ve výše uvedených studiích byla popsána i rizika rozvoje možných nežádoucích účinků vyplývajících z mechanismu účinku alemtuzumabu (Ruck et al., 2015). Jedná se především o infuzní reakce postihující až 90% pacientů. Tyto reakce se většinou objevují již během podání infuze. Jedná se nejčastěji o mírnou bolest hlavy, zimnici, pruritus nebo dušnost. Ve studiích byl prokázán vyšší výskyt infekcí u pacientů léčených alemtuzumabem oproti interferonu beta-1a (16% alemtuzumab $\times$ 3% Rebif 44). Dosud byly popsány tři

případy rozvoje listeriové meningitidy (Rau et al., 2015). Závažným nežádoucím účinkem je možný rozvoj sekundárních autoimunitních onemocnění. Nejčastěji se objevovaly autoimunitní tyreopatie (36%), autoimunitní trombocytopenie (1–3%) a vzácně autoimunitní glomerulonefritidy (0,2%) (Hartung et al., 2015). V klinických studiích dosud nebyl hodnocen vztah alemtuzumabu a gravidity. Pacientkám je doporučeno užívání antikoncepce 4 měsíce po ukončení každého léčebného cyklu. Při stabilizaci onemocnění tak lze naplánovat početí nejdříve 4 měsíce po podání poslední infuze. U této terapie pak nehrozí opětovné vzplanutí choroby po přerušení léčby vídané u ostatních, jinak vysoce účinných léků II. volby (Meluzínová, 2015).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Lišková, petra.liskova2@fnmotol.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 192–194

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 22. 4. 2016

Obr. 1. MR obraz pacienta č. 1 v době stanovení diagnózy **Obr. 2.** Aktivní demyelinizační plaka v oblasti levé části pontu **Obr. 3.** Regrese nálezu na MR po porodu u pacientky č. 2

Kazuistika 1

Jedná se o dosud zdravého muže, kuřáka, kterému bylo v době stanovení diagnózy RS 24 let. V lednu 2008 byl hospitalizován pro poruchu koordinace levostranných končetin a poruchu vizu na obou očích. Na magnetické rezonanci (MR) byla popsána vícečetná ložiska demyelinizace supratentoriálně a v krční míše (obrázek 1). V mozkomíšním moku byl cytologický nálezn v normě, metodou

izoelektrické fokusace byl prokázán nálezn 12 nekorespondujících oligoklonálních pásů v alkalické oblasti spektra. Po přeléčení pulzem metylprednisolonu došlo k částečné regresi obtíží s výsledným Expanded Disability Status Scale 3 (EDSS). Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie (prednison a azathioprin). Pro intoleranci byl azathioprin záhy vysazen. Za 2 měsíce se objevila další těžká ataka slabosti levostranných končetin, porucha vizu na levém oku, instabilita, EDSS se zhoršilo na 4,5. Po podání pulzu metylprednisolonu v celkové dávce 5 gramů došlo k částečnému ústupu obtíží. Jako nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou kortikosteroidy byla antimykotiky přeléčena kandidóza v dutině ústní. S ohledem na rychlou progresi onemocnění byl pacient předlčen třemi cykly mitoxantronu a následně byla v listopadu 2008 zahájena terapie IFN β 1a (Rebif 44). Na této terapii se však v dalším roce vyskytly 3 ataky, a proto byl pacient převeden v září 2009 na terapii natalizumabem. Před zahájením terapie byly vyšetřeny protilátky proti John Cunningham viru (JCV), které byly negativní, avšak v průběhu terapie došlo k sérokonverzi. Na terapii natalizumabem měl pacient několik lehčích atak, bez zhoršení v EDSS, MR mozku byla stacionární. S ohledem na JCV pozitivitu a s ní související riziko rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byl pacient v prosinci 2012 převeden na fingolimod. Na této terapii však došlo k opětovnému vzplanutí choroby, proto byla v únoru 2014 léčba ukončena a bylo rozhodnuto o převedení zpět na terapii natalizumabem. Byly podány 2 infuze, během kterých měl pacient další ataku a výraznou progresi na MR s aktivitou po podání Gadolinia (Gd). Vzhledem k aktivitě choroby a riziku vzniku PML byla prove-

dena kontrolní LP s vyšetřením JCV metodou polymerase chain reaction (PCR) v likvoru s negativním výsledkem. Následně byl v srpnu 2014 podán 1. cyklus alemtuzumabu. V průběhu infuzí užíval pacient preventivně virostatika a lokální antimykotika s ohledem na současné podávání metylprednisolonu a opakované kandidózy v anamnéze. Infuzní terapii pacient toleroval velmi dobře, po druhé dávce metylprednisolonu se objevil pro pacienta typický výsev kandidózních eflorescencí v dutině ústní, které ustoupily po navýšení dávky antimykotik. Tři dny po poslední infuzi alemtuzumabu se objevily febrilie, celková schvácenost, meningeální syndrom a pacient byl akutně hospitalizován zprvu na neurologii a dále na Infekční klinice FN Motol s později potvrzeným nálezem listeriové sepsy a meningitidy. V likvoru byl nálezn pleiocytózy (770/3 leukocytů, 98% segmentů) bez poruchy hematoencefalické bariéry. Byla zahájena kombinovaná ATB terapie (meropenem + cotrimoxazol) v celkové délce 21 dní. Po přeléčení ATB se stav postupně upravil. Neurologicky byl pacient následně stabilizován s EDSS 5 do března 2015, kdy prodělal další ataku myelitidy. Byl přelčen standardním pulzem 3 gramů metylprednisolonu. V červenci 2015 byla provedena kontrolní MR mozku před podáním dalšího cyklu alemtuzumabu s nálezem jednoho nového ložiska. V srpnu 2015 byl dle plánu podán druhý cyklus alemtuzumabu za dodržování přísných dietních opatření (vyločení produktů ze syrového mléka, zrajících sýrů, hub, uzeného lososa). Po třetí infuzi došlo k výsevu mykotických eflorescencí v dutině ústní, postupně k rozvoji dušnosti, celkové schvácenosti a bolestí na hrudníku. Pacient byl následně hospitalizován pro mykotickou pneumonii k podání intravenózních antimykotik s velmi dobrým efektem na celkový stav. V současné době (sedm měsíců po skončení druhého cyklu alemtuzumabu) je nemocný neurologicky stabilizován, EDSS 5. Kontrolní MR je bez progresu. Nadále se intermitentně objevuje kandidóza v dutině ústní vyžadující opakované podávání antimykotik.

Kazuistika 2

Jedná se o mladou ženu s anamnézou infekční mononukleózy a trombofilní mutace (Leiden heterozygot). První příznak RS se objevil v září 2012 ve 23 letech, kdy prodělala myelitidu. MR i výsledek vyšetření mozkomíšního moku s nálezem oligoklonálních pásů potvrdili podezření na klinicky izolovaný syndrom s vysokým rizikem rozvoje RS. Tři měsíce od vzniku obtíží

byla zahájena terapie IFN β -1a (Avonex). Na této terapii byla pacientka stabilizována do října 2014, kdy byla hospitalizována pro těžkou kmenovou ataku – rozvoj celkové schvácenosti, somnolence, necitlivosti levé poloviny obličeje, dysartrie. S ohledem na těžký celkový stav byla provedena lumbální punkce k vyloučení infekce CNS, která byla v normě. Na MR mozku byla popsána rozsáhlá nová aktivní demyelinizační plaka v oblasti levé části pontu (obrázek 2). Po podání pulzu metylprednisolonu v celkové dávce 6 gramů došlo k významnému zlepšení obtíží. S pacientkou byl podrobně probrán další možný léčebný postup. Pacientka splnila kritéria pro terapii II. volby (těžká ataka na terapii první linie + Gadolinium enhancující léze na MRI). Vzhledem ke zjištěné JCV pozitivitě a plánované graviditě požádáno o schválení terapie alemtuzumabem. Po provedení nezbytných vyšetření byl první cyklus alemtuzumabu podán v listopadu 2014. Terapii pacientka tolerovala velmi dobře, po 4. infuzi došlo k rozvoji alergického exanthému, který ustoupil po podání metylprednisolonu. Kontrolní MR mozku v březnu 2015 byla v regresi. Za čtyři měsíce po skončení prvního léčebného cyklu alemtuzumabu byla potvrzena gravidita. Po celou dobu těhotenství byla pacientka neurologicky stabilizována. V prosinci 2015 porodila spontánně zdravé dítě. Po porodu byla v rámci prevence relapsu podána 1. dávka intravenózních imunoglobulinů (0,2 g/kg) a dále byla pacientka léčena stejnou dávkou měsíčně po dobu laktace. Poporodní MR v šestinedělí byla v regresi (obrázek 3), pacientka je neurologicky stabilizována, EDSS je 1, stále plně kojí.

LITERATURA

1. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1233–1238.
2. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, Trojano M, Pozzilli C. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 336–340.
3. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 22–34.

Vzhledem ke stabilizaci je v plánu kontrolní MR mozku a podání 2. cyklu alemtuzumabu cca půl roku po porodu a ukončení laktace.

Diskuze

První případ listeriové meningitidy po podání alemtuzumabu byl popsán v rámci studie CAMMS223. Od té doby byla publikována pouze 1 práce popisující 2 případy rozvoje listeriové meningitidy (Rau et al., 2015). Vzhledem k tomu, že k rozvoji meningitidy došlo ve všech případech bezprostředně po podání cyklu alemtuzumabu, lze předpokládat kauzální souvislost.

Důvodem zvýšeného výskytu listeriové meningitidy po terapii alemtuzumabem je pravděpodobně deplece dendritických buněk, ke které dochází po podání alemtuzumabu. Dendritické buňky představují spojení mezi vrozeným a získaným imunitním systémem a hrají velmi důležitou roli v obraně proti bakteriálním patogenům.

Listeria monocytogenes je gram pozitivní, intracelulární bakterie s inkubační periodou od několika dnů po 3 týdny. Nejčastější je alimentární infekce. *Listeria monocytogenes* se mimo jiné vyskytuje v syrovém mléku, zrajících sýrech, jahodách, ale i ve vodě. Úmrtnost v případě postižení nervového systému dosahuje až 30 %. Nástup je většinou subakutní, 43 % pacientů prezentuje typickou triádu – horečku, meningeální syndrom a změny chování (Brouwer et al., 2006). V našem případě se jednalo o pacienta s vysoce aktivní RR RS a zároveň pacienta s anamnézou opakovaných mykotických infekcí po podání metylprednisolonu. Lze zde tedy předpokládat

jistý imunodeficit, který ale nebyl dostupnými vyšetřeními blíže specifikován. Pacient nedodržel po prvním podání alemtuzumabu dietní opatření, díky kterým jsou dnes pacienti lépe chráněni proti možné alimentární infekci tímto patogenem. V druhém případě se jedná o pacientku, kde byla terapie alemtuzumabem zahájena v časném stadiu RS, nicméně s vysokou aktivitou choroby. Zde bylo podáním alemtuzumabu docíleno stabilizace, navíc bez rizika vzplanutí choroby po přerušení terapie vlivem těhotenství, jak vídáme u ostatních léků II. volby (De Giglio et al., 2015). Terapie alemtuzumabem se tak jeví jako velmi výhodná u pacientek s vysoce aktivní RR-RS plánujících graviditu.

Závěr

Celkem bylo dosud na našem pracovišti alemtuzumabem léčeno 7 pacientů. Se schválením úhrady tohoto preparátu v ČR v rámci II. linie léčby RS v červnu 2015 bude toto číslo jistě narůstat. Jedná se o vysoce účinný lék, který v případě včasného podání může navodit dlouhodobou klinickou i MR stabilizaci. Jako velmi výhodné se jeví podání alemtuzumabu u žen s vysoce aktivní RR RS plánujících graviditu. Na druhou stranu s sebou nese tato terapie riziko možných závažných nežádoucích účinků. Je třeba podrobně pacienta poučit o režimových opatřeních, zejména o specifické ochraně před infekcemi a pravidelně monitorovat laboratorní parametry s ohledem na možný rozvoj sekundárních autoimunitních onemocnění.

4. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 31–45.
5. Jones JL, Anderson JM, Phuach CL, Fox EJ, Selmaj K, Margolin D, Lake SL, Palmer J, Thompson SJ, Wilkins A, Webber DJ, Compston DA, Coles AJ. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* 2010; 133: 2232–2247.

6. Meluzínová E. Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2015; 16(4): 237–240.
7. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, Bayas A. *Listeria* Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis—Report of Two Cases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 14669–14676.
8. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 16414–16439.