

CAMPATH-1H (ALEMTUZUMAB) V LÉČBĚ LEUKEMIÍ A V MODULACI IMUNITY

CAMPATH-1H (ALEMTUZUMAB) IN THE TREATMENT OF LEUKEMIAS AND IN MODULATION OF IMMUNITY

MAYER J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO, PRACOVÍŠTĚ BOHUNICE

Souhrn: Alemtuzumab je další z monoklonálních protilátek, které nacházejí místo v onkologii. Zdá se ale, že v tomto případě by jeho uplatnění mohlo být širší. Jedná se o humanizovanou anti CD52 protilátku, která je zaměřena proti lymfocytům. V přehledu je popsána historie objevu, mechanismus působení, vedlejší účinky a způsob podání. Největší zkušenosti jsou dosud získány u nemocných s chronickou lymfatickou leukémií, kde alemtuzumab, přes silnou předchozí léčbu nemocných, dosahuje velmi dobrých léčebných odpovědí. Další uplatnění je u T lymfocytárních malignit, zvl. u T prolymfocytární leukémie. Jsou také zprávy o použití u autoimunních cytopenií a jako imunosupresiva v dalších indikacích. Alemtuzumab je také možné použít pro T buněčnou depleci při alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Klíčová slova: alemtuzumab, anti CD52, chronická lymfatická leukémie, transplantace kostní dřeně, T prolymfocytární leukémie

Summary: Alemtuzumab is another monoclonal antibody, which has found its place in oncology. Furthermore, it seems that its usage can be even broader. Alemtuzumab is humanized anti-CD52 antibody targeted to the lymphocytes. In this review, the history of alemtuzumab discovery, mechanism of action, side effects, and mode of administration are described. So far, the greatest experience has been gathered in the field of chronic lymphocytic leukemia. Despite of the fact that the majority of patients had been heavily pretreated, alemtuzumab was effective. Further areas of indications are T lymphocyte malignancies, especially T prolymphocytic leukemia. There are also reports indicating effectiveness of alemtuzumab for the treatment of autoimmune cytopenias, and its usage as an immunosuppressive drug in other indications. Alemtuzumab can be also used for the T-cell depletion in the setting of allogeneic transplantation of hematopoietic cells.

Key words: alemtuzumab, anti-CD52, chronic lymphocytic leukemia, bone marrow transplantation, T-prolymphocytic leukemia

Úvod

Tato protilátka má dlouhou historii. Do klinické praxe se „oficiálně“ (jako registrovaný lék) dostala až po 20 letech, v roce 2001. Její kořeny sahají do dob, kdy byly objeveny monoklonální protilátky, tedy do druhé poloviny 70. let 20. století. Izolována byla v roce 1980. Původní idea byla nalézt protilátku, která by selektivně eliminovala T lymfocyty transplantátu kostní dřeně (ošetření transplantátu *in vitro*), aby nenastala reakce štetu proti hostiteli (graft-vs-host disease, GvHD). Základní protilátka vznikla imunizací krys lidskými T lymfocyty (Waldmann, 2002). První získaná a použitelná protilátka byla zaměřena proti struktuře CD52 a byla schopna vázat lidský komplement. Byla označena CAMPATH-1M, ze slova Cambridge Pathology 1 IgM. Tyto výzkumy se totiž prováděly na univerzitě v Cambridge. Tam měly podobné výzkumy velkou tradici: působili tam Robin Coombs a také objevitelé monoklonálních protilátek, Cesar Milstein a Georges Köhler. CAMPATH-1M byl zkoušen ve spolupráci s vynikajícím imunologem transplantací krvetvorných buněk, Shimonem Slavinem, jako prevence GvHD (Waldman et al., 1984, Slavin et al., 1985). Záhy se ale ukázala stinná stránka T-buněčné deplece transplantátů – vyšší riziko rejekce štetu. Pro klinické použití pro léčbu lymfatických leukémií bylo potřeba vyvinout IgG2b variantu CAMPATH-1, neboť varianty IgM, IgG2a a IgG2c se v klinice (při podání *in vivo*) neukázaly jako účinné (Dyer et al., 1989). To se nakonec také podařilo a tato varianta byla označena jako CAMPATH-1G (Dyer et al., 1989). Problém pro klinické použití byl ovšem v imunogenicitě krysí protilátky. Proto byla vyvinuta humanizovaná verze, CAMPATH-1H. Využívá variabilní části kry-

sí CAMPATH-1 protilátky IgG2a, ostatní části molekuly jsou lidské (IgG1 kappa). Poprvé bylo její použití popsáno u 2 nemocných s chronickou lymfatickou leukémií (CLL) v roce 1988 (Hale et al.).

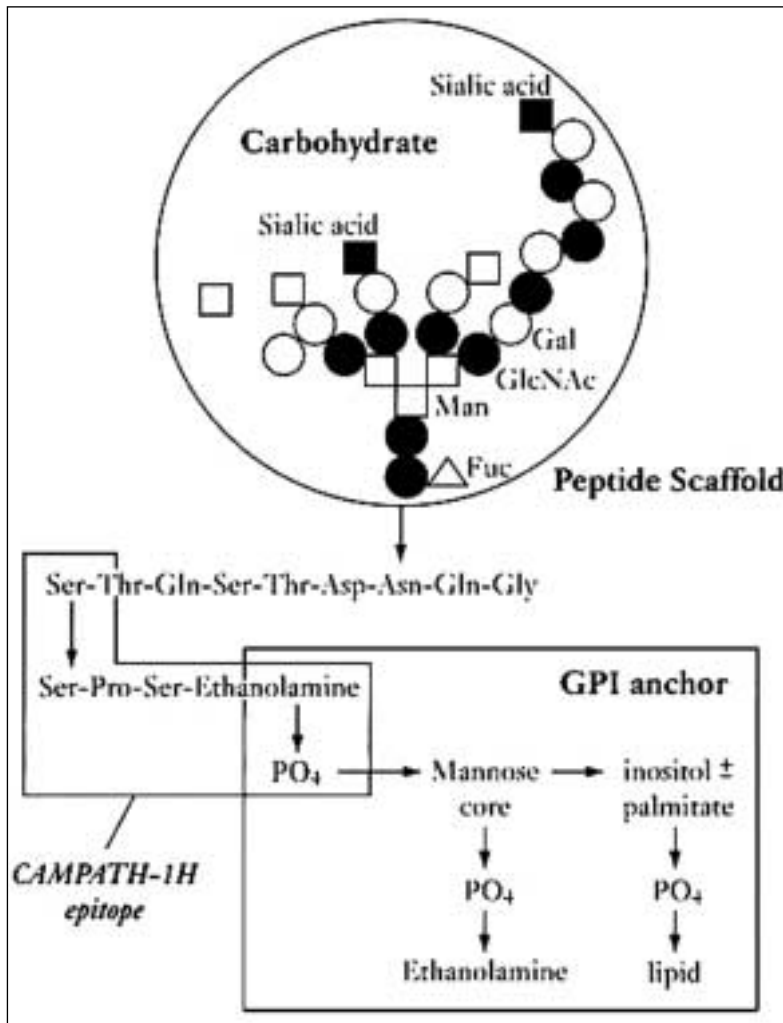
Mechanismus účinku a dávkování

Alemtuzumab působí jednak aktivací komplementu, jednak mechanismem ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Váže se na strukturu CD52, která se nachází na povrchu T i B lymfocytů. CD52 je glykoprotein s vyjímečně krátkou sekvencí pouze 12 aminokyselin (viz obrázek 1). GPI, glykosylfosfatidylinositolová kotva jej drží ve vnější vrstvě buněčné membrány. CD52 je jeden z velmi frekventně se vyskytujících glykoproteinů. 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. Mimo to se také vyskytuje na povrchu epitelálních buněk mužského reprodukčního traktu. Není na kmenových buňkách krvetvorby (Hale, 2001).

Lék je k dispozici pod názvem MabCampath v krabičkách s obsahem 3x30 mg alemtuzumabu v ampulích v roztoku.

Po podání léku se mohou vyskytovat různé akutní nežádoucí účinky, jako jsou ztuhlost, horečka, nevolnost a zvracení, pokles krevního tlaku, vyrážky, chřipkové příznaky, dušnost a další. Tyto reakce jsou způsobeny uvolněním cytokinů jako jsou TNF- α , IFN- γ a IL-6. Může také dojít k přechodnému poklesu granulocytů a destiček. Závažnější jsou ale změny v koncentraci lymfocytů, kde dochází ke hluboké lymfopenii v periferní krvi. Koncentrace makrofágů, NK buněk a B lym-

Obrázek č. 1. Diagram lidského antigenu CD52, ukazující epitop poznávaný CAMPATH-1H. Podle: Hale G.: The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 3, 2001, 137-143.



focytů se upravují po několika měsících, ale koncentrace CD4+ a CD8+ lymfocytů mohou zůstat pod normou mnohem déle (Hale, 2001). Z toho vyplývá zvýšené riziko infekčních komplikací. Proto se při léčbě alemtuzumabem doporučuje profylaktické podávání některých léků. Akutní příznaky lze zklidnit podáváním sedativních antihistaminik, paracetamolem a nebo hydrokortisonem. Infekční komplikace lze zmírnit profylaktickým podáváním léků proti *Pneumocystis carinii*, herpetickým virům, event. houbám. Doporučuje se sledování cytomegaloviru pomocí molekulárně – biologických metod.

Běžné dávkování je 3 mg den 1, 10 mg den 2, 30 mg den 3 a v případě dobré tolerance dále 30 mg 3-krát týdně po dobu maximálně 12 týdnů v iv. infuzi trvající asi 2 hodiny. Úvodní perioda zvyšování dávky může trvat déle v případě intolerance léku. Dávka by neměla být zvýšena, dokud nemocný dobře netoleruje dávku nižší.

Klinické uplatnění alemtuzumabu

Nejstarší indikací bylo **podávání při transplantacích krvetvorných buněk**. CAMPATH-1 ať již ve variantě M nebo G (a později H) byl podáván in vitro k transplantátu a nebo i in vivo nemocnému. V současné době existuje podrobná analýza 4264 nemocných, jimž byl CAMPATH-1 podán (Hale et al., 2001). T-buněčné deplece transplantátů je vždy delikátní záležitostí, neboť snížení rizika GvHD s sebou nese také zpo-

malení vyzrávání imunity po transplantaci, zvýšené riziko infekcí, rejekce transplantátu a relapsu maligní choroby. Z podrobných analýz se zdá, že CAMPATH-1H dává stejné výsledky, jako CAMPATH-1G. Nejlepší je pravděpodobně podání léku in vitro k transplantátu nebo in vivo před transplantací. Vhodné je podávat dále cyklosporin A po transplantaci. Vzhledem k pokrokům v transplantologii zůstávají nezodpovězeny některé důležité otázky, jako je role CAMPATH-1 při alogenní transplantaci periferních kmenových buněk a nebo u nemyeloablativních transplantací (Hale et al., 2001).

Maligní lymfoproliferativní onemocnění představují další velkou oblast použití alemtuzumabu. Dosud bylo publikováno několik studií u nemocných s **chronickou lymfatickou leukémií (CLL)**, u nichž selhala předchozí léčba (Bowen et al., 1997, Östeborg et al., 1997, Rai et al., 2000, Keating et al., 2002). Největší množství dat poskytuje recentní studie z roku 2002 (Keating et al.). Bylo léčeno celkem 93 pacientů ze 21 center, kteří absolvovali až 7 předchozích terapií, minimálně jeden režim založený na alkylačních látkách a u nichž selhala léčba fludarabinem. 70% nemocných dokončilo plánovanou terapii, 33% dosáhlo léčebné odpovědi (2% kompletních remisí) a u 54% došlo ke stabilizaci choroby. Medián času do dosažení léčebné odpovědi byl 1,5 měsíce a trvání odpovědi 8,7 měsíce. Alemtuzumab způsobil redukcii infiltrovaných míst u signifikantního počtu pacientů (lymfadenopatie – 74%, hepatomegalie – 75%, splenomegalie – 82%). Po léčbě také docházelo ke zlepšení anémie, trombocytopenie nebo neutropenie, přestože přechodně alemtuzumab způsoboval trombocytopenii a neutropenii. Alespoň jedna infekční epizoda se objevila u 55% nemocných, u 27% závažného charakteru. Jednalo se o bakteriální sepsu, povrchové kandidózy, infekce cytomegalovirem, herpes simplex virem, ale i o pneumocystovou pneumonii, aspergillozu a další. Závažné byly změny v koncentracích lymfocytů, které klesaly na velmi nízké hodnoty. Medián nejnižší hodnoty CD4+ buněk byl 2.10⁶/l během 4. týdne léčby, potom docházelo ke vzestupu koncentrací. Podobně se chovaly i CD8+ buňky. Koncentrace imunoglobulinů se neměnily. Tyto studie shodně potvrdily, že alemtuzumab je velmi potentní látka, která vykazuje signifikantní efekt i u nemocných, kteří absolvovali masivní předchozí terapii.

Nabízí se tedy podávat alemtuzumab dříve v průběhu choroby (Östeborg et al., 1996, Lundin et al., 2000) nebo jej kombinovat s jinými látkami, jako je rituximab nebo fludarabin (Faderl et al., 2002, Kennedy et al., 2002). S těmito postupy zatím sice není dostatek zkušeností, ale první výsledky vypovídají nadějně.

Vzhledem k tomu, že alemtuzumab se váže také na T lymfocyty, nabízí se jeho využití i u **malignit z T buněk**. Vynikajících léčebných úspěchů bylo dosaženo u **T-prolymfocytární leukémie**, u níž lze nyní alemtuzumab zvažovat jako lék první volby (Dearden et al., 2002). Alemtuzumab lze použít i u kožních T lymfomů, LGL leukémie a leukémie-lymfomu dospělých z T buněk (Dearden et al., 2002).

Pro imunosupresivní vlastnosti léku se jeví jeho vhodné uplatnění v léčbě autoimunitních chorob. Jednou z možných indikací jsou **autoimunitní cytopenie**. Přestože počty dosud léčebných nejsou velké (desítky), zdají se výsledky velmi nadějně.

Je nutné zdůraznit, že léčba alemtuzumabem byla zahájena až po selhání jiných běžně používaných postupů. Alemtuzumab je možné použít u autoimunní neutropenie, hemolytické anémie, „pure red cell aplasia“, nebo idiopatické trombocytopenicke purpury. Dávkování bylo 10 mg denně po dobu 10 dnů (Marsh a Gordon-Smith, 2001).

Pro své imunopresivní vlastnosti byl alemtuzumab použit i pro léčbu vaskulitid, sklerosis multiplex, revmatoidní artritidy a rejekce transplantované ledviny (Friend et al., 1995, Brett et al., 1996, Paolillo et al., 1999, Waldmann, 2002). Tyto indikace však musejí být dále prověřeny.

Závěr

Je nepochybné, že alemtuzumab představuje obohacení našich léčebných možností. Přitom je také zajímavé, že tato monoklonální protilátka nebude pravděpodobně používána jen pro léčbu CLL a jiných zhoubných onemocnění, ale také jako imunopresivum. Výskyt infekčních komplikací, které byly zatím popsány, souvisí dominantně s tím, že dosavadní indikace směřovaly hlavně k nemocným, kteří byli již masivně léčeni jinými cytostatiky a jejich imunita byla předchozí léčbou a nebo progresí choroby výrazně podlomena. Alemtuzumab jistě v budoucnu nalezne své místo daleko dříve v průběhu nádorové choroby.

Literatura

1. Bowen A.L., Zomas A., Emmett E., Matutes E., Dyer M.J.S., Catovsky D.: Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytosis and B-prolymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 96, 1997, 617-619.
2. Brett S., Baxter G., Cooper H., Johnston J.M., Tite J., Rapson N.: Repopulation of blood lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis patients treated with the depleting humanized monoclonal antibody, CAMPATH-1H. *Immunol.* 88, 1996, 13-19.
3. Dearden C.E., Matutes E., Catovsky D.: Alemtuzumab in T-cell malignancies. *Med. Oncol.* 19, 2002, Suppl., S27-S32.
4. Dyer M.J., Hale G., Hayhoe F.G., Waldmann H.: Effects of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 73, 1989, 1431-1439.
5. Faderl S., Thomas D.A., Garcia-Manero G., O'Brien S., Kantarjian H.M. et al.: Combination regimen of CAMPATH-1H and rituximab in lymphoid malignancies: clinical efficacy and safety. *Ann. Oncol.* 13, 2002, Suppl. 2, abstract No 009.
6. Friend P.J., Rebello P., Oliveira D., Manna V., Cobbold S.P. et al.: Successful treatment of renal allograft rejection with a humanized antilymphocyte monoclonal antibody. *Transplant. Proc.* 27, 1995, 869-870.
7. Hale G., Dyer M.J., Clark M.R., Phillips J.M. Marcus R. et al.: Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1. *Lancet* 2 (8625), 1988, 1394-1399.
8. Hale G.: The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 3, 2001, 137-143.
9. Hale G., Cobbold S., Novitzky N., Bunjes D., Willemze R. et al.: CAMPATH-1 antibodies in stem-cell transplantation. *Cytotherapy* 3, 2001, 145-164.
10. Keating M.J., Flinn I., Jain V., Binet J.L. Hillmen P. et al.: Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99, 2002, 3554-3561.
11. Kennedy B., Rawstron A., Carter C., Ryan M., Speed K. et al.: Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 99, 2002, 2245-2247.
12. Lundin J., Björkholm M., Celsing F., Hale G., Hjalmar V. et al.: CAMPATH-1H therapy of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann. Oncol.* 11, 2000, Suppl. 4, abstract No 4300.
13. Marsh J.C.W., Gordon-Smith E.C.: CAMPATH-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy* 3, 2001, 189-195.
14. Östeborg A., Fassas A., Anagnostopoulos A., Dyer M.J.S., Catovsky D. et al.: Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 93, 1996, 151-153.
15. Östeborg A., Dyer M.J.S., Bunjes D., Pangalis G.A., Bastion Y. et al.: Phase II multicentric study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytes leukemia. *J. Clin. Oncol.* 15, 1997, 1567-1574.
16. Paolillo A., Coles A.J., Molyneux P.D., Gawne-Cain M., MacManus D. et al.: Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Neurol.* 53, 1999, 751-7.
17. Rai K., Mercier R.J., Cooper M.R., Freter C.B., Brettman L. et al.: CAMPATH-1H is an effective salvage therapy for fludarabine failing CLL patients. Results of a phase II trial. *Blood* 96, 2000, No 11, abstract No 703.
18. Slavin S., Or R., Weiss L., Steiner-Zalz D., Cividalli G. et al.: Elimination of graft versus host disease in matched allogeneic leukemic transplant recipients using CAMPATH-1. *Adv. Exp. Med. Biol.* 186, 1985, 813-818.
19. Waldmann H., Polliak A., Hale G., Or R., 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* 2 (8401), 1984, 483-486.
20. Waldmann H.: A personal history of the CAMPATH-1H antibody. *Med. Oncol.* 19, 2002, Suppl., S3-S9.