

Klinické zkušenosti s terapií alemtuzumabem u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Mária Ďurišová, MUDr. Eva Recmanová

Neurologické oddělení, KNTB, a. s., Zlín

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka schválená v České republice (ČR) k léčbě vysoce aktivní relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy (RR-RS). Mechanismus účinku spočívá v selektivní vazbě alemtuzumabu na molekulu glykoproteinu CD-52, která je přítomna zejména na zralých T a B lymfocytech. Tato vazba indukuje buněčnou cytolýzu s deplecí cirkulujících autoagresivních lymfocytů. Následná repopulace buněk snižuje autoagresivní potenciál nové populace lymfocytů a vede k rekonstrukci imunitního systému. V práci prezentujeme dvě kazuistiky pacientů léčených alemtuzumabem na našem pracovišti – jednoho pacienta naivního, bez předchozí DMD léčby (Disease Modifying Drugs) a jednoho eskalovaného pro nedostatečnou léčebnou odpověď na předchozí DMD léčbu první linie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, alemtuzumab, eskalační terapie, maligní roztroušená skleróza.

Clinical experiences in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab

Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody approved in the Czech Republic for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). The mechanism of action of alemtuzumab consists in its binding to the CD-52 molecule, present particularly on mature T – and B-lymphocytes. This bond induces cell cytolysis with lymphocyte depletion. Subsequent repopulation reduces the autoaggressive potential of the new lymphocyte population. We present two case reports of patients treated with alemtuzumab at our site – one treatment-naive patient with no previous DMD (Disease Modifying Drugs) therapy and one patient with treatment escalation due to insufficient therapeutic response to previous DMD therapy.

Key words: multiple sclerosis, alemtuzumab, escalation therapy, malignant multiple sclerosis.

Úvod

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, u které je úhrada v léčbě RS v ČR stanovena od roku 2015. Je indikován v monoterapii u dospělých pacientů s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplné a adekvátní léčbě alespoň jedním DMD, nebo u pacientů s rychle se zhoršující těžkou RR-RS, definovanou dvěma nebo více relapsy v jednom roce a s jedním nebo více gadoliniem zvýrazněných lézí na MRI mozku nebo výzčetně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozí nedávno provednou MRI (www.ema.europa.eu). Mechanismus účinku alemtuzumabu spočívá v jeho selektivní vazbě na glykoprotein CD-52,

ktej je exprimován především na povrchu zralých T a B lymfocytů, v menší míře na dendritických buňkách, monocytech a makrofázech. Po navázání alemtuzumabu na molekulu CD-52 dochází k cytolýze uvedených buněk procesem cytotoxicity závislé na protilátkách, NK buňkách a komplementu. Následná repopulace lymfocytů je možná díky tomu, že kmenové hematopoetické buňky neexprimují molekulu CD-52 a tudíž nejsou léčbou postiženy (Klotz et al., 2012). Po ukončení léčebného cyklu alemtuzumabem pozorujeme v diferenciálním krevním obrazu prudký pokles zejména T a B lymfocytů. Rychlost obnovy jednotlivých podskupin lymfocytů není rovnoměrná, repopulace vznikají

zvolna. Nejdříve dochází k vzestupu B lymfocytů, přičemž k jejich normalizaci dochází zhruba za šest měsíců po podání léčby. Současně dochází k vzestupu cytotoxických a pomocných T lymfocytů, které se obnovují pomaleji. Předpokládá se, že tato nerovnoměrná repopulace přispívá k některým imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům (Menge et al., 2014). Nově vznikající populace jsou z imunitního hlediska výhodnější a umožňují významné potlačení autoimunitních procesů v CNS. Dochází k poklesu prozánětlivých cytokinů (INF- γ , IL-17) a zároveň stoupají protizánětlivé cytokiny (IL-4 a IL-10), dále rovněž pozorujeme vyšší zastoupení T-regulačních lymfocytů, které podporují reparaci neuronů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Mária Ďurišová, duriso.mar@gmail.com

Neurologické oddělení, KNTB, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(2): 153–158

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2020

a remyelinizaci (Jones et al., 2010). Výhodou je, že uvedené změny v imunitním systému jsou dlouhodobé a zajišťují efekt léčby i v době, kdy už alemtuzumab v séru není přítomen.

Alemtuzumab je podáván intravenózně minimálně ve dvou léčebných cyklech v dávce 12 mg/den. První cyklus je podáván pět po sobě jdoucích dnů, další tři infuze následují po dvanácti měsících v dalším cyklu. V případě nedostatečného efektu lze podání opakovat s odstupem 12 měsíců. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, které se objevují až v 90 % případů. Většinou se tyto reakce objevují již v průběhu podání infuze, nebo v následujících 24 hodinách. Nejčastější příznaky jsou bolesti hlavy, exantém, zimnice, teplota, nespecifický tlak na hrudi, dušnost, pruritus. Ke zmírnění těchto příznaků jsou podávány před každou infuzí antipyretika, antihistaminika a kortikosteroidy.

U pacientů léčených alemtuzumabem byl zaznamenán vyšší výskyt mírných až středně těžkých infekcí, nejčastěji infekcí horních dýchacích cest, močových infekcí a hepretických infekcí. Vzhledem k relativně vyšší incidenci herpetických infekcí se doporučuje podávat během léčby a po dobu jednoho měsíce po léčbě perorální acyklovir (200 mg 2x denně). Kromě toho se u pacientů před zahájením léčby zjišťuje hladina protilátek třídy IgG proti VZV (Varicella Zoster Virus) a při nízké hladině se doporučuje očkování nejpozději šest týdnů před započtením léčby. Vzácně se můžou vyskytnout případy oportunních infekcí, bylo popsáno několik případů listeriové meningitidy, proto by pacienti měli 2–4 týdny před léčbou a minimálně měsíc po léčbě dodržovat dietní opatření a vyhýbat se potravinám, které by mohly listerie obsahovat (syrové mléko, zrající sýry, uzené plody moře) (Rau et al., 2015). Dalším poměrně častým a závažným nežádoucím účinkem je vznik autoimunitních onemocnění, zejména tyreopatie (vyvine se až u 30% pacientů), méně často ITP (idiopatická trombocytopenická purpura), vzácně autoimunitní hepatitida, získaná hemofilie A a autoimunitní nefropatie (nejčastěji nemoc s protilátkami proti bazální membráně glomerulů). V poslední době byly také v souvislosti s podáváním alemtuzumabu popsány ojedinělé případy ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody, spontánní disekce cervikocefalických tepen s potenciálně fatálními následky. U části pacientů bylo před mozkovou příhodou pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku. Proto je důležité

během infuze a minimálně dvě hodiny po infuzi pravidelné monitorování vitálních funkcí včetně krevního tlaku, pulzů a teploty v hodinových intervalech (Azevedo et al., 2019; Durand-Dubief et al., 2019). Další vzácnou, závažnou komplikací zjištěnou během postmarketingového používání je hemofagocytující lymfohystiocytóza (HLH). Jedná se o život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. HLH je charakterizována horečkou, hepatomegalií a cytopenií. Je spojována s vysokou mírou mortality, pokud není včas rozpoznána a léčena. K zachycení možných nežádoucích účinků je nutné pravidelné a důsledné monitorování pacienta v průběhu léčby i po ukončení infuzní terapie. Před zahájením léčby by se měl vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním počtem leukocytů, sérové aminotransferázy, sérový kreatinin, funkční testy štítné žlázy a mikroskopické vyšetření moči a močový sediment, poté jsou nutné kontroly v měsíčních intervalech, v případě tyroidních hormonů jednou za tři měsíce. Sledování laboratorních parametrů by mělo pokračovat ještě 48 měsíců po posledním léčebném cyklu. Před zahájením infuze je nově doporučeno EKG vyšetření, třetí a pátý den infuze kontrola počtu krevních deštiček. Dle nejnovějších doporučení by alemtuzumab neměl být nasazován pacientům s jiným souběžným autoimunitním onemocněním (kromě RS), pacientům s koagulopatií, nekontrolovanou hypertenzí, anamnézou prodělaného infarktu myokardu, anginy pectoris nebo cévní mozkové příhody (www.sukl.cz).

Kazuistika 1

Jedná se o mladého a dosud zdravého muže, kterému bylo v době stanovení diagnózy RS 32 let. První symptomy pacient udával od jara 2018, kdy ho začaly pálit a brnět plošky nohou. Následně se přidala změna citlivosti prstů levé horní končetiny a poté na podzim 2018 pozoroval slabost dolních končetin, zejména levé dolní končetiny a celkově zvýšenou únavu. Na MRI mozku a krční míchy v září 2018 bylo popsáno mnohočetné postižení bílé hmoty supratentoriálně a infratentoriálně včetně postižení pontu, prodloužené míchy a krční i hrudní míchy. Léze měly jednoznačný charakter demyelinizace typu RS. Tři supratentoriální a dvě míšní ložiska vykazovaly známky aktivity (obrázek 1 a 2). V mozkomíšním moku se prokázalo metodou izoelektrické fokusace 20 nekorespondujících oligoklonálních

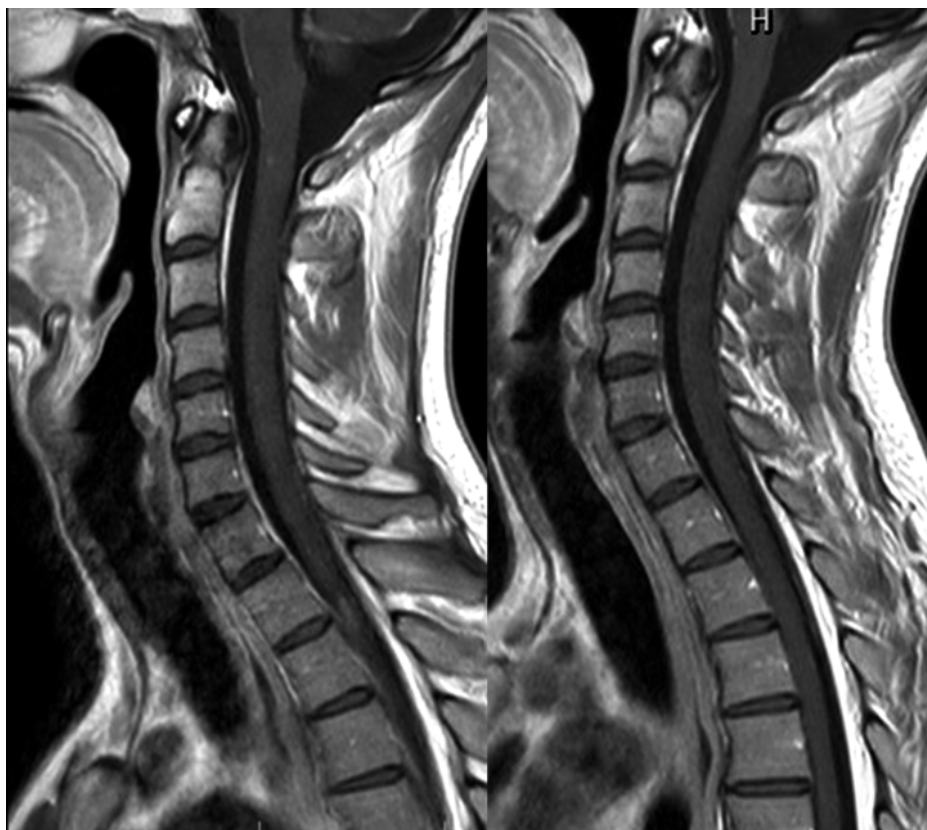
pásů v alkalické oblasti spektra. Na vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů (VEP) byla zachycena prodloužená latence vlny P vlevo odpovídající prechiasmatické lézi optické dráhy vlevo. Přítomnost protilátek anti-NMO (NeuroMyelitis Optica) a anti-MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) nebyla prokázána. Pacient byl přeléčen 5 g methylprednisolonu, po kterém došlo k ústupu dysestezií končetin, zlepšení chůze a slabosti dolních končetin. Výsledné skóre rozšířené stupnice stavu invalidity (EDSS) bylo 1,0. Asi za měsíc od předchozí ataky dochází u pacienta ke druhému středně těžkému motorickému relapsu, který byl přeléčen celkově 3 g methylprednisolonu. Vzhledem k vysoké aktivitě nemoci – dva relapsy za rok a nálezu na MRI, byl náš pacient indikován rovnou k indukční léčbě vysoce účinnými léky. Zvažovali jsme nasazení natalizumabu, fingolimodu nebo alemtuzumabu. Pro vysoký titer protilátek (1,5) proti JCV (John-Cunninghanův Virus) a s přihlédnutím k pacientovým preferencím jsme se rozhodli pro vysoce účinnou terapii alemtuzumabem. Screeningová vyšetření před zahájením léčby byla bez kontraindikací k podání (hodnota sérového kreatininu a urey, krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu, hladina hormonů štítné žlázy, močový sediment, panel protilátek proti hepatitidám, HIV, quantiferon, protilátky proti viru varicella zoster). V prosinci 2018 byl zahájen první léčebný cyklus pěti infuzemi alemtuzumabu. Léčba probíhala bez výraznějších komplikací, byla pozorována pouze zvýšená únavnost v prvních dnech podávání infuze, v následných laboratorních odběrech léčbou navozena lymfopenie, která se normalizovala do šesti měsíců. Na kontrolním MRI mozku a krční míchy z listopadu 2019 došlo k vymizení aktivity všech ložisek v míše i supratentoriálně, původní ložisko v Th 3 bylo téměř nediferencovatelné a ostatní ložiska stacionární (obrázek 1, 2). V prosinci 2019 byl podán druhý cyklus alemtuzumabu. Při poslední kontrole byl pacientův klinický stav stacionární, EDSS stabilizováno na 1,5, doposud byl pacient bez dalšího relapsu, či rozvoje závažných nežádoucích účinků. V recentních laboratorních odběrech jsme zachytili pokles hodnoty TSH (tyreostimulačního hormonu), proto bude pacient odeslán k endokrinologickému vyšetření.

Kazuistika 2

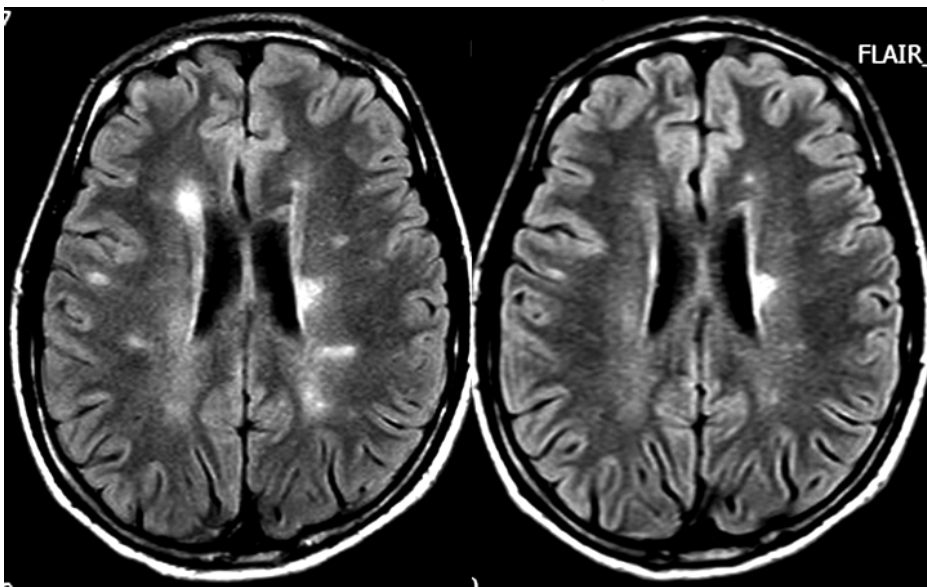
Jedná se o mladou 22letou ženu s anamnézou celiakie, s pozitivní rodinnou anamnézou

INZERCE

Obr. 1. Pacient 1 – T1W sekvence; vlevo aktivní ložisko v míše v úrovni Th3 v době stanovení diagnózy; vpravo kontrolní MR po léčbě, ložisko v úrovni Th3 je téměř vymizelé



Obr. 2. Pacient 1 – FLAIR sekvence; vlevo MR před zahájením léčby; vpravo po léčbě



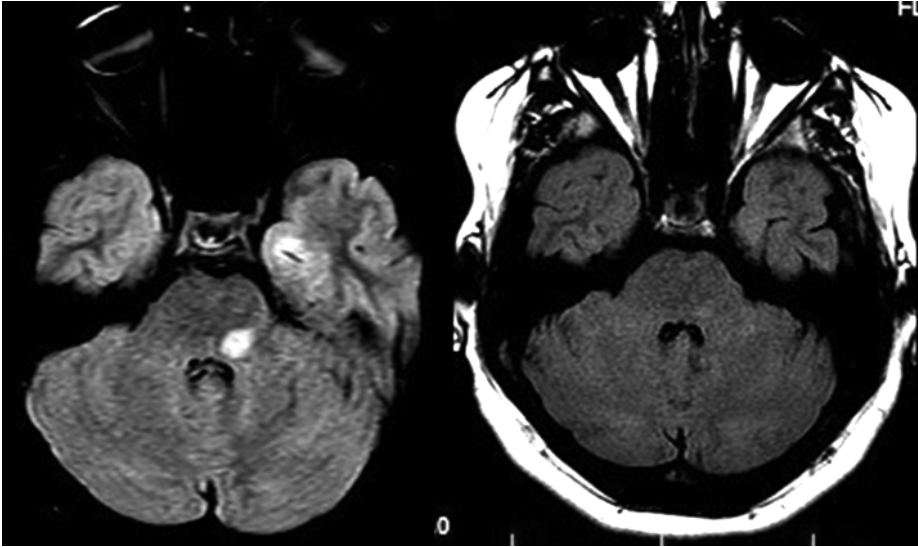
pro RS (u otce, otcova bratra a dědečka z otcovy strany), která byla v říjnu 2018 hospitalizována pro náhle vzniklou diplopii. Na MRI mozku a krční míchy byla popsána postkontrastně se sytící prstovitá léze periventrikulární bílé hmoty parietálního laloku vlevo, další drobné ložisko periventrikulárně parietálně vpravo, čímž byla naplněna kritéria pro diseminaci v čase, ale ne v prostoru.

V mozkomíšním moku metodou izoelektrické fokusace byl přítomen pouze jeden nekořespon-

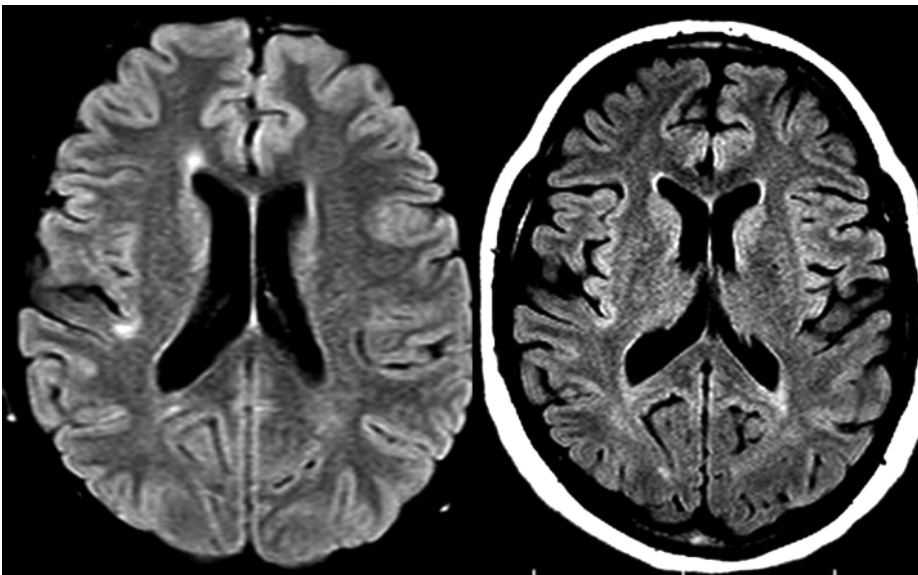
dující oligoklonální pás v alkalické oblasti spektra. Byla vyloučena neuroborelióza (metodou WesternBlot a PCR) a klíšťová encefalitida (PCR), taktéž revmatologický screening byl negativní. Nález na VEP byl normální pro obě zrakové dráhy. Pacientku jsme přeléčili celkově 3 g methylprednisolonu s dobrým efektem a ústupem diplopie. Za deset dnů po propuštění pacientka přichází pro pokles pravého víčka, objektivně byla popsána paréza nervus oculomotorius vpravo. Opět byl

podán pulz 3 g methylprednisolonu. V rámci diferenciální diagnostiky jsme pomýšleli i na myastenii gravis – EMG vyšetření (Elektromyografie) i protilátky anti-AChR (protilátky proti AcetylCholinovému Receptoru) a anti-MUSK (anti-MUScle-Specific tyrosine Kinase) nám ale tuto diagnózu nepodpořily. Jelikož se ostatními vyšetřeními nepodařilo prokázat jiná vysvětlující příčina neurologického deficitu, byla pacientka klasifikována jako klinicky izolovaný syndrom. S přihlédnutím k plánované graviditě jsme zahájili léčbu glatiramer acetátem v dávce 40 mg subkutánně. I přes léčbu dochází v lednu a dubnu 2019 ke dvěma středně těžkým relapsům (jeden kmenový s parézou nervus oculomotorius vlevo, druhý senzitivní). Na kontrolním MRI mozku a krční míchy v 04/2019 došlo během pěti měsíců k výrazné progresi radiologického nálezu. Ve srovnání s předchozím MRI se nově zobrazily vícečetné demyelinizační léze supratentoriálně a v mozkovém kmeni s postkontrastním syčením čtyř supratentoriálních ložisek a ložiska v levé mozečkové hemisféře (obrázek 3). Byla stanovená diagnóza definitivní RS a indikována eskalace léčby. Po domluvě s pacientkou jsme ji eskalovali na dimethyl-fumarát, ale vzhledem k výraznému svědivému exantému na celém těle a dolních končetinách s otokem tváře a dekoltu bylo nutné léčbu změnit z důvodu nežádoucích účinků. S přihlédnutím k vysoké aktivitě nemoci, možnosti bezpečného plánování gravidity a na přání pacientky jsme se rozhodli pro alemtuzumab. Po provedení nezbytných screeningových vyšetření byl první cyklus alemtuzumabu podán v červnu 2019. Čtyři dny po ukončení prvního cyklu byl pozorován u pacientky svědivý exantém s dobrým efektem antihistaminik. V krevním obrazu došlo přehodně k rozvoji těžké lymfopenie IV. stupně, opakovaně byla nutná antibiotická léčba pro lehké infekce horních cest dýchacích a močových, vzhledem k tomu bylo nutné zavést režimová opatření s omezením pobytu ve větších kolektivech lidí. Hladina lymfocytů se normalizovala po půl roce. Na kontrolním MRI mozku a krční míchy z listopadu 2019 došlo k vymizení několika supratentoriálních ložisek, dále byla popsána výrazná regrese velikosti a sytosti většiny ložisek v obou hemisférách i v zadní jámě lební (obrázek 4). Krční mícha zůstala bez nálezu ložisek demyelinizace. Při poslední kontrole v lednu 2020 byl klinický stav pacientky stabilizován, EDSS 1,5, v motorickém a senzitivním podsystému po 1 bodě. Pacientka je nyní bez dalších infekčních komplikací a dosud bez dalšího relapsu onemocnění.

Obr. 3. Pacient 2 – FLAIR sekvence, vlevo aktivní ložisko v levé mozečkové hemisféře; vpravo snímek po zahájení léčby



Obr. 4. Pacient 2 – FLAIR sekvence, vlevo snímek před léčbou; vpravo po zahájení léčby



V plánu je druhý cyklus alemtuzumabu v červnu 2020.

Diskuze

Klinický průběh roztroušené sklerózy je vysoce variabilní, kde na jednom konci spektra jsou pacienti s mírným průběhem nemoci i po letech od stanovení diagnózy a na druhém konci jsou pacienti s agresivním průběhem a rychlou progresí disability. Tento typ RS označujeme jako „agresivní“, „maligní“, „vysoce aktivní“. Gholipour et al. definovali maligní RS jako onemocnění vedoucí k disabilitě během pěti let od nástupu příznaků, přičemž zlomu odpovídá EDSS 6. Podle této studie trpělo maligní RS 8,6 % pacientů (Gholipour et al., 2011). Také byly zkoumány faktory, které by mohly predikovat agresivní průběh RS. S časným dosažením EDSS 4 byly spojeny

faktory, jako reziduální defekty plynoucí z časného relapsu, četnost časných relapsů, mužské pohlaví a vyšší věk v době nástupu onemocnění (Confavreux et al., 2003). Ve studii Kaunzner et al. byly zohledněny charakteristiky MRI mozku (dvě či více gadolinium enhancujících lézí) a počet relapsů během roku (dva či více relapsů, nebo jeden relaps, pokud má za následek přetrvání EDSS 3) (Kaunzner et al., 2016).

Oba prezentovaní pacienti vykazovali známky vysoce aktivní formy RS. V prvním případě šlo o rozvoj RS u muže v relativně pozdějším věku, s vysokou aktivitou na vstupním MRI mozku, kde byly přítomny četné demyelinizační léze supratentoriálně i infaratorióálně, v krční a hrudní míši, z toho bylo pět Gd-enhancujících lézí. Vzhledem ke dvěma relapsům následujících měsíc po sobě léčba první linie nebyla zahajována

a byl zvolen preparát druhé linie – alemtuzumab. V retrospektivních studiích z RS registrů bylo prokázáno, že pacienti, který měli nepříznivé prognostické faktory a byly od počátku léčeni razantněji, měli větší šanci na zlepšení skóre EDSS a dosažení konceptu NEDA (No Evidence of Disease Activity) než pacienti, u nichž byla zahájena léčba první linie (Kaunzner et al., 2016). U pacientů s maligním průběhem RS je terapeutické okno, kdy můžeme průběh nemoci ovlivnit, poměrně krátké. Přejít ze zánětlivé fáze do fáze neurodegenerativní bývá relativně rychlý a včasné zahájení adekvátní terapie je pro pacienta klíčové. Ve druhém prezentovaném případě šlo o pacientku v úvodu onemocnění s minimálním nálezem na MRI mozku, negativním nálezem v mozkomšním moku a minimálním klinickým postižením. Nicméně do půlroku rozvinula dva středně těžké relapsy s výraznou progresí nálezu na MRI mozku, kde se nově zobrazilo pět aktivních ložisek. Bylo prokázáno, že 30–60 % pacientů je refrakterních k léčbě léky první linie (Trojano et al., 2003), proto je zvláště u pacientů s agresivním průběhem onemocnění nutná co nejvčasnější eskalace. U obou pacientů bylo včasným podáním léčby druhé linie, v tomto případě alemtuzumabu, dosaženo klinické stabilizace onemocnění a regrese MRI nálezu. Pro ženy ve fertilním věku je také výhodou možnost bezpečně otěhotnět čtyři měsíce po podání druhého cyklu alemtuzumabu.

Závěr

Pacienti s vysoce aktivní formou RR-RS vyžadují razantní přístup a včasnou eskalaci na léky druhé linie, mezi které patří i alemtuzumab. Včasné rozpoznání těchto pacientů s nasazením adekvátní terapie je klíčové pro dosažení kontroly nad zánětem a stabilizaci onemocnění. Obě prezentované kazuistiky potvrzují, že nasazení vysoce účinné léčby v dřívějších stadiích onemocnění vede k příznivějším výsledkům a zvyšuje pravděpodobnost dlouhodobé MRI a klinické remise. Také je výhodné použití alemtuzumabu u žen plánujících graviditu. Otěhotnění je bezpečné čtyři měsíce po poslední infuzi a jelikož účinek alemtuzumabu přetrvává i po eliminaci látky z těla, nemusí se pacientky bát opětovného vzplanutí nemoci. Zároveň je ale nutné brát do úvahy i možná rizika spojená s léčbou alemtuzumabem a důsledně pacienty poučit o režimových a dietních opatřeních a nutnosti pravidelného monitorování.

LITERATURA

1. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, Boster A, Sanossian N, Kaplan J. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. *The Lancet Neurology*. 2019; 18(4): 329–331. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30076-6.
2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126(Pt 4): 770–782.
3. Durand-Dubief F, Marignier R, Berthezene Y, Cottin J, Nighoghossian N, Vukusic S. Spontaneous multiple cervical artery dissections after alemtuzumab. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 26(3): 381–383. doi: 10.1177/1352458519828663.
4. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(23): 1996–2001.
5. Jones JL, Jane M. Anderson, Chia-Ling Phuah, 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. Kaunzner UW, Kumar G, Askin G, Gauthier SA, Nealon NN, Vartanian T, Perumal JS. A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016; 12: 1907–1912. doi: 10.2147/ndt.s111885.
7. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol*. 2012; 142(1): 25–30.
8. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology* 2014; 83: 87–97.
9. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tamani H, Bayas A. *Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis Report of Two Cases*. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 14669–14676.
10. SPC Lemtrada. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_cs.pdf, navštíveno 25. 2. 2020.
11. 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.