Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 14
proLékaře.cz | 22.11.2026

Využití alemtuzumabu u transplantací krvetvorných buněk

Mayer J., Brychtová Y.
Interní hematoonkologická klinika FN Brno

Souhrn

Alogenní transplantace krvetvorných buněk využívá schopnosti imunitních buněk dárce, T lymfocytů, ničit nádorové nebo leukemické buňky hostitele. Současně T lymfocyty dárce působí negativně proti zdravým tkáním hostitele. V posledním desetiletí dominuje použití periferních kmenových buněk u alogenních transplantací krvetvorných buněk, což na jedné straně znamená rychlejší přihojení štěpu a sníženou frekvenci relapsů nemoci, ale na druhé straně také vyšší frekvenci akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli. Začaly se používat některé další postupy, které významně rozšiřují možnosti indikace alogenních transplantací: 1. transplantace s redukovanou intenzitou přípravného režimu s cílem minimalizace toxických účinků chemoterapie nebo chemoradioterapie, kde dominantní antitumorózní efekt zprostředkují dárcovské T lymfocyty; 2. podání dárcovské leukocytární infuze k posílení reakce štěpu proti nádoru, proti leukemii. Reakce štěpu proti nádoru je vždy spjata s reakcí štěpu proti hostiteli. Monoklonální protilátka Campath 1 byla vyvinuta k odstranění T lymfocytů z dárcovského štěpu. V současnosti je komerčně dostupná humanizovaná protilátka alemtuzumab s variabilní krysí částí, ostatní části molekuly jsou lidské. Snižuje intenzitu reakce štěpu proti hostiteli, zvyšuje však frekvenci relapsů a infekcí. Alemtuzumab je využíván s různými druhy chemo- či chemoradioterapie, přesných dat je v současnosti relativně málo. Kromě druhu přípravného režimu je důležitá dávka a způsob podání alemtuzumabu: 1. parenterální podání pacientovi má antitumorózní efekt, imunosupresivní efekt na buňky příjemce a může také způsobit depleci T lymfocytů v transplantátu 2. podání alemtuzumabu přímo do transplantátu s efektem T deplece. Kromě peritransplantačního podání alemtuzumabu je možnost jeho využití také v terapii rozvinuté reakce štěpu proti hostiteli, ale dat je zatím velmi málo.
Klíčová slova: alogenní transplantace krvetvorných buněk, reakce štěpu proti hostiteli, imunosuprese, Campath, alemtuzumab

Summary

Mayer J, Brychtová Y.: The use of alemtuzumab in allogeneic stem cell transplantation

Allogeneic stem cell transplantation takes advantage of donor immunocompetent T lymphocytes to have an antimalignancy or antileukaemic effect, however which is associated with graft versus host effect generally. The allogeneic transplantations of peripheral blood stem cells are overbearing in the last ten years, which induce faster engraftment and fewer relapses of disease, while acute and chronic graft versus host disease are more frequent. There are new ways that significantly increase the indication of allogeneic stem cell transplantation: 1. transplantation with reduced intensity conditioning to decrease toxicity chemo or chemoradiotherapy, when the donor T lymphocytes have the major antimalignancy effect; 2. donor leukocytes infusion to intensification of antimalignancy effect. Monoclonal antibody Campath 1 was developed for clearence T lymphocytes from donor graft. On the present time there is available the humanised anti-CD 52 antibody alemtuzumab, which have the rat variable part of immunoglobuline and other parts are human. The usage of alemtuzumab during alogeneic stem cell transplantation drop intensity of graft versus host disease, while relapses and infections are more often. There are not a lot of data about results of combination alemtuzumab with chemo and chemoradiotherapy. The way of alemtuzumab is important for its effect: 1. intravenous administration has antimalignant effect and immunosupressive effect to host cells and might make depletion of T lymphocytes in the graft; 2. administration into the bag with donor graft makes only depletion of T lymphocytes. Alemtuzumab is useful for treatment of developed graft versus host disease, but there are a few data so far.
Key words: allogeneic stem cell transplantation, graft versus host disease, immunosuppression, Campath, alemtuzumab

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 1, p. 14–19.

Úvod

…the colonizing cells might retain the capacity of the donor to destroy by the reaction of immunity these residual leukaemic cells – and perhaps also the host… Tato geniální a snad se dá říci prorocká slova byla publikována již v roce 1956 (1), hluboko před érou klinických transplantací, daleko před poznáním GvHD (GvHD, graft versus host disease) a před poznáním mnoha, z dnešního pohledu elementárních zákonitostí imunologie. Charakterizují to, co se celou transplantologií vleče jako dosud nevyřešený trvalý spor – na jedné straně pozitivní vliv imunitních buněk proti nádoru nebo leukemii (GvT, GvL, graft versus tumor, leukaemia reaction), na druhé straně nežádoucí GvHD, která skutečně, bohužel, mnohé pacienty zahubí.

Monoklonální krysí protilátka CAMPATH 1 byla primárně vyvíjena s cílem odstranit z transplantátu kostní dřeně T lymfocyty, zodpovědné za reakci štěpu proti hostiteli. První práce byla na toto téma publikována v r. 1983 (2). Autoři předpokládali, že tato metoda bude daleko kvalitnější, než metody dosud používané. Původní protilátka CAMPATH-1 byla dále označována jako CAMPATH-1M (neboť šlo o IgM) a byla dále modifikována. Byla vytvořena krysí monoklonální protilátka třídy IgG2b, označovaná CAMPATH-1G. Tato protilátka také aktivo-

proLékaře.cz | 22.11.2026

vala komplement, ale byla velmi aktivní i v jiném procesu likvidace cílových buněk, ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Bylo také ukázáno, že při terapeutickém použití u lidí při podání i.v. má lepší účinky než původní CAMPATH-1M (3). Další modifikace původního preparátu CAMPATH byla tzv. humanizace. Variabilní části protilátky CAMPATH-1 zůstávají krysí, ostatní části molekuly jsou lidské (IgG1 kappa). CAMPATH-1 působí jednak aktivací komplementu, jednak mechanismem ADCC. Váže se na strukturu CD52, která se nachází na povrchu T i B lymfocytů. Lymfocyty mají těchto struktur na svém povrchu asi 450 000 a tvoří asi 5 % buněčného povrchu. Kromě všech typů lymfocytů (vyjma plazmatických buněk) se CD52 vyskytuje i na monocytech, makrofázích a eozinofilech. Není na kmenových buňkách krvetvorby (15). Na rozdíl od předchozích variant preparátu CAMPATH je jeho humanizovaná varianta komerčně dostupná jako alemtuzumab.

Postupně byly vyvinuty různé protokoly k podávání CAMPATH-1M a CAMPATH-1G in vitro a in vivo během transplantací kostní dřeně a jejich výsledky byly opakovaně publikovány. Precizní hodnocení by bylo poměrně komplikované, neboť bylo referováno 7 různých protokolů (4, 5) a jednalo se o různé choroby a různé předtransplantační režimy. Všechny tyto práce ale nyní již zůstávají do jisté míry historickými. Situace se v posledních letech výrazně změnila. Těchto změn je několik:

- Přechod od transplantací kostní dřeně k transplantacím periferních kmenových buněk,
- podávání DLI (donor leukocyte infusion) pro léčbu relapsů,
- zkvalitnění monitorování minimální zbytkové choroby po transplantaci,
- kvantitativní PCR (polymerase chain reaction),
- nemyeloablativní transplantace krvetvorných buněk,
- komerční dostupnost preparátu alemtuzumab (CAMPATH-1H).

Stručné shrnutí nových trendů v transplantologii

Transplantace alogenních periferních kmenových buněk

O této problematice jsme opakovaně referovali v českém odborném písemnictví (6–8). Od začátku 90. let 20. století je vidět prudký nárůst autologních transplantací periferních kmenových buněk (PBSC, peripheral blood stem cells). S určitým zpožděním nastal také nástup transplantací alogenních PBSC. Panovala totiž určitá obava, že může dojít k vyšší frekvenci závažnějších GvHD, neboť transplantát PBSC má odlišné složení než transplantát kostní dřeně. Dalším aspektem byla bezpečnost dárce. Podobně jako při získávání autologních PBSC, dárce musí dostávat injekce stimulujícího růstového faktoru, povětšinou G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Otázka klinického rozdílu transplantací provedených buňkami získanými z kostní dřeně nebo PBSC nebyla přes několik studií definitivně vyřešena. Nedávno byla publikována rozsáhlá práce, metaanalýza hodnotící 9 randomizovaných studií a celkem 1111 pacientů (9). Transplantace PBSC byly spjaty s: 1. rychlejší obnovou krvetvorby po transplantaci; 2. vyšší frekvencí akutní GvHD 3. a 4. stupně (ale ne 2.–4. stupně); 3. vyšší frekvencí chronické a chronické-extenzivní GvHD; 4. sníženou frekvencí relapsů; 5. lepším celkovým přežíváním a přežíváním beze známek nemoci u pacientů s pokročilou chorobou.

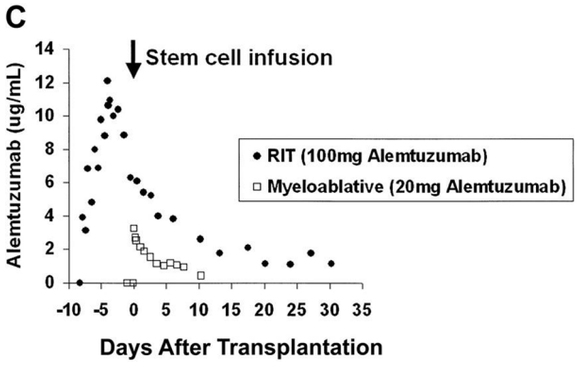
Podávání DLI pro léčbu relapsů

Postupně se hromadily poznatky o významu T buňkami zprostředkované imunity a, bohužel, o velmi těsném provázání GvHD a GvT. Tyto poznatky nakonec vedly k tomu, že byly provedeny pokusy posílit selhávající reakci GvT (GvL) po alogenní transplantaci dalším podáním leukocytů dárce. Je to tedy naprostý opak T buněčné deplece. Jak uvidíme dále, tyto dva postupy se ale navzájem nevylučují, ba naopak. Postup se označuje jako DLI (donor leukocyte infusion) a byl poprvé publikován v roce 1990 (10).

Další významný krok představuje zdokonalení metodik sledování tzv. minimální zbytkové choroby (11) a chimerismů (12) po transplantaci krvetvorných buněk. Oba tyto postupy mohou předpovídat hrozící relaps choroby a umožňují časnější intervenci, ať již ve smyslu snížení či vysazení zatím podávané imunosuprese, nebo přímo podání DLI. Tato opatření se mohou významně doplňovat s opatřeními, která sledují snížení frekvence a závažnosti GvHD, byť potenciálně za cenu snížení GvT efektu.

Nemyeloablativní transplantace krvetvorných buněk, transplantace s redukovanou intenzitou přípravného režimu (RIC, reduced-intensity conditioning)

Nejedná se o nějakou kompletně novou metodu, ale o modifikace stávajících transplantačních postupů s cílem minimalizovat toxické účinky, zvláště akutní. Standardní myeloablativní předtransplantační režimy jsou imunosupresivní, aby nedošlo k rejekci transplantátu, a zároveň je snaha, aby měly silný antitumorózní efekt. V důsledku



Obr. 1. Koncentrace alemtuzumabu v séru při různých schématech jeho podání. RIT-transplantace po režimu s redukovanou intenzitou, alemtuzumab v dávce 20 mg/den dny -8 až -4, myeloablativní režim – alemtuzumab 20 mg do transplantátu v den 0. Podle: Morris et al. Blood 2003; 102(17): 404–406.

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 16
proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 1. Přehled základních předtransplantačních režimů využívajících alemtuzumab podávaný i.v.

Režim	Autoři Počet nemocných	Poznámka
alemtuzumab ve vyšším dávkování		
alemtuzumab 20 mg/den dny -8 až -4 **fludarabin** 30 mg/m^2/den dny -7 až -3 **melfalan** 140 mg/m^2 den -2	Kottaridis et al., 2000 (18) 44	Poměrně rozšířený režim využívající relativně vysokou dávku alemtuzumabu, nepochybně přetrvávající v krvi i po transplantaci. Použit i pro transplantace od nepříbuzných dárců. Většinou použity PBSC. Potransplantační imunosuprese většinou jen cyklosporin A. Výrazně snížená frekvence GvHD. Pro srovnání – Pérez-Somón et al. (2002) porovnali tento režim s režimem bez alemtuzumabu ale s metotrexátem po transplantaci. Po režimu s alemtuzumabem bylo více CMV infekcí, méně aGvHD a cGvHD, méně časných kompletních remisí a vyšší nutnost podávání DLI. V delším časovém horizontu nebyly rozdíly v přežití.
alemtuzumab 10-20 mg/den dny -5 až -1 +**BEAM** chemoterapie: **carmustin** 300 mg/m^2 den -6 **cytosin arabinosid** 200 mg/m^2/den dny -5 až -2 **etoposid** 200 mg/m^2/den dny -5 až -2 **melfalan** 140 mg/m^2 den -1	Faulkner et al., 2004 (19) 65	Transplantát – PBSC. Potransplantační imunosuprese cyklosporin A + metotrexát. Kvalitní obnovení krvetvorby, minimální toxicita, nízká incidence GvHD. Pro srovnání – Przepiorka et al. (1998) uvádí 31 % aGvHD po režimu BEAM bez použití alemtuzumabu.
alemtuzumab 20 mg/den dny -8 až -4 **fludarabin** 30 mg/m^2/den dny -9 až -5 **busulfan** 4mg/kg/den dny -3 až -2	Ho et al., 2004 (20) 62	Režim použit i pro transplantace od nepříbuzných dárců. Jako zdroj kmenových buněk použita k. dřeň nebo PBSC. Potransplantační imunosuprese jen cyklosporin A. Velmi nízká frekvence a GvHD 3. a 4. st.: 0 % u příbuzných dárců a 9 % u nepříbuzných dárců. Pro srovnání – Martino et al. (2004) porovnali režim fludarabin+busulfan s podáním nebo bez podání alemtuzumabu. Alemtuzumab výrazně redukoval GvHD, ale vedl k vyšší nutnosti podávat DLI. Vzhledem k tomu, že po DLI vznikaly GvHD, byl nakonec výskyt GvHD v obou skupinách stejný. Přežití bylo také v obou skupinách stejné.
alemtuzumab 5x20 mg **fludarabin** 30 mg/m^2/den, 4-5 dnů **cyklofosfamid** 300 mg/m^2/den, 4 dny	Gupta et al., 2005 (21) 7	Transplantát – kostní dřeň nepříbuzných dárců. Potransplantační imunosuprese cyklosporin A. Režim zajistil kvalitní imunosupresi pro pacienty s aplastickou anémií.
alemtuzumab ve speciálních dávkovacích schématech		
alemtuzumab 10, 15 a 20 mg/den dny -21 až -19 **fludarabin** 30 mg/m^2/den dny -8 až -4 **melfalan** 140 mg/m^2 den -3	Shenoy et al., 2005 (22) 16	Snaha podávat alemtuzumab delší dobu před transplantací, aby jeho reziduální koncentrace neovlivňovala rekonstituci imunity po transplantaci. Stabilní obnovení krvetvorby a nízká incidence GvHD. Režim vhodný pro nemaligní choroby.
alemtuzumab v kombinaci s TBI, v nižších či standardních dávkách, haploidentické transplantace		
alemtuzumab i.v. infuze (8 hod) v dávce 15 mg/m^2 nebo 7,5 mg/m^2 den -2 **thiotepa** 10 mg/kg den -6 **cyklofosfamid** 30 mg/kg/den dny -4 až -3 **fludarabin** 30 mg/m^2/den dny -4 až -3	Dodero et al., 2005 (23) 27	Transplantát – PBSC. Potransplantační imunosuprese cyklosporin A + metotrexát. Dávka alemtuzumabu snížena, neboť po vyšší dávce se nevyskytovala GvHD. I takto nízce dávkovaný alemtuzumab výrazně snižuje frekvenci GvHD, ale jak bylo ukázáno, narušuje imunitní rekonstituci po transplantaci.
alemtuzumab 10 mg/den dny -5 až -2 **fludarabin** 30 mg/m^2/den dny -5 až -2 **TBI** 450 cGy den -6 (1 frakce, max. 12 cGy/min)	Popat et al., 2005 (24) 15	Jako zdroj kmenových buněk použita kostní dřeň nebo PBSC.
alemtuzumab 10 mg/den dny -7 až -3 **cyklofosfamid** 60 mg/kg/den dny -7 až -6 **TBI** 12 Gy celkem den -4 až -1	Khouri et al., 2004 (25) 12	Pacienti s ALL či agresivní CLL. Většinou použity PBSC. Potransplantační imunosuprese tacrolimus a metotrexát. Snaha snížit dávku alemtuzumabu s cílem minimalizovat jeho možné nežádoucí účinky na imunitu po transplantaci. Alemtuzumab nebyl detekovatelný v krvi ode dne -1 (senzitivita detekce od 0,5 mg/ml). Pravděpodobně díky jeho vazbě na maligní buňky. Bez rejekcí transplantátů a bez výskytu těžké GvHD.
alemtuzumab 0,2 mg/kg/den dny -8 až -3 **cyklofosfamid** 60 mg/kg/den dny -3 až -2 **TBI** 12 Gy celkem den -7 až -5	Kanda et al., 2005 (26) 12	Transplantát – PBSC. Potransplantační imunosuprese cyklosporin A + metotrexát. Režim umožnil bezproblémovou transplantaci od haploidentických dárců s frekvencí těžké GvHD jen 9 %.

toho jsou tyto režimy mimořádně toxické a vykazují poměrně vysokou morbiditu a mortalitu spjatou s transplantací. Další zvyšování antitumorózního účinku se dokonce ukázalo jako neúčinné, neboť se neúměrně zvyšovala i toxicita (13). Dá se tedy říci, že současné klasické myeloablativní režimy jsou přímo na hranici toho, co je ještě smysluplná intenzita. Postupně se ukázalo, jak bylo vysvětleno výše, jak důležitý je antitumorózní efekt alogenních lymfocytů. Začaly se objevovat práce, které ukazovaly, že při ponechání dostatečně imunosupresivního účinku přípravného předtransplantačnho režimu lze značně snížit jeho celkovou toxicitu, byť za cenu snížení antitumorózního účinku, a spíše se spoléhat na následný GvT efekt. Těchto režimů je v současnosti celá řada a na toto téma jsme publikovali práce i v českém písemnictví (8, 14). Některé režimy obsahují TBI (total body irradiation –

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 17
proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 2. Shrnutí některých větších studií využívajících alemtuzumab v peritransplantačním podání.

Autoři	Základní choroba Použitý režim	Stručná charakteristika studie
D´sa et al., 2003 (35)	Mnohočetný myelom, většinou jen jedna nebo 2 předchozí léčby fludarabin, melfalan, 100 mg alemtuzumabu	22 nemocných, dárci příbuzní i nepříbuzní, transplantát k. dřeň i PBSC. 3 časná úmrtí. 16 nemocných po terapii progredovalo. Pravděpodobně příliš imunosupresivní režim pro tyto nemocné.
Morris et al., 2004 (36)	NHL, n=88. Low-grade, n=41; high-grade, n=37; mantle cell, n=10. 37 pacientů po předchozí autologní transplantaci fludarabin, melfalan, 100 mg alemtuzumabu	Celkové přežití ve 3 letech pro high-grade NHL 34 %, pro mantle cell NHL 60 %, pro low-grade NHL 73 %. 36 nemocných dostalo DLI.
Faulkner et al., 2004 (19)	65 nemocných s lymfomy. BEAM-alemtuzumab	Celkové přežití ve 2 letech 68 %. Signifikantně lepší výsledky pro low-grade choroby, než pro agresivní choroby.
van Besien et al., 2005 (37)	52 pacientů, AML či MDS, nemocní s prognosticky závažnou chorobou, přidruženými chorobami, 25 % po předchozích transplantacích. fludarabin, melfalan, 100 mg alemtuzumabu	Přežití v 1 roce 48 %, s léčbou sdružená mortalita 33 %. Pacienti s příznivější charakteristikou choroby měli velmi dobré výsledky léčby.
Ho et al., 2004 (20)	62 nemocných s MDS či AML fludarabin, busulfan, alemtuzumab	Transplantace od příbuzných nebo nepříbuzných dárců. Celkové přežití v 1 roce 73 % (příbuzní dárci) a 71 % (nepříbuzní dárci).

celotělové ozáření) v nižších dávkách, součástí většiny režimů je fludarabin, a řady z nich také ATG (anti T-lymfocytární globulin) nebo alemtuzumab. Zpravidla obsahují také některou alkylační látku, jako melfalan, cyklofosfamid, nebo busulfan.

Alemtuzumab jako součást přípravných režimů

Těchto režimů je celá řada. Celou problematiku rozdělíme z didaktických důvodů na několik částí. Zprvu se budeme věnovat typům režimů, dávkování alemtuzumabu, možným vedlejším účinkům a dalším podobným oblastem, a potom shrneme výsledky transplantací s použitím alemtuzumabu u jednotlivých hematologických malignit.

Režimy s použitím alemtuzumabu

Tato problematika se rozpadá na dvě hlavní oblasti. První je typ chemoterapie, nebo chemoradioterapie a druhou je dávka a schéma podávání alemtuzumabu. Význam chemo- či chemoradioterapie je nepochybně obrovský, neboť tato část režimu může mít zásadní vliv na zbytkovou maligní populaci. Je nutné ale zdůraznit, že precizních dat je relativně málo. Například de Lima et al. (16) ukázali, že u nemyeloablativních režimů poskytoval lepší kontrolu základní choroby režim intenzivnější (s redukovanou intenzitou) než režim zcela nemyeloablativní. Zde se ale zaměříme hlavně na otázku dávkování a časování alemtuzumabu.

Alemtuzumab podávaný nitrožilně

Dávka a doba podání budou mít při tomto způsobu aplikace zcela zásadní význam. Campath nemusí ovlivňovat jen buňky příjemce a působit tedy jako imunosupresivum nebo antitumorózní preparát, ale za situace, kdy ho zůstane dostatečná koncentrace v krvi ještě i po transplantaci, může způsobovat určitý stupeň T buněčné deplece transplantátu se všemi s tím souvisejícími konsekvencemi. Morris et al. (17) porovnávali koncentrace alemtuzumabu v séru při dávkování den -8 až -4 v dávce 20 mg/den i.v. jako součásti režimu s redukovanou intenzitou, nebo při podání 20 mg jednorázově ke koncentrátu krvetvorných buněk podávaných den 0. Některé výsledky z této zásadní práce jsou na obrázku 1.

Přehledně jsou některá data týkající se podání alemtuzumabu peritransplantačně i.v. uvedena v tabulce 1.

Alemtuzumab přidávaný přímo k transplantátu

Alemtuzumab nemusí být podáván jen i.v., může být také přímo přidán k transplantátu krvetvorných buněk. Definitivní hodnocení publikovaných studií ale není jednoduché, neboť se mnohdy jedná o retrospektivní analýzy ne zcela homogenních dat. Technika podání alemtuzumabu je velmi jednoduchá (někdy označovaná „alemtuzumab in the bag“): protilátka se prostě přidá k transplantátu a ponechá se inkubovat na třepačce po dobu 30 minut a teplotě 25 °C. Poté se transplantát podá nemocnému. Dávka je 10–20 mg, zpravidla se volí maximální objem transplantátu pro tuto dávku kolem 500 ml (27), někteří autoři také udávají dávku 0,1–0,2 mg alemtuzumabu na 10^8 buněk (28). Uvažuje se, že jediným mechanismem není lýza cílových buněk během vlastní inkubace, ale i opsonizace buněk a jejich následná lýza po podání transplantátu mechanismem ADCC (29).

Možné komplikace po režimech s alemtuzumabem

Některé aspekty byly rozebrány již výše a shrnuty v tabulce 1. Jde hlavně o komplikace pramenící z toho, že vyzrávání imunity po transplantaci může být zpomaleno. To má sice na jedné straně pozitivní efekt na omezení výskytu a intenzity GvHD, na druhé straně to ale může mít negativní vliv na frekvenci relapsů a různých oportunních infekcí.

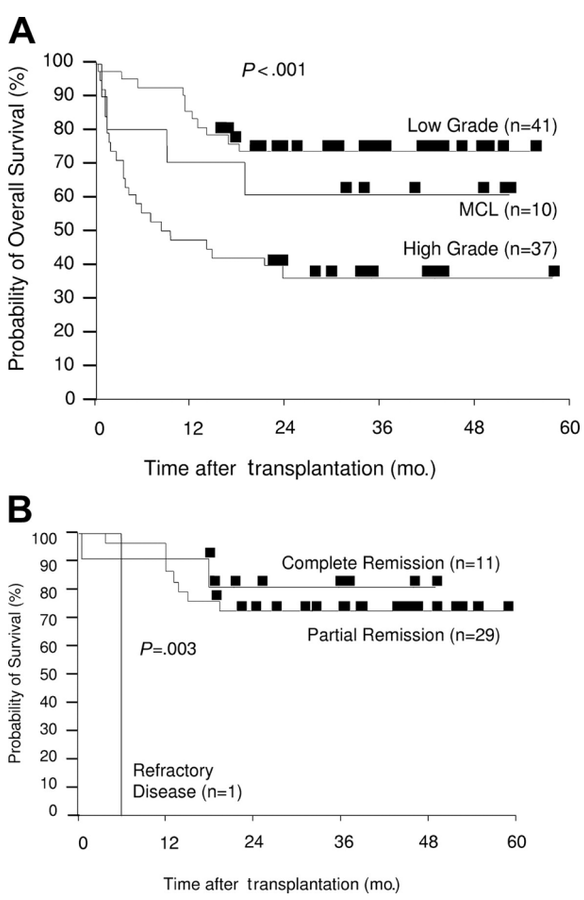
Po režimech s alemtuzumabem byl také popsán vyšší výskyt virových infekcí a neurologických komplikací. Chakrabarti et al. (30) uvádějí po režimu fludarabin+melfalan+100 mg alemtuzumabu výskyt CMV infekcí u 50 % nemocných s mediánem vzniku 27 dnů po transplantaci. Pravděpodobnost rekurence této infekce byla také kolem 50 %. Všichni 3 nemocní, u nichž se rozvinula CMV choroba, zemřeli. Chakrabarti et al. (31) také uvádějí 35 epizod respiračních viróz u 25 pacientů z 83 transplantovaných po stejném režimu.

proLékaře.cz | 22.11.2026

Nejčastěji se jednalo i parainfluenzu a RS virus. Více než polovina infekcí progredovala do postižení dolních dýchacích cest, ale vzhledem k časné terapeutické intervenci byla mortalita 8 %. Avivi et al. (32) také popisují 9% výskyt závažných neurologických komplikací, u nichž se jako rizikový faktor jevily virové infekce. Nemocní měli progresivní periferní senzomotorické radikuloneuropatie nebo myelitidy. Comeau et al. (33) také upozorňují na vysoký výskyt BK virurie. Bainton et al. (34) se na základě srovnání režimů obsahujících a neobsahujících fludarabin domnívají, že za vysokou frekvenci CMV infekcí po režimech s alemtuzumabem je zodpovědný právě fludarabin.

Dobře zpracované a doložené publikacemi jsou nežádoucí účinky režimu, který obsahuje 100 mg alemtuzumabu plus fludarabin a melfalan. O jiných režimech tak podrobná data nejsou. Mohou však být výrazně odlišná, zvláště v případě jiné dávky nebo jiné doby podání alemtuzumabu.

Klinické výsledky transplantací s použitím alemtuzumabu
Hlavní data jsou shrnuta v tabulce 2. Některé informace již byly prezentovány i v tabulce 1, zde se ale zaměříme hlavně na ty práce, které popisují výsledky u relativně homogenních skupin nemocných. Data týkající se nemocných s maligními lymfomy jsou také prezentována na obrázku 2.



Obr. 2. Celkové přežití pacientů s NHL po alogenní transplantaci krvetvorných buněk po režimu fludarabin+melfalan+alemtuzumab. Význam typu choroby. Oddíl B se týká jen nemocných s „low-grade" chorobou. Podle: Morris et al. Blood 2004; 104(36): 3865–3871.

Alemtuzumab v terapii GvHD

Vzhledem k charakteru mechanismu působení alemtuzumabu, k jeho uplatnění peritransplantačně a také k jeho experimentálnímu využití u chorob, jejichž podstatou je autoimunita, se logicky nabízí uplatnění tohoto preparátu i pro terapii rozvinuté GvHD. Dat na toto téma je zatím velmi málo, ale autoři jsou přesvědčeni, že tato oblast má rozvoj teprve před sebou. Palmer et al. (38) popisují u střevní GvHD histologický infiltrát buněk exprimujících CD52, což dává teoretický podklad pro tuto antiCD52 terapii. Carella et al. (39) popisují 3 případy akutní steroid rezistentní GvHD postihující játra a ve 2 případech i střevo. Vždy došlo po podání alemtuzumabu k vynikající léčebné odpovědi. Bohužel, autoři jednoznačně neuvádějí dávkování. Pacienti dostali alemtuzumab vždy několik dnů po sobě, event. s několikadenními pauzami, a např. pacient č. 2 dostal celkovou dávku 73 mg ve dnech 0, 1, 2 a 7. Wandroo et al. (40) popisují 2 případy steroid rezistentní jaterní akutní GvHD úspěšně léčené alemtuzumabem. Jejich léčebné schéma bylo alemtuzumab 5 dnů po sobě v dávce 10 mg/den.

Závěr

Ani po 50 letech od prvních klíčových pokusů s alogenními transplantacemi krvetvorných buněk se nepodařilo od sebe oddělit reakci štěpu proti nádoru a reakci štěpu proti hostiteli. To ukazuje, jak je transplantace imunity extrémně náročná. Nicméně, je také vidět, jakého pokroku bylo celkově dosaženo. Sofistikované moderní technologie umožnily vyrobit monoklonální protilátku alemtuzumab, která obsahuje vhodnou sekvenci aminokyselin pocházející z původní krysí protilátky a další struktury, identické s lidskými protilátkami tak, aby bylo dosaženo likvidace lymfocytů, ale minimální nebo žádné imunitní reakce pacienta proti cizorodé bílkovině. Tato protilátka dokáže snížit výskyt závažných GvHD. V současné době se intenzivně řeší problematika dávkování alemtuzumabu. vhodnost kombinace s některými předtransplantačními režimy a také otázka správných indikací.

Literatura

1. **Barnes DW, Corp MJ, Neal FE.** Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow. Brit Med J 1956; 32(4993): 626–627.
2. **Hale G, Bright S, Chumbley G, et al.** Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. Blood 1983; 62: 873–882.
3. **Dyer MJS, Hale G, Hayhoe FGJ, Waldmann H.** Effect of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody type. Blood 1989; 73: 1431–1439.
4. **Hale G, Waldmann H.** Recent results using CAMPATH-1 antibo-

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 19
proLékaře.cz | 22.11.2026

dies to control GVHD and graft rejection. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 305–308.
5. **Waldmann H, Hale G, Cividalli G, et al.** Elimination of graft-versus-host disease by in-vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte antibody (CAMPATH-1). Lancet, Sept 1, 19984, 483–485.
6. M**ayer J, Vorlíček J.** Transplantace kmenových krvetvorných buněk periferní krve. Část 1. Vnitřní lék 1995; 41: 258–262.
7. **Mayer J.** Nahradí transplantace alogenních kmenových buněk kostní dřeň? Klinická onkologie 1998; 11: 33–40.
8. **Mayer J.** Co jsou to nemyeloablativní transplantace krvetvorných buněk? Vnitřní lék 2001; 47(Suppl.): 29–33.
9. **Stem Cell Trialists´Collaborative Group:** Allogeneic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual data meta-analysis of nine randomized trials. J Clin Oncol 2005; 23: 5074–5087.
10. **Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, et al.** Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood 1990; 76: 2462–2465.
11. **Zipf TF, Johnston DA.** Leukemia and lymphoma. Detection of minimal residual disease. Humana Press 2003; 257 s.
12. **Horký O, Dvořáková D, Mayer J.** Kvantitativní analýza chimerismu po alogenní transplantaci hematopoetických buněk. Trans Hemat dnes 2004;10: 70–75.
13. **Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al.** Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. Blood 1991; 77: 1660–1665.
14. **Mayer J, Krahulová M, Kořístek Z, et al.** Alogenní transplantace periferních kmenových buněk po nemyeloablativním režimu. První zkušenosti. Čas lék čes 1999; 138: 624–627.
15. **Hale G.** The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. Cytotherapy 2001; 3: 137–143.
16. **De Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell A, et al.** Nonablative versus reduced–intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2004; 104: 865–872.
17. **Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, et al.** Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. Blood 2003; 102: 404–406.
18. **Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al.** In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. Blood 2000; 96: 2419–2425.
19. **Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, et al.** BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. Blood 2004; 103: 428–434.
20. **Ho AYL, Pagliuca A, Kenyon M, et al.** Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilieage dysplasia using fludarabine, busulfan, and alemtuzumab conditioning. Blood 2004; 104: 1616–1623.
21. **Gupta V, Ball SE, Sage D, et al.** Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 467–471.
22. **Shenoy S, Grossman WJ, DiPersio J, et al.** A novel reduced-intensity stem cell transplant regimen for nonmalignant disorders. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 345–352.
23. **Dodero A, Carrabba M, Milani R, et al.** Reduced-intensity conditioning containing low-dose alemtuzumab before allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: graft-versus-host disease is decreased but T-cell reconstitution is delayed. Exp Hematol 2005; 33: 920–927.
24. **Popat U, Carrum G, May R, et al.** CD52 and CD45 monoclonal antibodies for reduced intensity hemopoietic stem cell transplantation from HLA matched and one antigen mismatched unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 1127–1132.
25. **Khouri IF, Albitar M, Saliba RM, et al.** Low-dose alemtuzumab (Campath) in myeloablative allogeneic stem cell transplantation for CD52-positive malignancies: decreased incidence of acute graft-versus-host-disease with unique pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 833–837.
26. **Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al.** In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo graft manipulation. Transplantation 2005; 79: 1351–1357.
27. **Chakrabarti S, MacDonald D, Hale G, et al.** T-cel depletion with Campath-1H "in the bag" for matched related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is associated with reduced graft-versus-host disease, rapid immune reconstitution and improved survival. Br J Haematol 2003; 121: 109–118.
28. **Novitzky N, Thomas V, Hale G, Waldmann H.** Campath-1 Abs "in the bag" for hematological malignancies: the Cape Town experience. Cytotherapy 2004; 6: 172–181.
29. **Hale G, Jacobs P, Wood L, et al.** CD52 antibodies for prevention of graft-versus-host disease and graft rejection following transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 69–76.
30. **Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al.** High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. Blood 2002; 99: 4357–4363.
31. **Chakrabarti S, Avivi I, Macinnon S, et al.** Respiratory virus infections in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with Campath-1H: high incidence but low mortality. Br J Haematol 2002; 119: 1125–2232 (a).
32. **Avivi I, Chakrabarti S, Kottaridis P, et al.** Neurological complications following alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 137–142.
33. **Comeau T, Shea T, Gabriel D, et al.** BK viruria in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: increased incidence in patients receiving alemtuzumab as conditioning therapy and lack of efficacy of cidofovir. Blood 2004; 104(11): abstract No 3160.
34. **Bainton RD, Byrne JL, Davy B, Russel NH.** Fludarabine increases the risk of CMV infection in reduced intensity allogeneic transplants receiving pre-transplant campath. Blood 2002; 100(11): abstract No 2466.
35. **D'sa S, Peggs K, Pizzey A, et al.** T- and B-cell immune reconstitution and clinical outcome in patients with multiple myeloma receiving T-cell-depleted, reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation with and alemtuzumab-containing conditioning regimen followed by escalated donor lymphocyte infusions. Br J Haematol 2003; 123: 309–322.
36. **Morris E, Thomson K, Craddock C, et al.** Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104: 3865–3871.
37. **van Besien K, Artz A, Smith S, et al.** Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2005; 23: 5728–5738.
38. **Palmer J, Bhaghat G, Green P, et al.** CD52 expression in celiac sprue and gut graft versus host disease. Blood 2003; 102(11): abstract No 4823.
39. **Carella AM, Beltrami G, Scalzulli PR, et al.** Alemtuzumab can successfully treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 131–132.
40. **Wandroo F, Auguston B, Cook M, et al.** Successful use of Campath-1H in the treatment of steroid refractory liver GvHD. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 285–287.

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
Interní hematoonkologická klinika
FN Brno, Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: mayerj@fnbrno.cz

Odesláno: 8. 1. 2005
Přijato: 19. 1. 2006