

# Alemtuzumab a léčba roztroušené sklerózy v současné klinické praxi

**MUDr. Simona Halusková, MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.**

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Alemtuzumab (Lemtrada®) je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě vysoce aktivní relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy (RR-RS), selektivně namířena proti glykoproteinu CD52 přítomnému na povrchu imunitních buněk, zejména T a B lymfocytech. Po specifické vazbě alemtuzumabu na povrchový znak CD52 dochází k depleci cirkulujících autoagresivních lymfocytů a nově vzniklé repopulace buněk následně vedou k rekonstituci imunitního systému. Účinnost alemtuzumabu byla ověřena v několika kontrolovaných klinických studiích, které rovněž popisovaly i rizika rozvoje možných nežádoucích účinků vyplývajících z mechanismu působení léku. V práci prezentujeme kazuistiku prvního a úspěšně alemtuzumabem léčeného pacienta na našem pracovišti.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, léčba, alemtuzumab, autoimunita.

## Alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: real clinical experience

Alemtuzumab (Lemtrada®) is a humanized monoclonal antibody indicated for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), targeting the CD52 glycoprotein expressed on the surface of immune cells, mainly T and B lymphocytes. The precise action of alemtuzumab is unknown, but it is thought to involve binding with CD52 antigen that leads to depletion of circulating T and B cells resulting in development of new lymphocyte generation potentially without autoaggressive signs of the original population. Although the efficacy of alemtuzumab has been widely proven, several severe adverse effects have been reported with its use. In this paper we describe the first and successfully alemtuzumab-treated MS patient in our department.

**Key words:** multiple sclerosis, treatment, alemtuzumab, autoimmunity.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) představuje chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS) s podílem autoimunitních i degenerativních dějů v patogenezi a s individuální odpovědí na léčbu (Compston et Coles, 2008). Jedním z léků v současné době určených k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní RR-RS je alemtuzumab – genetickým inženýrstvím připravená humanizovaná monoklonální protilátka selektivně namířena proti molekule CD52, hojně zastoupené na povrchu buněk imunitního systému, převážně lymfocytech (Rao et al., 2012). Po specifické vazbě alemtuzumabu na protein CD52 nastává deplece autoagresivních cirkulujících T a B buněk, zatím-

co počet lymfocytů v lymfoidních orgánech je ovlivněn méně. Nová generace těchto buněk se liší v proporcích a vlastnostech, dochází ke zvýšenému zastoupení podskupin regulačních T buněk, paměťových T a B lymfocytů, poklesu prozánětlivých a zároveň vzestupu protizánětlivých cytokinů, a tím k významnému potlačení mechanismů autoimunity v CNS (Freedman et al., 2013; Zhang et al., 2013). Alemtuzumab se aplikuje ve dvou léčebných cyklech v doporučené dávce 12 mg denně formou intravenózní infuze spolu s premedikací methylprednisolonem, profylakticky podávaným virostatikem od prvního dne každého cyklu až do uplynutí nejméně jednoho měsíce od ukončení, a dle potřeby preventivním podáním kombinace antipyretik a/nebo antihis-

taminik. Během úvodního léčebného cyklu se alemtuzumab podává denně po dobu pět po sobě jdoucích dnů, druhý cyklus je třídní a následuje za 12 měsíců (Willis et Robertson, 2015). Mezi nejčastější nežádoucí vedlejší účinky spojeny s terapií alemtuzumabem patří akutní infuzní reakce a výskyt infekčních komplikací, nejzávažnější riziko však představují pozdní sekundárně navozené autoimunitní poruchy, jakými jsou tyreopatie na podkladě autoimunitní tyreoiditidy, imunitní trombocytopenie (ITP) a vzácné autoimunitní glomerulonefritidy způsobené vznikem protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) (Hartung et al., 2015). Právě tyto nežádoucí účinky vedly k implementaci aktivního monitorovacího plánu pacientů léčených alemtuzumabem.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., martin.valis@fnhk.cz

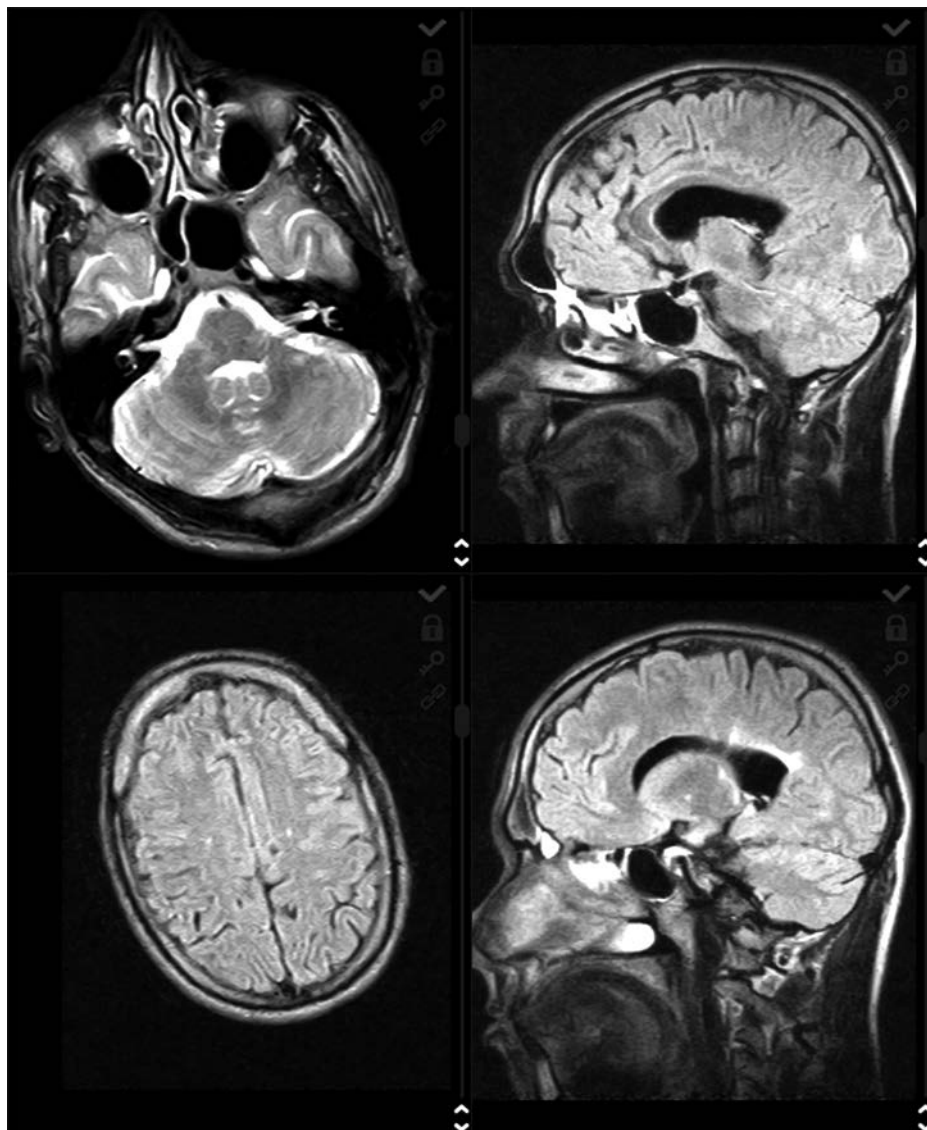
Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 395–398

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2019

**Obr. 1.** V levém horním obrázku T2 zobrazení, v ostatních FLAIR; postižení jak supratentoriálně, tak infratentoriální odpovídající obrazu RS



## Kazuistika

Prezentujeme případ prvního a úspěšně alemtuzumabem léčeného pacienta z našeho Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (MSC). Jedná se o 34letého muže, kuřáka, s pozitivní rodinnou anamnézou pro RS, neurologicky sledovaného spádově pro dětskou mozkovou obrnu se spastickou levostrannou hemiparézou, který prodělal v létě 2013 epizodu slabosti dolních končetin a poruchy rovnováhy (v rámci první ataky nemoci) s následným rozvojem kvadruparestezií v odstupu dvou měsíců od iniciálních obtíží (hodnoceno jako druhá klinická ataka). Na magnetické rezonanci (MR) mozku z listopadu 2013 byla supratentoriálně v bílé hmotě popsána vícečetná T2 hyperintenzní ložiska převážně v periventrikulární lokalizaci. Analýza mozkomíšního moku ze září 2014 prokázala metodou izoelektrické fokusace intratékální oligoklonální

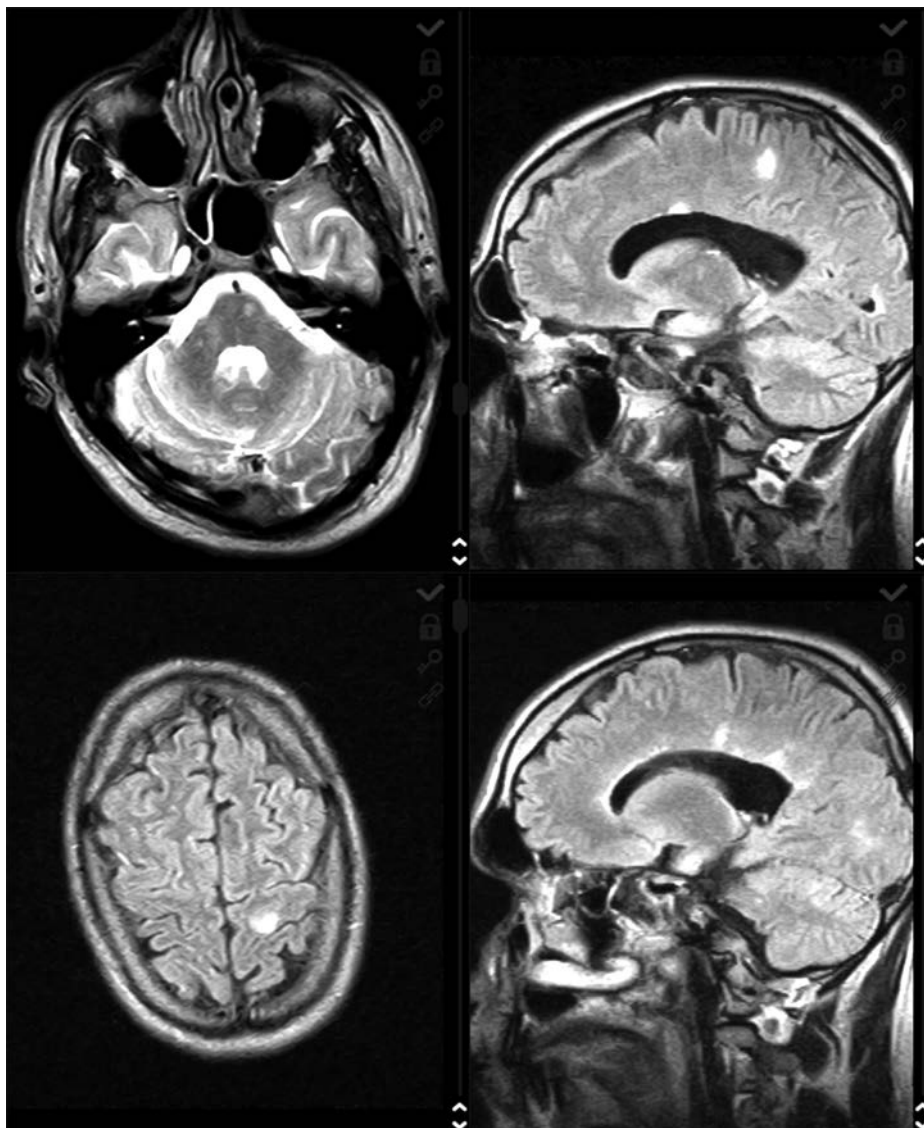
syntézu všech tříd imunoglobulinů a přítomnost 16 nekorespondujících oligoklonálních pásov v alkalické oblasti spektra. Dle vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů z dubna 2015 byl nález na pravém oku v normě, levá strana nebyla hodnotitelná pro již od dětství známou amaurozu. V červenci 2015 byla při prvovýšetření v MSC stanovena diagnóza RR-RS. Kontrolní MR mozku z ledna 2016 byla se stacionárním nálezem, bez gadolinium enhancujících lézí (obrázek 1). Pro relaps spastické paraparézy v květnu 2016 podstoupil nemocný pulzní kortikoidní léčbu methylprednisolonem (IVMP) v dávce  $3 \times 1\,000$  mg intravenózně s následným sestupným taperem perorálními kortikoidy za gastroprotektu a suplementace kalia, a téměř o rok později, v únoru 2017 byl pro další relaps, tentokrát spastické triparézy (obě dolní končetiny + pravá horní končetina), opět přeléčen IVMP a po naplnění úhradových kritérií indikován k léčbě I. linie

glatiramer acetátem při EDSS (Expanded Disability Status Scale) 4.0. Během následujícího roku na léčbě glatiramer acetátem v dávce 40 mg  $3 \times$  týdně subkutánně byl pacient bez obtíží a terapii toleroval výborně, bez lokálních či celkových reakcí. První ataku při léčbě modifikující průběh onemocnění, manifestní pravostranným senzitivním hemisyn-dromem, vyvinul pacient v lednu 2018. Následně koncem března prodělal těžký relaps spastické paraparézy s nutností přeléčení 5 g IVMP s dobrým klinickým efektem, ale progresí ložiskového postižení na MR (nově pět plak supratentoriálně, jedna v pontu) včetně aktivity dvou ložisek (obrázek 2). Vzhledem k nonrespondenci a vysoké aktivitě choroby bylo rozhodnuto o eskalaci léčby na alemtuzumab při EDSS 4.5. Před zahájením byl vyšetřen krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu, hladina hormonů štítné žlázy, hodnota sérového kreatininu a urey, močový sediment, panel protilátek proti hepatitidám, protilátky proti viru varicella zoster a byl proveden screening na tuberkulózu pomocí skiagramu hrudníku. V červnu 2018 byla započata léčba alemtuzumabem. Úvodní léčebný cyklus zahrnoval 12 mg alemtuzumabu na den po dobu pěti po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg). Před podáním každé infuze byl pacient zajištěn podáním premedikace pro snížení rizika vzniku infuzní reakce (methylprednisolon i. v. v dávce  $5 \times 500$  mg, antihistaminikum a antipyretikum). Současně nemocný užíval po dobu 28 dní perorální profylaxi herpetické infekce (acyclovir 200 mg  $2 \times$  denně). Léčebný cyklus probíhal bez komplikací se subjektivně i objektivně vnímaným významným zlepšením, zejména stran mobility a stability při chůzi. V mezidobí byl pacient klinicky zcela bez komplikací, po neurologické stránce stabilizován a subjektivně spokojen, EDSS se ustálila na hodnotě 4.0. Na kontrolní MR mozku z dubna 2019 byl stacionární počet a velikost neexpandujících ložisek supra- i infratentoriálně, bez opacifikace po podání kontrastní látky. Druhý léčebný cyklus s alemtuzumabem je naplánován na červen tohoto roku.

## Diskuze

Popisovaná kazuistika prezentuje pacienta s vysoce aktivní RR-RS, jehož první vyšetření v MSC proběhlo až téměř po dvou letech od propuknutí nemoci. Důvodem této skutečnosti byla nižší compliance nemocného. Po přeléčení dvou relapsů v průběhu 12 měsíců (květen 2016 a únor 2017) byla zahájena léčba první linie RS (glatiramer

**Obr. 2.** Téměř identické řezy jako na obrázcích z roku 2016; je patrná progresie počtu ložisek jak supratentoriálně tak infratentoriálně



acetát). Poměrně velká část pacientů léčená léky první volby však vykazuje nedostatečnou nebo žádnou terapeutickou odpověď (30–60 % léčených pacientů) (Trojano et al., 2003; Waubant et al., 2003). Zároveň pacienti, jejichž léčba je zahájena později, nemají stejný benefit léčby jako pacienti se zahájením léčby v časných stádiích nemoci (Miller, 2004). Rovněž u prezentovaného pacienta došlo k selhání léčby. Pro dvě ataky v roce 2018 v průběhu tří měsíců se současnou progresí nálezů na MR bylo nutné pacienta eskalovat na léčbu II. linie (fingolimod, alemtuzumab či natalizumab). U nemocného byl mj. vyšetřen titr protilátek proti JCV (John Cunningham Virus). Pacient měl vysoký index protilátek proti JCV (1,8) a pro riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie mu nebyla doporučena léčba natalizumabem. Po seznámení pacienta s možnými riziky léčby byla nakonec zvolena léčba alemtuzumabem.

V současné době by však tato eskalace nebyla možná, užití alemtuzumabu je možné až po selhání dvou DMD (Disease Modifying Drugs) léků.

Účinnost a přijatelná tolerabilita alemtuzumabu byly prokázány ve třech klinických studiích – CAMMS223 (fáze II), CARE-MS I a CARE-MS II (fáze III) a jejich dlouhodobých extenzích. Všechny tři studie byly provedeny s aktivním komparátorem interferonem beta-1a (IFN $\beta$ -1a) v dávce 44  $\mu$ g subkutánně 3x týdně. Ve studii CARE-MS I došlo k 55% redukci relapsů ve srovnání s IFN $\beta$ -1a, ve studii CARE-MS II byla redukce 49 %. Ve studii CARE-MS II bylo snížení rizika disability o 42 % ve srovnání se skupinou pacientů léčených IFN $\beta$ -1a (při podávání alemtuzumabu došlo k progresi u 13 % pacientů, při podávání IFN $\beta$ -1a u 20 % pacientů).

Ve studii CARE-MS I byla hodnota EDSS zlepšena o 0,17 u alemtuzumabu a zhoršena o 0,24 ve skupině s IFN $\beta$ -1a, ve studii CARE-MS II došlo

ke zlepšení EDSS ve skupině léčených alemtuzumabem i IFN $\beta$ -1a. Při léčbě alemtuzumabem dosáhlo stavu bez klinické i radiologické aktivity nemoci 38,6 % pacientů (vs. 26,7 % při léčbě IFN $\beta$ -1a) ve studii CARE-MS I a 32,2 % (vs. 13,6 %) ve studii CARE-MS II (CAMMS Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012b). V literatuře popisovanými nejčastějšími nežádoucími účinky vyplývajícími z mechanismu působení alemtuzumabu jsou bezprostřední infuzní reakce (projevující se již během podání infuze či v následujících 24 hodinách), jako cefalea, nauzea, pruritus, exantém, dyspepsie, dyspnoe, tachykardie, pyrexie, insomnie aj. Pravděpodobně souvisejí s rozpadem mnoha imunitních buněk a následným uvolněním cytokinů do periferní krve (Maggi et al., 2011; Thomas et al., 2016). Tyto reakce v různé míře postihovaly ve všech studiích více než 85 % pacientů a měly tendenci ke snížení výskytu s opakováním cyklů léčby (69 % případů při druhém a 65 % případů při třetím cyklu) (Ziemssen et Thomas, 2017). Díky standardně podávané premedikaci (intravenózní kortikosteroidy, případně antihistaminika a/nebo antipyretika per os) jsou většinou jen mírně vyjádřeny a někdy vedou ke zpomalení, výjimečně k přerušení za normálních okolností čtyřhodinové infuze. Ani v jedné z výše uvedených studií se neobjevil případ anafylaxe (Havrdova et al., 2015). Dalším nežádoucím účinkem s frekventnějším výskytem v souboru pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání se skupinou nemocných léčených IFN $\beta$ -1a v kontrolovaných klinických studiích (CAMMS223: 66 versus 47 %, CARE-MS I: 67 versus 45 %, CARE-MS II: 77 versus 66 %), byly infekce všech stupňů závažnosti. Nejčastěji se jednalo o lehké až středně těžké infekce močových a horních dýchacích cest. Výskyt běžných herpetických infekcí byl významně zredukován po zavedení standardní profylaxe aciklovirem (CAMMS Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012b). Oproti natalizumabu je riziko vzniku progresivní multifokální encefalopatie (PML) velmi nízké (Klotz et al., 2019). Dle dostupných údajů v literatuře je známý pouze jediný případ PML u pacienta s RS léčeného alemtuzumabem, avšak po předchozí léčbě natalizumabem (Giovannoni et al., 2016). Ke vzácným kauzálně léčitelným infekcím patří listeriová meningitida, v endemických oblastech byl také popsán výskyt aktivní i latentní tuberkulózy a byl referován jeden případ fulminantní nokardiózy s postižením



CNS (Hartung et al., 2015; Penkert et al., 2016; Rau et al., 2015). Sekundární autoimunitní poruchy znamenají nejzávažnější problém ve spojitosti s léčbou alemtuzumabem, předpokládá se, že jsou způsobeny změnou „imunitního pozadí“ při vzniku repopulací lymfocytů. Jde především o autoimunitní tyreopatie (častěji s hypertyreoidizmem) a s výrazně nižším zastoupením ITP a glomerulonefritidy (Jones et al., 2013). Rozvoj tyreopatie lze podle dat z provedených studií očekávat až u 39 % pacientů. Poruchy funkce štítné žlázy dobře odpovídaly na konvenční farmakoterapii, proto je důraz kladen především na pravidelný screening tyreoidálních laboratorních parametrů každé tři měsíce po léčbě (Daniels et al., 2014; Havrdova et al., 2015). ITP se ve studiích s alemtuzumabem objevila zhruba u 2 % pacientů, i v tomto případě s dobrou odpovědí na léčbu kortikosteroidy, intravenózními imunoglobuliny nebo transfuzí destiček při včasném odhalení problému. Monitoring pacientů v tomto ohledu zahrnuje vedle edukace o krvácivých projevech pravidelnou kontrolu krevního obrazu s diferenciálem jedenkrát měsíčně (Cuker et al., 2014; Havrdova et al., 2015). Nejzávažnější typ sekundární autoimunity po léčbě alemtuzumabem představovala nefropatie včetně onemocnění

s tvorbou anti-GBM protilátek u 0,3 % pacientů ve fázích II a III klinického zkoušení. Také případy autoimunitní glomerulonefritidy zareagovaly poměrně dobře při adekvátní diagnostice a vhodně zvolené terapeutické intervenci. K prevenci zde patří laboratorní kontroly hladin sérového kreatininu a mikroskopická analýza moči opět v měsíčních intervalech (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012b; Havrdova et al., 2015). Jedinou zaznamenanou komplikací u našeho pacienta bylo klinicky asymptomatické zvýšení (7,5 pmol/l) vstupně normální hladiny volného trijodtyroninu v séru tři měsíce po prvním cyklu léčby, při fyziologických koncentracích tyreostimulačního hormonu a volného tyroxinu, s úplnou normalizací laboratorního obrazu při dalších dvou kontrolách s odstupem tří a šesti měsíců od jednorázově zjištěné zmiňované patologie.

## Závěr

Monoklonální protilátka alemtuzumab byla vyvíjena již od konce 70. let minulého století původně pro léčbu chronické lymfocytární leukemie. Po publikování nadějných výsledků v hematonekologii se alemtuzumab stal díky svému specifickému působení na lymfocytární populaci předmětem zájmu v poměrně široké

a komplikované oblasti autoimunitních onemocnění. V současnosti je alemtuzumab považován za vysoce účinný lék II. linie v terapii RS, který může prostřednictvím svého rozsáhlého účinku na imunitní systém v případě správné indikace a včasného podání navodit dlouhodobou nejen klinickou, ale i MR remisi onemocnění, kdy délka trvání vlivu na imunitní systém mnohonásobně převyšuje udávaný biologický poločas eliminace samotné látky z těla. Ačkoli je podávání alemtuzumabu spojeno s určitými bezpečnostními riziky, jsou tato rizika ovlivnitelná pomocí monitorovacího schématu s pokračujícími kontrolami ještě čtyři roky po skončení léčby, a to i v případě, že by nebyla přítomna žádná aktivita choroby. Proto je nutné pacienta podrobně poučit o režimových i speciálních dietních opatřeních, poskytnout mu informace týkající se nejen přínosů, ale i rizik léčby a zajistit tak jeho potřebnou compliance.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)+  
PROGRES Q40.

Supported by the project: PERSONMED – Center for the Development of Personalized Medicine in Age-Related Diseases, Reg. Nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17\_048/000/7441, co-financed by ERDF and state budget of the Czech Republic.

## LITERATURA

1. CAMMS Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj 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: 1786–1801.
2. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj 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: 1819–1828.
3. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012b; 380: 1829–1839.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502–17.
5. Cuker A, Palmer J, Oyuela P, Margolin D, Bass A. Successful detection and management of immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82: P2.198.
6. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 80–89.
7. Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol* 2013; 4(4): 1000152.

8. Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease modifying therapy. *Pract Neurol* 2016; 16: 389–393.
9. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 22–34.
10. 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(1): 31–45.
11. Jones JL, Thompson SA, Loh P, Davies JL, Tuohy OC, Curry AJ, Azzopardi L, Hill-Cawthorne G, Fahley MT, Compston A, Coles AJ. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(50): 20200–20205.
12. 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.
13. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 55–63.
14. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: S4–S11.
15. Penkert H, Delbridge C, Wantia N, Wiestler B, Korn T. Fulminant central nervous system nocardiosis in a patient treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; 73(6): 757–759.
16. Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin PM, Severy PB, Weeden T, Shankara S, Roberts BL, Kaplan JM. Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52

expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytolysis. *PLoS One* 2012; 7(6): e39416.

17. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Hayretin T, Bayas A. Listeria meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis – Report of Two Cases. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 14669–14676.
18. Thomas K, Eisele J, Rodriguez-Leal FA, Hainke U, Ziemssen T. Acute effects of alemtuzumab infusion in patients with active relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e228.
19. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Avolio C, Giuliani F, Fuiani A, Livrea P; Southern Italy MS Group. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler* 2003; 9: 451–457.
20. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61: 184–189.
21. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 525–534.
22. Zhang X, Tao Y, Chopra M, Ahn M, Marcus KL, Choudhary N, Zhu H, Markovic-Plese S. Differential reconstitution of T cell subsets following immunodepleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol* 2013; 191: 5867–5874.
23. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(10): 343–359.