

## Alemtuzumab – nowy lek w terapii postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Pierwsza czy druga linia leczenia?

Alemtuzumab – a new drug in the therapy of relapsing–remitting multiple sclerosis.  
The first or second line of treatment?

Oddział Neurologii z Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, Polska. Kierownik Oddziału: dr n. med. Jacek Zaborski  
Adres do korespondencji: Oddział Neurologii z Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa,  
e-mail: jaczab@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko glikoproteinie CD52, powodującym deplecję (eliminację) krążących limfocytów T i B. Proces odtwarzania obu populacji limfocytów przebiega odmiennie, co prowadzi do zaburzeń w układzie odpornościowym. Zmiany te skutkują zmniejszeniem aktywności procesu chorobowego. Skuteczność alemtuzumabu została potwierdzona w trzech badaniach klinicznych: jednym fazy drugiej – CAMMS223 oraz dwóch fazy trzeciej – CARE-MS I i CARE-MS II. W badaniach tych wykazano skuteczność kliniczną podawanego dożylnie alemtuzumabu u chorych z postacią rzutową stwardnienia rozsianego. Komparatorem był podawany podskórnie interferon beta-1a. W CAMMS223 i CARE-MS I wykazano istotny wpływ alemtuzumabu na spadek wskaźnika rzutów w porównaniu z interferonem, a w CAMMS223 i CARE-MS II – wpływ na zwolnienie narastania niesprawności. Terapia z zastosowaniem alemtuzumabu nie była wolna od istotnych działań niepożądanych, które należały do trzech zasadniczych grup: działania niepożądane bezpośrednio związane z podawaniem leku, ciężkie infekcje oraz zaburzenia autoimmunologiczne (samoistna plamica małopłytkowa, zaburzenia funkcji tarczycy i nefropatia). Terapia alemtuzumabem może być zarówno skuteczna, jak i bezpieczna, jednakże pod warunkiem zachowania właściwego programu monitorowania działań niepożądanych.

**Słowa kluczowe:** alemtuzumab, CD52, stwardnienie rozsiane, przeciwciała monoklonalne

### Abstract

Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody aimed against glycoprotein CD52, which causes the depletion (elimination) of circulating T and B cells. The recovery process for the two cell populations differs, leading to disturbances in the immune system. These changes result in a reduction in the disease activity. The efficacy of alemtuzumab has been confirmed in three clinical studies: one phase II – CAMMS223 study, and two phase III – CARE-MS I and CARE-MS II studies. They have shown the clinical effectiveness of intravenous alemtuzumab in patients with the relapsing form of multiple sclerosis. Interferon beta-1a was administered subcutaneously as the comparator. CAMMS223 and CARE-MS I showed the drug to have significant impact on the decrease of the relapse rate as compared to interferon, whereas CAMMS223 and CARE-MS II showed it to slow down the increase of disability in patients. Treatment with alemtuzumab, however, has not been free of significant side effects, falling essentially into three major groups: side effects directly related to the administration of the drug, severe infections, and autoimmune disorders (idiopathic thrombocytopenic purpura, impaired thyroid function, and nephropathy). Alemtuzumab therapy can be both effective and safe, provided that an appropriate programme is maintained, aimed at monitoring the adverse events.

**Key words:** alemtuzumab, CD52, multiple sclerosis, monoclonal antibodies

## WPROWADZENIE

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu zapalnym, skutkującą wystąpieniem zmian demielinizacyjnych w OUN. Nie opracowano dotąd leku, który byłby w stanie całkowicie zatrzymać proces chorobowy u wszystkich pacjentów i zahamować proces demielinizacji. W połowie lat 2000. do terapii zostało wprowadzone pierwsze przeciwciało monoklonalne – natalizumab. Ze względu na jego znaczną skuteczność, zwłaszcza w przypadku aktywnych postaci stwardnienia rozsianego, rozpoczęły się badania innych przeciwciał monoklonalnych, takich jak alemtuzumab, daklizumab czy okrelizumab.

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Dokładny mechanizm działania alemtuzumabu nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Omawiany lek, będący przeciwciałem monoklonalnym (izotyp immunoglobuliny IgG1), jest skierowany wybiórczo przeciwko glikoproteinie CD52. Antygen ten znajduje się w dużych ilościach na powierzchni limfocytów B (CD19+), limfocytów T (CD3+, CD4+, CD8+) i monocytów. Powoduje przedłużoną „utrata limfocytów” (deplecję), a następnie zmiany w ich „profilu” po odnowieniu populacji (Havari *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2009; Krumbholz *et al.*, 2012). Limfocyty są niszczone na drodze dwóch mechanizmów: z udziałem dopełniacza oraz przez działanie cytotoksyczne monocytów zależne od przeciwciał. Odtwarzanie populacji limfocytów T i B zachodzi z różną prędkością – limfocyty B i monocyty pojawiają się we krwi obwodowej znacznie wcześniej. W odtworzonej populacji limfocytów T stwierdza się znacznie większy odsetek limfocytów T regulatorowych, subpopulacji limfocytów T pamięci, które znoszą lub istotnie zmniejszają wpływ patogennych autoreaktywnych limfocytów T. Stwierdza się również znaczne przyspieszenie cyklu życiowego odtworzonych limfocytów z nasileniem ich apoptozy (Coles *et al.*, 2006; Cox *et al.*, 2005).

Kiedy podejmuje się terapię danym lekiem, zawsze trzeba mieć na względzie dwie istotne dane: skuteczność i bezpieczeństwo. Oba te parametry są oceniane w badaniach klinicznych, jednakże to lekarz każdorazowo podejmuje ryzyko związane z leczeniem konkretnego pacjenta – dlatego tak ważne jest, by miał dostateczną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku.

## SKUTECZNOŚĆ

Skuteczność alemtuzumabu wykazano w dwóch badaniach klinicznych fazy trzeciej: CARE-MS I i CARE-MS II. CARE-MS I zaprojektowano jako badanie wieloośrodkowe z losowym doбором pacjentów i pojedynczą ślepą próbą, aktywnie kontrolowane (Cohen *et al.*, 2012). Do badania włączono dotychczas nieleczonych chorych z postacią

rzutową stwardnienia rozsianego ( $n = 581$ ). Przydzielono ich losowo (w stosunku 2:1) do grupy przyjmującej badany lek (alemtuzumab – dwa cykle roczne z 12 mg/d we wlewie dożylnym) lub otrzymującej aktywny komparator, którym był podawany podskórnie przez 24 miesiące interferon beta-1a (IFN $\beta$ -1a) w dawce 44  $\mu$ g (Cohen *et al.*, 2012). Po 24 miesiącach stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby (*annualized relapse rate*, ARR) – o 54% ( $p < 0,0001$ ) – w grupie leczonej alemtuzumabem w porównaniu z IFN $\beta$ -1a. Nie odnotowano istotnej różnicy w odniesieniu do progresji niepełnosprawności (8% w grupie alemtuzumabu i 11% u pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1a,  $p = 0,22$ ), co częściowo może wynikać z faktu, że stosunkowo niewielka liczba uczestników miała utrwalony postęp niesprawności. Zgodnie z przewidywaniami w grupie leczonej alemtuzumabem wartości drugorzędowych punktów końcowych w badaniu rezonansem magnetycznym (zmniejszona liczba ognisk aktywnych – Gd+ oraz liczba nowych lub powiększenie się dotychczasowych ognisk hiperintensywnych T2 lub zmniejszenie narastania zaniku mózgu; we wszystkich porównaniach  $p < 0,05$ ) okazały się korzystniejsze niż w grupie leczonej IFN $\beta$ -1a.

Podobnie skonstruowane było CARE-MS II – badanie wieloośrodkowe z losowym doбором pacjentów przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby z aktywną kontrolą (IFN $\beta$ -1a) (Coles *et al.*, 2012). Do badania włączono chorych ( $n = 840$ ) z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego, przez co najmniej 6 miesięcy leczonych nie w pełni skutecznie interferonem bądź octanem glatirameru. Przydzielono ich losowo (w stosunku 1:2:2) albo do grupy przez 24 miesiące trzy razy w tygodniu przyjmującej podskórnie IFN $\beta$ -1a (w dawce 44  $\mu$ g), albo do grupy leczonej podawanym dożylnie alemtuzumabem w cyklach rocznych (w dawce 12 mg lub 24 mg), albo do grupy otrzymującej aktywny komparator. Oceny dokonano po 24 miesiącach; wykazano istotne (50-procentowe) zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów ( $p < 0,0001$ ) w grupie otrzymującej alemtuzumab w porównaniu z IFN $\beta$ -1a oraz zmniejszenie o 40% ( $p = 0,0084$ ) utrwalonego postępu niesprawności w grupie otrzymującej lek badany w porównaniu z grupą kontrolną. Ocena rezonansem magnetycznym również wykazała istotne korzyści wynikające z leczenia alemtuzumabem w zestawieniu z grupą pacjentów otrzymujących IFN $\beta$ -1a (zmniejszona liczba ognisk aktywnych – Gd+ oraz liczba nowych lub powiększenie się dotychczasowych ognisk hiperintensywnych T2 lub zmniejszenie zaniku mózgu;  $p < 0,05$ ).

W obu badaniach fazy trzeciej oceniano również postęp narastania zaniku mózgu (*brain atrophy*). Obecnie uważa się, że poza tym, że stwardnienie rozsiane jest chorobą o podłożu zapalnym, to jej istotną składową stanowi proces neurodegeneracji, który obserwowany jest już od początkowych stadiów choroby. Dodatkowo, co istotne, nasilenie procesu neurodegeneracji istotnie koreluje z powstawaniem utrwalonej niesprawności. Oceny procesu neurodegeneracji można dokonać pośrednio, z zastosowaniem technik rezonansu magnetycznego, np. oceniając stopień zaniku mózgu

(np. *brain parenchymal fraction*, BPF). W obu badaniach rejestracyjnych wykazano istotny wpływ terapii alemtuzumabem na zmniejszenie narastania zaniku mózgu, w porównaniu z grupą kontrolną ( $R^2$  0,50–0,52;  $p < 0,001$ ). Można więc na tej podstawie wnioskować, że lek ma istotny kliniczny wpływ na narastanie utrwalonej niesprawności w grupie leczonych chorych (Cohen *et al.*, 2012; Coles *et al.*, 2012; Sormani *et al.*, 2014).

Przegląd wyników badań zaprezentowano w tab. 1.

### BEZPIECZEŃSTWO

W głównym badaniu drugiej fazy – CAMMS223 częstość występowania istotnych zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich leczonych grupach (CAMMS223 Trial Investigators, 2008). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią alemtuzumabem były zaburzenia autoimmunologiczne.

Obserwowano je u 19,4% i 25,9% (dawka 24 mg lub 12 mg) pacjentów leczonych alemtuzumabem – w porównaniu z 2,8% chorych przyjmujących IFN $\beta$ -1a. W połowie badania u trzech uczestników wstrzymano podawanie alemtuzumabu z powodu rozwoju samoistnej plamicy małopłytkowej (*immune thrombocytopenic purpura*, ITP); jeden pacjent zmarł w następstwie krwotoku wewnątrzczaszkowego. Zaburzenia autoimmunologiczne obserwowane w trakcie badania CAMMS223 obejmowały plamicę małopłytkową, autoimmunologiczne choroby tarczycy i patologię kłębuszków nerkowych (typu zespołu Goodpasture’a). Po zidentyfikowaniu ITP we wszystkich badaniach klinicznych wdrożono środki mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego. Obejmują one regularne monitorowanie parametrów laboratoryjnych, częste wizyty kliniczne oraz edukowanie pacjentów na temat oznak i objawów ITP.

	CAMMS223		Przedłużenie CAMMS223		CARE-MS I		CARE-MS II	
<b>Schemat badania</b>	Randomizowane 1:1:1 – alemtuzumab 12 mg : alemtuzumab 24 mg : placebo				Randomizowane 2:1 – alemtuzumab 12 mg : IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s.c.		Randomizowane 2:1 – alemtuzumab 12 mg : IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s.c.	
<b>Rodzaj badania</b>	II faza		II faza		III faza		III faza	
<b>Czas trwania</b>	3 lata		5 lat		2 lata		2 lata	
<b>Populacja pacjentów</b>	Aktywna postać rzutowa stwardnienia rozsianego				Aktywna postać rzutowa stwardnienia rozsianego		Aktywna postać rzutowa stwardnienia rozsianego	
	IFN	Alemtuzumab	IFN	Alemtuzumab	IFN	Alemtuzumab	IFN	Alemtuzumab
<b>Roczny wskaźnik rzutów</b>	0,36	0,11	0,35	0,12	0,39	0,18	0,52	0,26
<b>Względna redukcja ryzyka wystąpienia rzutu</b>	69% $p < 0,001$	66% $p < 0,0001$	55% $p < 0,001$	49% $p < 0,001$				
<b>Odsetek chorych z narastającą niesprawnością</b>	24%	8%	30%	13%	11%	8%	21,1%	12,7%
<b>Odsetek chorych bez rzutu</b>	52%	77%	41%	68%	59%	78% $p < 0,001$	47%	65% $p < 0,001$
<b>Zmiana EDSS</b>	+0,46	-0,32 $p < 0,001$	+0,46	-0,15 $p = 0,014$	NB	+0,24	-0,17 $p < 0,001$	NB
<b>NB</b> – nie badano.								

Tab. 1. Zestawienie najważniejszych danych z badań klinicznych alemtuzumabu

Infekcje (łagodne do umiarkowanych) również pojawiały się w grupie leczonej alemtuzumabem częściej niż w grupie przyjmującej placebo (65,7% vs 46,7%). Poważne działania niepożądane w trakcie podawania leku, wymagające przerwania leczenia, obserwowano u 1,4% pacjentów w grupie otrzymującej alemtuzumab. Profil bezpieczeństwa alemtuzumabu w badaniach CARE-MS I i CARE-MS II był zgodny z tym, który uzyskano we wcześniejszych obserwacjach klinicznych (Cohen *et al.*, 2012; Coles *et al.*, 2012).

Istotne znaczenie mają działania niepożądane związane z wlewami alemtuzumabu. Stanowiły one znaczący odsetek wszystkich działań niepożądanych (90–99%), lecz tylko nieliczne (1–3%) sklasyfikowano jako poważne. Infekcje to 66–77% działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń autoimmunologicznych były względnie rzadsze. Wystąpiły choroby tarczycy (16–23%), ITP (1–3%) i choroby kłębuszków nerkowych – jeden przypadek stwierdzony w CAMMS223 i jeden w fazie rozszerzenia. U obu pacjentów skuteczne okazało się leczenie steroidami, cyklofosfamidem i zabiegami plazmaferezy (Fox *et al.*, 2012).

W toku badań klinicznych dość dobrze poznano profil bezpieczeństwa i tolerancji alemtuzumabu. Wczesne zdiagnozowanie i właściwe leczenie działań niepożądanych są możliwe dzięki dostosowanemu programowi monitorowania pacjentów w trakcie leczenia. Do działań niepożądanych będących w kręgu szczególnego zainteresowania lekarzy należą działania niepożądane wynikające z bezpośredniego podania leku, ciężkie infekcje i zaburzenia autoimmunologiczne (zaburzenia funkcji tarczycy, nefropatie oraz ITP) (Genzyme Therapeutics Ltd, 2012).

### BEZPOŚREDNIE REAKCJE ZWIĄZANE Z PODANIEM LEKU

U większości pacjentów leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg doszło do reakcji podczas podawania preparatu (Clanet *et al.*, 2014). Miały one nasilenie od niewielkiego do umiarkowanego. Najczęściej stwierdzano bóle głowy, nudności, zmiany skórne (świąd, pokrzywka, zaczerwienienie w miejscu podawania leku, zaczerwienienie uogólnione), zawroty głowy, uczucie zmęczenia, dreszcze i gorączkę – miało to związek z uwolnieniem licznych cytokin. Ciężkie reakcje w trakcie infuzji stwierdzono u 3% leczonych (m.in. zaburzenia rytmu serca – migotanie przedsionków, dyskomfort w klatce piersiowej, pokrzywka, spadek ciśnienia tętniczego, nudności). Objawy reakcji bezpośrednich mogą klinicznie przypominać wstrząs anafilaktyczny; w tych przypadkach wskazane jest zaprzestanie podawania leku. W badaniach klinicznych przed wlewem alemtuzumabu chorzy otrzymywali 1000 mg metyloprednizolonu.

Celowe wydają się następujące działania zapobiegające bezpośrednim reakcjom związanym z podawaniem leku:

1. wcześniejsze podawanie metyloprednizolonu (należy rozważyć podawanie leków antyhistaminowych);
2. obserwacja pacjenta w trakcie infuzji i dwie godziny po niej;
3. przy złej tolerancji – wydłużenie czasu podawania leku;
4. przy ciężkich reakcjach – zaprzestanie infuzji alemtuzumabu;
5. zwrócenie szczególnej uwagi na zaburzenia związane z układem krążenia.

### INFEKCJE

Infekcje, przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, występowały u 71% leczonych alemtuzumabem w dawce 12 mg. Były to: infekcje górnego odcinka układu oddechowego, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, grypa oraz opryszczka wargowa i półpasiec. Większość infekcji ustąpiła samoistnie i nie wymagała dodatkowego leczenia. Poważne infekcje VZV (*varicella-zoster virus*, wirus ospy wietrznej i półpaśca) obserwowano rzadko (mniej niż 0,3%). Stwierdzono dwa przypadki gruźlicy.

Aby zapobiec infekcjom, należy:

1. podobnie jak w badaniach klinicznych, podawać pacjentom profilaktycznie dwa razy dziennie acyklowir w dawce 200 mg;
2. wstrzymać się od podawania leku w przypadku obecności cech klinicznie czynnej infekcji;
3. corocznie wykonywać badania w kierunku HPV (kobiety);
4. wykonać badania przeglądowe w kierunku HBV i HCV i rozważyć rozpoczęcie leczenia.

Obecność wirusa HIV wyklucza leczenie alemtuzumabem (Clanet *et al.*, 2014).

### AUTOIMMUNOLOGICZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Badania kliniczne wykazały, że terapia alemtuzumabem może istotnie zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń autoimmunologicznych. Wydaje się, że są one skutkiem stabilnej proliferacji limfocytów T po ich deplecji oraz autoagresji związanej z limfopenią. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym należały samoistna płamica małopłytkowa, nefropatia (typu zespołu Goodpasture'a) i zaburzenia czynności tarczycy (Clanet *et al.*, 2014).

### SAMOISTNA PŁAMICA MAŁOPŁYTKOWA (IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA, ITP)

Schorzenie to jest wynikiem zniszczenia płytek krwi przez przeciwciała oraz upośledzenia odtwarzania płytek. Nieleczona ITP może doprowadzić do samostnych krwawień zagrażających życiu. Podczas terapii

należy zwracać szczególną uwagę na objawy skazy krwotocznej: krwiste wylewy podskórne (łatwość powstawania siniaków), krwawienie ze śluzówek (nosa, jamy ustnej), krwioplucie, obfite miesiączki, wylewy podśluzówkowe. ITP stwierdza się, gdy w dwóch kolejnych badaniach liczba płytek wynosi poniżej 50 tys.

W trakcie leczenia alemtuzumabem ITP obserwowano między 14. a 36. miesiącem terapii. W większości przypadków plamica ustępuje samoistnie. Część pacjentów jest leczona z zastosowaniem immunoglobulin lub steroidów, a w wyjątkowych przypadkach podaje się rituksymab.

Zapobieganie ITP wymaga:

1. pełnej oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia;
2. wykonywania badań w przypadku każdych objawów klinicznych mogących sugerować ITP;
3. comiesięcznego monitorowania przez 48 miesięcy leczenia;
4. w przypadku podejrzenia ITP – skierowania w trybie pilnym do hematologa w celu potwierdzenia rozpoznania i właściwego leczenia.

W wątpliwych przypadkach (obraz morfologii krwi) należy zawsze skonsultować się z hematologiem.

## NEFROPATIE

W czasie podawania alemtuzumabu obserwowano nefropatię związaną ze zniszczeniem błony podstawnej kłębuszków nerkowych przez przeciwciała. Proces ten może doprowadzić do poważnego uszkodzenia nerek i ich niewydolności. Właściwe rozpoznanie i wczesne rozpoczęcie leczenia pozwalają uniknąć trwałych uszkodzeń, dlatego należy ściśle obserwować wszelkie zaburzenia, takie jak wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, krwinkomocz czy białkomocz. W przypadku uszkodzenia kłębuszków przez przeciwciała przeciw błonie podstawnej leczeniem z wyboru są plazmafereza oraz podanie cyklofosfamidu i steroidów. W większości przypadków choroba ustępuje.

Ponieważ nefropatia może trwale upośledzić nerki, w trakcie leczenia alemtuzumabem należy:

1. przez 48 miesięcy od rozpoczęcia terapii oceniać stężenie kreatyniny;
2. wykonywać comiesięczne badanie moczu;
3. w przypadkach budzących wątpliwości – skierować pacjenta na konsultację nefrologiczną (Wynn *et al.*, 2013).

## AUTOIMMUNOLOGICZNE ZABURZENIA CZYNNOŚCI TARCZYCY

W ciągu 48 miesięcy podawania alemtuzumabu w dawce 12 mg zaburzenia funkcji tarczycy stwierdzono u 36% leczonych. W większości przypadków ustępowały one w trakcie konwencjonalnego postępowania. Najczęściej diagnozowano nadczynność gruczołu tarczowego, jego niedoczynność i chorobę Gravesa–Basedowa. Zaburzenia czynności tarczycy występowały u pacjentów z „dodatnim wywiadem tarczycowym”. Ciężkie zaburzenia odnotowano u mniej niż 1% chorych.

Częstość zaburzeń funkcji tarczycy podczas terapii alemtuzumabem nakłada na lekarza obowiązek zwrócenia szczególnej uwagi na ocenę czynności tego gruczołu przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku objawów sugerujących wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy należy niezwłocznie skierować pacjenta do endokrynologa (Miller, 2013).

Terapia z zastosowaniem alemtuzumabu może skutkować poważnymi działaniami niepożądanymi, dlatego istotne jest właściwe monitorowanie pacjentów zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i po podaniu leku. Schemat monitorowania przedstawiono w tab. 2.

## LECZENIE ALEMTUZUMABEM

Lek podaje się w dawce 12 mg we wlewie dożylnym przez pięć kolejnych dni; infuzja powinna trwać około czterech godzin. Ponowne podanie alemtuzumabu można rozważyć po 12 miesiącach (trzy wlewy dożylne po 12 mg). Nie ma danych dotyczących celowości i skuteczności dalszej terapii tym lekiem.

Zaburzenie	Test	Przez leczeniem	Co miesiąc	Co 3 miesiące
Samoistna plamica małopłytkowa	Morfologia krwi z rozmazem	Tak	Tak	
Nefropatie	Stężenie kreatyniny	Tak	Tak	
	Badanie moczu z oceną osadu	Tak	Tak	
Zaburzenia funkcji tarczycy	Stężenie TSH, T3/T4	Tak		Tak

Tab. 2. Rekomendowane monitorowanie zaburzeń autoimmunologicznych w trakcie terapii alemtuzumabem

## PODSUMOWANIE

Wprowadzenie alemtuzumabu do praktyki klinicznej wzbogaciło możliwości terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Na pytanie zawarte w tytule pracy – „Pierwsza czy druga linia leczenia?” – nie można udzielić jednoznacznej odpowiedzi. Uwzględniając zarówno skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa, należałoby rekomendować alemtuzumab jako lek pierwszej linii w postaciach choroby przebiegających „nadostro” lub też u chorych po nieskutecznej terapii innymi lekami.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- CAMMS223 Trial Investigators; Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW *et al.*: Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801.
- Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ *et al.*: Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler* 2014; 20: 1306–1311.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL *et al.*; 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.
- Coles AJ, Cox A, Le Page E *et al.*: The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006; 253: 98–108.

- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL *et al.*; CARE-MS II investigators: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- Cox AL, Thompson SA, Jones JL *et al.*: Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3332–3342.
- Fox EA, Arnold DL, Cohen J *et al.*: Autoimmunity in patients treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. ECTRIMS 2012. Lyon, France.
- Genzyme Therapeutics Ltd, Lemtrada (alemtuzumab, 12 mg concentrate for solution for infusion). EU summary of product characteristics: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) [cited 20 January 2014].
- Havari E, Turner MJ, Campos-Rivera J *et al.*: Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cells *in vitro*. *Immunology* 2014; 141: 123–131.
- Hu Y, Turner MJ, Shields J *et al.*: Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260–270.
- Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R *et al.*: B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–623.
- Miller T: Detection, incidence, and management of thyroid autoimmunity in Comparison of Alemtuzumab and Rebif in Multiple Sclerosis (CARE-MS) I and II. 65<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology (ANN), 16–23 March 2013, San Diego, USA, P01.173.
- Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N: Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43–49.
- Wynn D, Arnold DL, Cohen JA *et al.*: Detection, incidence, and management of glomerulonephritis in the alemtuzumab clinical development program. ECTRIMS – 29<sup>th</sup> Congress, 2–5 October 2013, Denmark, P597.