

krotizujícího faktoru alfa (TNF- α), interleukinu 6 (IL-6) a interferonu gama (IFN- γ), provázející lymfodepleci. Následkem uvolnění cytokinů během infuze byla u většiny pacientů v klinických studiích popsána lehká až středně závažná infuzní reakce (23). Nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, vyrážku, pyrexii, nauzeu, kopřivku, pruritus, insomnii, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoi, tachykardii, bradykardii, dyspepsii, závrať. Z tohoto důvodu je doporučováno podání methylprednisolonu první tři dny léčebného cyklu, podáváme antipyretika a antihistaminika. K závažným nežádoucím účinkům došlo u 3 % pacientů (18). Klinická manifestace anafylaxe byla hlášena ojediněle. V průběhu aplikace alemtuzumabu je nutné pečlivě monitorovat vitální funkce. Při klinicky významných změnách musí být podání léku přerušeno a nemocný dále došetřen.

Infekce

Ve studiích CARE-MS bylo přítomno asi 70 % mírných až středně těžkých infekcí v porovnání s interferonem, kde se vyskytly u 45–66 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o infekce horních a dolních dýchacích cest, uroinfekce, herpetické infekce včetně herpes zoster, orální kandidózu, chřipku, otitidu, genitální herpes. Byly popsány také některé atypické infekce, např. aktivace latentní TBC, spirochetové infekce (21, 24). V nezaslepených studiích se pak vyskytla listeriová meningitida, která byla popsána i ve studii CAMMS223, dále pyogenní granulom, gingivitida, cholecystitis, atypická pneumonie, reaktivace cytomegalové infekce. Jejich frekvence je však relativně nízká (25). Bylo také popsáno několik případů PML u pacientů s lymfomem léčenými chemoterapií (6).

Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny protilátky proti viru varicella zoster. Pokud nemocný neštovice neprodělal, měl by být očkován. Vzhledem k vyšší incidenci herpetických infekcí se doporučuje během léčby a následující měsíc podávat acyklovir v dávce 200 mg dvakrát denně perorálně. Před léčbou musí být vyloučeny také aktivní chronické infekce, zejména tuberkulóza, syfilis, HIV, hepatitida B, C. Nejsou údaje o bezpečnosti živých vakcín po léčbě. Proto je doporučováno, aby byli nemocní imunizováni více než šest týdnů před zahájením léčby a následně by již neměli být očkováni živými vakcínami. Pacienti by

Tab. 3. CARE-MS I Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

	Celková incidence nežádoucích účinků									
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR (per 100 patient-years)		
	Incidence, %							R0-2 (N=376)	R3-7 (N=360)	R0-7 (N=376)
	R1 (N=376)	R2 (N=376)	R3 (N=360)	R4 (N=344)	R5 (N=340)	R6 (N=335)	R7 (N=321)			
Nežádoucí účinky celkem	93.6	84.0	75.8	73.8	69.4	63.0	56.7	679.7	112.1	441.8
Závažné nežádoucí účinky	12.0	8.2	10.8	8.7	5.0	4.2	5.9	10.4	5.9	7.0
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	78.2	75.3	75.0	73.3	68.8	62.7	56.1	168.2	108.3	133.1
Infekce	56.1	47.3	46.1	41.0	40.0	35.5	30.8	67.9	36.3	43.4
Závažné infekce	1.6	0.3	1.7	0.9	0.6	0.6	0.9	0.9	0.8	0.9
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	6.4	9.6	15.0	7.8	3.5	3.0	1.6	8.6	8.4	9.8
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0.5	0.8	3.9	0.3	0.9	0	0	0.7	1.1	1.0
ITP	0.3	0.5	0	0.3	0	0.3	0	0.4	0.1	0.2
Nefropatie	0	0	0.3	0	0	0	0	0	0.1	0
Malignity	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3

EAIR – exposure-adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188

Tab. 4. CARE-MS II Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

	Celková incidence nežádoucích účinků									
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR (per 100 patient-years)		
	Incidence, %							R0-2 (N=435)	R3-7 (N=412)	R0-7 (N=435)
	R1 (N=435)	R2 (N=434)	R3 (N=412)	R4 (N=387)	R5 (N=367)	R6 (N=357)	R7 (N=336)			
Nežádoucí účinky celkem	94.7	92.6	83.3	81.4	79.8	77.0	62.2	871.4	179.8	673.0
Závažné nežádoucí účinky	12.6	9.9	10.2	14.5	10.4	9.0	9.5	11.1	9.7	9.3
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	85.7	87.3	83.0	80.6	79.8	75.9	61.3	252.5	176.0	204.1
Infekce	63.2	61.8	50.0	50.6	44.7	43.7	34.2	89.0	45.8	58.5
Závažné infekce	2.1	1.8	1.2	2.3	1.9	1.7	3.3	1.9	1.8	1.7
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	5.1	8.8	17.2	5.4	3.3	4.2	2.4	7.3	9.3	9.6
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0	0.5	3.2	1.3	0	0.3	0.3	0.2	1.2	0.9
ITP	0.2	0.7	0.5	1.8	0.3	0.6	0	0.5	0.7	0.6
Nefropatie	0	0.2	0	0	0	0	0.3	0.1	0.1	0.1
Malignity	0	0.5	0.5	0	0	0.6	0.3	0.2	0.2	0.2

EAIR – exposure adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura.

Zdroj: upraveno podle Singer B, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

neměli jíst potraviny potenciálně obsahující listerie (23).

Získaná autoimunitní onemocnění

Nejčastěji dochází k postižení štítné žlázy, které bylo popsáno u 37 % pacientů léčených alemtuzumabem (26). Mechanismus těchto onemocnění není dosud jednoznačně objasněn, předpokládá se nerovnováha mezi proliferací a deplecí T-lymfocytů po léčbě. V klinických studiích CAMMS223, CARE-MS I a MS II se tyreoiditida vyskytla s nejvyšší frekvencí v prvních třech letech po prvním léčebném cyklu a je ovlivnitelná běžnou léčbou. Kontroly hormonů štítné žlázy po léčbě by měly být prováděny v tříměsíčních intervalech.

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Byla popsána asi u 2 % pacientů (26). Ve studii CAMMS223 bohužel jeden pacient zemřel na intracerebrální krvácení. Toto onemocnění vzniká u většiny pacientů mezi 1. a 4. rokem po první expozici alemtuzumabu a může se klinicky manifestovat např. snadnou tvorbu modřin, petechiemi, samovolným krvácením ze sliznic. Je ovlivnitelné léčbou kortikoidy, intravenózním podáním IgG, anti-Rh(D), transfuzemi destiček či rituximabem s dlouhodobou remisí (19, 20, 21). Proto musí být pravidelně kontrolován krevní obraz a diferenciál před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze.