

## Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia

Phillip Scheinberg, Olga Nunez, Barbara Weinstein, et al.

Hematology Branch and 2 Office of Biostatistics Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD

*Blood*, 12 January 2012, Vol. 119, No.2, pp.345–354.

Těžká získaná aplastická anémie (SAA) je hematologické onemocnění charakterizované pancytopenií a hypoproliferativní kostní dření. Klinické zkušenosti a laboratorní data svědčí pro mechanismus imunitně zprostředkované destrukce hematopoetických progenitorových a kmenových buněk. Alternativou k terapii zaměřené na potlačení imunitního systému je transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Koňský antithymocytový globulin (ATG) + cyklosporin je nejvíce studovaným postupem. Vede k hematologické odpovědi u 60–70 % pacientů při iniciační terapii. K relapsu však dochází přibližně u 30 % pacientů a klonální evoluci přibližně v 10–15 %. Z tohoto důvodu je výsledek této léčby omezený. Pro dosažení hematologické odpovědi při iniciační léčbě SAA je účinnější než králičí ATG+cyklosporin. Autoři této práce porovnali vlastní zkušenosti s králičím ATG+cyklosporinem a podáním **alemtuzumabu** (Campath-1H), humanizované IgG<sub>1</sub> monoklonální protilátky (mAb) zaměřené proti struktuře CD52 lymfocytů.

**Předmětem** práce je prospektivní studie s použitím alemtuzumabu u pacientů s SAA, rozdělených do 3 skupin: (1) s dosud neléčeným onemocněním; (2) s relapsem onemocnění; a (3) s refrakterním onemocněním.

**Soubor, metody a výsledky.** Celkově bylo do studie zahrnuto 90 pacientů ve stáří 3–75 roků, kteří dostávali alemtuzumab podle 3 různých výzkumných protokolů. Distribuce pacientů byla tato: 27 pacientů s refrakterním onemocněním (randomizováni: králičí ATG+cyklosporin, alemtuzumab), 25 pacientů s relapsem (jedno rameno, jen alemtuzumab), 16 pacientů s dosud neléčeným onemocněním, u 12 pacientů alemtuzumab jako záchranná léčba, když neodpověděli na iniciační léčbu králičím ATG+cyklosporin a 10 pacientů po selhání jak koňského tak králičího ATG. Charakteristika pacientů a souhrn vážných nepříznivých účinků vyžadujících hospitalizaci jsou uvedeny v tabulkách. Dávkování: Po testovací dávce 1 mg byl alemtuzumab (Campath; Genzyme) podáván 10 mg/dávka/den po dobu 10 dnů v intravenózní infuzi trvající 2 hodiny. Děti pod 10 kg dostávali 0,2 mg/kg/den po dobu 10 dnů (ne-

překročit 10 mg /den). Mezi nežádoucími vedlejšími účinky byly v 7 případech poruchy štítné žlázy (u 5 hypothyreóza a u 2 hyperthyreóza). Všichni pacienti s thyreotoxi-kózou byli léčeni ambulantně. Z ostatních projevů zaznamenány hemorhagické příhody, febrilní neutropenie s negativní nebo pozitivní kulturou, v jednom případě u pacienta s relapsem progresivní multilokální leukoencefalopatie. **Výsledky.** Primárním konečným bodem ve všech studiích byla hematologická odpověď v 6 měsících. Sekundární body zahrnovaly hematologickou odpověď ve 3 měsících a ročně sílu hematologické odpovědi, relaps, klonální evoluci k myelodysplazii nebo akutní leukemii a celkové přežití. Ve skupině randomizovaných pacientů s refrakterním onemocněním byla odpověď při alemtuzumabu ve 37 %, u králičího ATG+cyklosporin 33 %. Třiletá doba přežití byla 83 % při alemtuzumabu a 60 % u králičího ATG. Ve skupině s relapsovou chorobou v jednoramenné studii s alemtuzumabem byla odpověď v 56 % a třileté přežití 86 %. Ve skupině dosud neléčených pacientů (n = 16) byla monoterapie alemtuzumabem srovnávána s koňským ATG+cyklosporin a králičím ATG+cyklosporin v tříramenné studii. Část studie v rameni s alemtuzumabem byla však časně přerušena na doporučení centra (Data Safety and Monitoring Board). Hematologická odpověď byla pozorována jen u 3 pacientů a byla 3 časná úmrtí. Osm pacientů, kteří neodpověděli na iniciační alemtuzumab, potom dostalo králičí ATG+cyklosporin a 5 odpovědělo. Třileté přežití bylo 63 %. Příčiny úmrtí byly: klonální evoluce (n = 1), mykotická pneumonie (n = 1), septikemie (n = 2), nekrotizující fasciitida po HSCT (n = 1) a metastazující rakovina plic (n = 1). Tyto údaje naznačují, že alemtuzumab nemusí být v léčbě u dosud neléčených pacientů tak účinný při srovnání se standardní léčbou s koňským ATG+ cyklosporinem.

**Závěr.** Autoři uzavírají studii s tím, že alemtuzumab je účinný u SAA, avšak nejlepší výsledky v dané studii byly získány v souboru pacientů s relapsem a v souboru pacientů s refrakterním onemocněním.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.