

Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy: pohled hematologa

prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

Interní hematologická klinika 3. LF UK v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Alemtuzumab je jedna z prvních monoklonálních protilátek určených k cílené protinádorové terapii. Od počátku tohoto milénia byl intenzivně studován v léčbě roztroušené sklerózy (RS) včetně toho, že se stal součástí přípravného režimu u autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk u RS. Efekt alemtuzumabu v monoterapii byl prokázán v kontrolovaných klinických studiích u RR RS v první linii, ale také u těch forem, které byly rezistentní k předchozí terapii. Z těchto studií vyplynulo, že se po léčbě alemtuzumabem mohou vyskytnout sekundární autoimunitní onemocnění. Kromě relativně časté autoimunitní tyreoiditidy se u 0,8–2,8 % pacientů vyskytuje imunitní trombocytopenie (ITP), velmi vzácně autoimunitní hemolytická anémie nebo imunitní neutropenie. Medián výskytu ITP je 24 měsíců po nasazení alemtuzumabu, odpověď ITP na standardní léčbu je dobrá, u pacientů je obvykle navozena dlouhodobá kompletní remise. Pravidelné klinické kontroly a vyšetření krevního obrazu musí být součástí léčby alemtuzumabem u pacientů s RS až do 48 měsíců po ukončení terapie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, alemtuzumab, imunitní trombocytopenie.

Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: a haematologist perspective

Alemtuzumab is one of the first monoclonal antibodies used in cancer therapy. From the beginning of this millenium alemtuzumab was studied in the therapy of multiple sclerosis (MS), it became also part of the conditioning regimen in a study with autologous haematopoietic cell transplantation for MS. In the same time the positive effect of alemtuzumab monotherapy has been shown in both first line therapy of RRMS and MS resistant to previous therapy in well designed clinical studies. Adverse events analysis revealed the alemtuzumab therapy in MS could be associated with development of a secondary autoimmune disease. Except of relatively frequent autoimmune thyroiditis the immune thrombocytopenia (ITP) in 0.8–2.8% patients, rarely autoimmune haemolytic anaemia or immune neutropenia can occur. Median time to ITP is 24 months from the first dose of alemtuzumab, ITP is usually well responding to standard treatment, the patients achieve long lasting complete remission. Regular both clinical examination and complete blood counts must be part of the follow up in patients with MS treated with alemtuzumab up to 48 months from the end of the therapy.

Key words: multiple sclerosis, alemtuzumab, immune thrombocytopenia.

Alemtuzumab: vývoj a použití v hematonekologii

Alemtuzumab je jedna z prvních monoklonálních protilátek určených k cílené protinádorové terapii. V první dekádě našeho století našel použití zejména v léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), kde byl indikován u relabovaných forem a u těch CLL, které byly spojeny s delecí krátkého raménka 17. chromozomu (17p-). Alemtuzumab

byl jedním z mála účinných prostředků, které byly efektivní u prognosticky nejméně příznivých forem CLL. Efekt byl většinou dočasný, ale u pacientů schopných podstoupit alogenní transplantaci krvetvorných buněk umožnil dosažení remise a provedení tohoto výkonu. Alemtuzumab byl aplikován standardně v monoterapii, v dávce 30 mg 3x týdně i.v. po dobu 6–12 týdnů, později se ujala off-label podkožní aplikace 30 mg 3x

týdně s dobou aplikace až 18 týdnů (Osterborg et al., 1996). Alemtuzumab je také velmi efektivní u některých vzácných forem lymfoproliferací z T buněk, jako je T prolymfocytární leukémie (T-PLL), mycosis fungoides apod. Neužil se v kombinované terapii u běžných typů tzv. periferních T lymfomů (PTCL).

Alemtuzumab je humanizovaná protilátka cílená proti antigenu CD52 (anti-CD52), byla vy-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., tomas.kozak@fnkv.cz
Interní hematologická klinika 3. LF UK v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 4

Převzato z: Neurol. praxi 2016; 17(6): 391–396

výjena od konce 70. let 20. století v laboratořích University v Cambridge, odtud pocházel také její původní název CAMPATH-1H, později byla na trh pro léčbu CLL uvedena pod názvem MabCamath®. Antigen CD52 se vyskytuje zejména na T ale i B lymfocytech, eozinofilech, vyskytuje se na některých nehematopoetických buňkách (například na epitelu epididymis). Úloha antigenu CD52 v buněčné signalizaci nebo v jiných oblastech buněčné kinetiky nebyla dosud podrobně objasněna. Navázání alemtuzumabu vede k aktivaci několika cest, které vedou k lýze buňky nesoucí antigen CD52. Nejvíce dochází k aktivaci komplementu a k aktivaci cytotoxických T a NK buněk, dominantním mechanismem likvidace buňky s navázanou protilátkou anti-CD52 je tedy protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (ADCC) a komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (CDC). Alemtuzumab po navázání na antigen CD52 ovšem také působí přímou desintegraci lipidových raftů v buněčné membráně, což představuje třetí mechanismus účinku této protilátky (Hale, 2001).

Podání alemtuzumabu v hematologické indikaci bylo spojeno s několika typy nepříznivých účinků. Při původním intravenózním způsobu podání byly dosti časté akutní nežádoucí účinky spojené s infuzí (tzv. infusion – related) zejména zimnice, třesavky, někdy pokles krevního tlaku. Dávka se z tohoto důvodu standardně eskalovala postupně z 3 mg, přes 10 mg na cílových 30 mg i.v. S řádnou premedikací (antihistaminika, případně kortikosteroidy) šlo o dobře zvládnutelný způsob aplikace i v ambulantním režimu. Tyto akutní typy nežádoucích účinků vymizely v době, kdy se alemtuzumab začal používat v hematologii téměř výhradně subkutánně. Dlouhodobější nežádoucí účinky alemtuzumabu byly neutropenie a oportunní infekce, nejvíce způsobené herpesviry, zejména reaktive cytomegaloviru (CMV). Ta byla relativně častá od 4. týdnu aplikace anti-CD52, při pečlivé monitoraci event. replikace viru (metodou PCR) a včasné preemptivní intervenci však šlo také o dobře zvládnutelný vedlejší účinek. Pacienti s hematologickou malignitou léčení alemtuzumabem užívali také profylakticky kotrimoxazol jako primární prevenci infekce *Pneumocystis jirovecii* (PCJ) (Lundin et al., 2002).

Nedlouho po uveřejnění nadějných výsledků alemtuzumabu v hematologické léč-

bě se tato protilátka díky svému specifickému účinku na lymfocyty stala předmětem zájmu v oblasti autoimunitních onemocnění včetně autoimunitních cytopenií. Již v roce 2001 byla publikována práce s výsledky léčby autoimunitní hemolytické anémie (AIHA), imunitní trombocytopenie (ITP), imunitní neutropenie (IN) a Evansova syndromu. V léčbě těchto onemocnění byla tehdy použita s efektem dávka 10 mg po dobu deseti dnů (Willis et al., 2001). Alemtuzumab se díky těmto výsledkům dokonce dostal do mezinárodních diagnostických a léčebných doporučení vydaných v roce 2010 jako jedna z možností léčby u refrakterní chronické imunitní trombocytopenie (Provan et al., 2010).

Alemtuzumab jako součást vysokodávkované imunoablační terapie u roztroušené sklerózy

Od počátku tohoto milénia začal být imunosupresivní a imunomodulační efekt alemtuzumabu intenzivně studován v léčbě roztroušené sklerózy (RS) (Hartung, Orhan et Boyko, 2015). Hlavní směr se odvíjel směrem primární monoterapie menší dávkou u pacientů s dosud neléčenou relabující-remitující RS (RR RS). Paralelně s tímto se počátkem našeho století intenzivně rozvíjela specifická metoda vysokodávkované imunoablační terapie a autologní transplantace krvinek u pacientů s RS nebo s jinými autoimunitními chorobami refrakterními na jinou dostupnou terapii (Burt et Kozak, 2003). Zpočátku byli k transplantační léčbě RS indikováni pacienti se sekundárně progresivní formou, později již i pacienti s RR RS a s nižším stupněm postižení (EDSS < 6.0). Podstatou této metody je nejprve sběr hematopoetických kmenových krvinek po mobilizaci do periferní krve, jejich zamrazení a poté vrácení pacientovi (autologní transplantace) po podání tzv. přípravného myeloablativního nebo nemyeloablativního režimu (obvykle vysokodávkovaná chemoterapie, někdy v kombinaci s celotělovým ozáření, alemtuzumabem nebo antithymocytárním globulinem – ATG). Vzhledem k nadějným imunosupresivním a imunomodulačním vlastnostem byl alemtuzumab zahrnut do klinické studie jako součást přípravného režimu před transplantací, ale později byl zaměněn za ATG, protože se u několika pacientů objevila imunitní trombocytopenie (ITP) a současně se

objevily zprávy o možné souvislosti ITP s alemtuzumabem z probíhajících studií primoterapie RR RS (Burt et al., 2009). Nicméně, dynamika imunosupresivního a imunomodulačního efektu alemtuzumabu s cyklofosfamidem byla u takto léčených pacientů podrobně popsána na buněčné úrovni. Prokázal se dlouhodobý imunomodulační efekt, jehož podstatou bylo mimo jiné snížení počtu efektorových prozánětlivých buněk včetně tzv. buněk MAIT (Mucosa Associated Invariant T cells) produkujících interleukin 17 (IL-17) a zvýšení počtu imunoregulačních T lymfocytů (Abrahamsson et al., 2013). Riziko vzniku autoimunitní cytopenie prokázala retrospektivně také další studie se 155 pacienty, kteří podstoupili autologní transplantaci pro různé autoimunitní choroby (Loh et al., 2007).

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní zánětlivé a degenerativní onemocnění, které vede k demyelinizaci a poškození v mozku a míše. Léčba RS, zejména její relabující a remitující formy, prodělala v posledních 10 letech významný rozvoj, zejména zavedením nových generací imunomodulační léčby (Hartung, Orhan et Boyko, 2015). Z hematologického pohledu má v léčebné strategii na imunomodulační léčbu refrakterních nebo tzv. maligních forem RS stále své místo i vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvinek. Přípravný vysokodávkovaný režim by měl být kombinací cytostatik a antithymocytárního globulinu.

Alemtuzumab v netransplantační léčbě roztroušené sklerózy

Jak již bylo výše řečeno, alemtuzumab byl systematicky studován v dobře koncipovaných kontrolovaných klinických studiích v léčbě RR RS v první linii, ale také u těch forem, které byly rezistentní k předchozí terapii. Jeho efekt na průběh onemocnění je v neurologické literatuře popisován jako pozitivní a významně vyšší než u používané standardní terapie (např. Interferon beta-1a). Nejvýznamnější jsou studie CAMMS223 (fáze 2), CARE-MS I a CARE-MS II (fáze 3). Výsledky těchto studií vzhledem k ovlivnění průběhu RS byly v literatuře zevrubně popsány a komentovány a nakonec se staly základem registrace alemtuzumabu pro léčbu RR RS u hlavních světových zdravotních regulačních úřadů (Havrdová, Horakova et Kovarova, 2015). Alemtuzumab byl

ve studii CAMMS223 podáván v dávce 12 mg po 5 po sobě jdoucích dnů i.v. a další 3 dny po uplynutí 12 měsíců. Tato studie fáze 2 byla tříramenná, v dalším rameni byla podávána dvojnásobná dávka alemtuzumabu (24 mg) ve stejném časovém schématu, ve třetím rameni byl podáván Interferon beta-1a. Dávka alemtuzumabu 24 mg nebyla shledána podstatně účinnější než 12 mg a pro další studie fáze 3 jak pro primoterapii, tak pro léčbu relabovaných forem RR RS, byla takřka výhradně používána dávka 12 mg ve výše uvedeném schématu (Coles et al., 2008).

Z pohledu hematologa je zajímavé, že pro léčbu RS byla zvolena a úspěšně otestována relativně malá dávka alemtuzumabu a dále je zajímavé, ale ne zcela neočekávané, spektrum nežádoucích účinků. Pro vznik autoimunitních onemocnění je stále uznávána koncepce vnitřních a zevních faktorů. Z faktorů vnitřních jsou to zejména vrozené dispozice, které jsou u některých onemocnění dokazatelné vazbou např. na určité haplotypy systému HLA, je také dokázáno, že pravděpodobnost výskytu autoimunitního onemocnění u jednovaječných dvojčat (tzv. konkordance) je vyšší než u dvojčat dvouvaječných. Vnějších faktorů, které jsou podezřívány z podílu na rozpoutání nevhodné autoimunitní odpovědi, je velké množství, od bakteriálních, parazitárních a virových infekcí a vakcinací, přes toxiny ve vnějším prostředí, kouření, po velké množství léků. Imunitní systém je jemně vyrovnaná síť buněčných a humorálních interakcí, o nichž máme stále jen zlomek informací, a řada látek, které ovlivňují počet a funkci lymfocytů, tuto rovnováhu poruší. Alemtuzumab je jednou z takových látek. Jeho působení na lymfocytární populaci je velmi účinné, ale relativně neselektivní, a je tedy představitelné, že na jedné straně může dojít k supresi jedné efektorové cesty a na druhé straně může tato nerovnováha znamenat riziko vývoje jiného autoimunitního mechanismu.

Bezprostřední nežádoucí účinky alemtuzumabu podávaného i.v. v indikaci RS jsou ty spojené s podáním infuze a byly popsány výše. K odloženým nežádoucím účinkům patří zejména sekundární autoimunitní onemocnění vznikající obvykle do 5 let od podání alemtuzumabu až u 30 % pacientů. Nejčastější je tyreopatie na podkladě autoimunitní tyreoiditidy (Graves-Basedowova choroba). Vznik tohoto onemocnění je zřejmě podmíněn také příhodným genetickým terénem, neboť bylo prokázáno,

že prevalence Graves-Basedowovy choroby je obecně v rodinách pacientů s RS větší (Heinzl et al., 2000). V době, kdy se alemtuzumab více používal v léčbě CLL, nepředstavovala však tato komplikace dominující vedlejší účinek. Více se vyskytovaly a musely být řešeny komplikace infekční (viz výše). Oportunní infekce představují zcela minoritní komplikaci léčby RS alemtuzumabem (Jones et Coles, 2014).

Vedle časté Graves-Basedowovy choroby se po léčbě alemtuzumabem vyskytují u RS méně často další autoimunitní onemocnění, především imunitní trombocytopenie (ITP), ta vzniká u 0,8–2,8 % pacientů s RS po léčbě alemtuzumabem. První a bohužel fatální případ ITP byl zaznamenán během studie CAMMS223, pacient zemřel na intrakraniální krvácení, ovšem po několika týdnech neřešené kožní a slizniční hemoragické diatézy (Cuker et al., 2011).

Imunitní trombocytopenie

Imunitní trombocytopenie (ITP) je onemocnění, které je známo po několik století, roční incidence ITP dospělých se nyní pohybuje v rozmezí 3,2–12,1 případů na 100 000 osob. Choroba je definována snížením počtu krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$ a následným zvýšeným rizikem krvácení.

Trombocytopenie je u ITP způsobena destrukcí destiček v orgánech monocytomakrofágového systému, nejvíce ve slezině, ale také v játrech. Dalšími patogenetickými mechanismy, které se u ITP uplatňují, jsou dysfunkce megakaryocytů a relativní nedostatek endogenního trombopoetinu s relativní nedostatečností trombopoézy.

Klinicky se ITP buďto neprojevuje nebo je její dominantní součástí hemoragická diatéza s kožními, slizničními projevy, méně často dochází k vážnějším krvácivým projevům včetně intrakraniálního krvácení.

Rozeznáváme *primární ITP*, která je charakterizovaná izolovanou trombocytopenií při vyloučení jiných příčin či onemocnění, spojených s trombocytopenií a *sekundární ITP*, kterými mohou být všechny imunitně zprostředkované trombocytopenie, které se objevují jako symptom u jiných onemocnění. Může jít například o sekundární ITP asociovanou se systémovým lupus erythematos (SLE), HIV infekci nebo tzv. běžný variabilní imunodeficit (CVID – common variable immunodeficiency). Samostatnou kapitolou je *léky indukovaná sekundární ITP*. Z klinic-

kého pohledu se dále rozeznává *nově diagnostikovaná ITP* (do 3 měsíců od diagnózy), *perzistující ITP* (3–12 měsíců od diagnózy) a *chronická ITP* (12 a více měsíců od diagnózy).

Diagnóza ITP je stanovena po vyloučení jiných obvyklých příčin trombocytopenie, tedy *per exclusionem*. V rámci diagnostiky pacienta s podezřením na ITP je nutné nejprve alespoň orientačně vyloučit jiná onemocnění, která mohou vést k trombocytopenii, zejména je třeba vyloučit laboratorní artefakt, tzv. pseudotrombocytopenii, a hemoblastózu. Pro ITP je typické, že trombocytopenie je izolovaná, není tedy provázena jinými závažnými abnormitami v krevním obraze.

Léčba ITP je indikována, pokud počet trombocytů poklesne pod $30 \times 10^9/l$ nebo pokud jsou přítomny krvácivé projevy. Léčba primární ITP v první linii je založena standardně na imunosupresi v podobě kortikosteroidů, snahou je po dosažení remise dávku postupně snižovat a vysadit. Odpověď na kortikosteroidy je vysoká, bohužel pouze u 15–30 % pacientů je trvalá. V emergentních situacích se používají vysoké dávky imunoglobulinů (IVIG), v případě život ohrožujícího krvácení (vzácná situace u ITP) se podávají i transfuze trombocytů. V minulosti se používal i imunoglobulin anti-D u pacientů Rh+, který vedl také k rychlému nárůstu počtu trombocytů, dnes již není ve většině zemí registrován. V léčbě druhé linie, pokud nedojde k odpovědi na úvodní terapii nebo jde o relaps onemocnění, není v léčbě jednoznačný konsensus. Splenektomie, kdysi standardní léčba relabované ITP, se odkládá na období alespoň šesti měsíců, lépe jeden rok od diagnózy. Splenektomie vede k navození remise bez potřeby další terapie u 2/3 pacientů s ITP, nevýhodou je doživotní riziko OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) a nemožnost predikce úspěšnosti zákroku u konkrétního pacienta. Imunosupresivní terapie druhé linie má nejednoznačné výsledky s vedlejšími účinky. K ní náleží azathioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, danazol a dapson. Více než 50 % pacientů s ITP ve druhé linii odpovídá na podání Rituximabu, avšak u většiny z nich dojde po dvou letech k relapsu onemocnění. Pro možnost nabídnout pacientům delší období bez léčby si Rituximab získal oblibu a je ve druhé linii často indikován, byť jde o indikaci *off-label*. U chronické refrakterní ITP, tedy v dal-

ších liniích léčby se dnes dobře uplatňují tzv. agonisté trombopoetického receptoru (TPO-RA) romiplostim a eltrombopag. Jejich výhodou je vysoká odpověď na léčbu přesahující 80 % a mizivé nežádoucí účinky, nevýhodou je nutnost dlouhodobého podávání a z toho plynoucí ekonomická náročnost (Kozák, 2015).

ITP u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených alemtuzumabem

Léčba sekundární ITP je ve většině případů totožná s léčbou ITP primární, u některých, zejména polékových ITP, je nutné ihned odstranit vyvolávající příčinu.

Byť alemtuzumab původně patřil mezi přípravky doporučované k léčbě refrakterní ITP, sám, jak bylo výše uvedeno, způsobuje posun v imunitní rovnováze, který může vést až k manifestaci ITP. Ve studii CAMMS223 byla zjištěna ITP celkem u 7 z 334 pacientů randomizovaných v rámci této studie, z toho šlo o šest (2,8 %) případů ITP z 216 pacientů léčených alemtuzumabem a o jeden (0,9 %) případ ITP ze 107 pacientů léčených interferonem beta 1a. Imunitní trombocytopenie se u pacientů léčených alemtuzumabem manifestovala 19–34 měsíců po nasazení alemtuzumabu (medián 24 měsíců), dva pacienti byli léčeni dnes standardní dávkou alemtuzumabu 12 mg/d, u čtyř pacientů byla použita

dávka 24 mg/d. První pacient s ITP v této studii zemřel na intrakraniální krvácení. Tomu však předcházelo několik týdnů, kdy byly přítomny zjevné krvavé projevy ve formě petechií a ekchymóz, bez adekvátní diagnostiky a léčebné intervence. Dva pacienti s trombocytopenií v této studii léčeni pro ITP nebyli: jeden zemřel dříve, než byla léčba zahájena (viz výše), u druhého léčba nebyla nutná vzhledem k lehčímu poklesu počtu trombocytů. Zbývajících čtyři pacienti byli léčeni standardním způsobem, u dvou došlo k dlouhodobé remisi po kortikoidní terapii, u dvou pacientů bylo nutné nasadit léčbu další linie, u žádného pacienta nebylo nutné provést splenektomii nebo nasadit TPO-RA. Všichni léčeni pacienti dosáhli kompletní remise, tedy normalizace počtu trombocytů, u jednoho neléčeného pacienta došlo ke spontánní kompletní remisi. Po zkušenosti s fatálním koncem nerozpoznané ITP investigátoři zavedli program sledování pacientů léčených alemtuzumabem, který obsahuje monitoraci a „self-monitoraci“ krvavých projevů a provádění krevního obrazu každý měsíc. Program byl a je účinný, takže dokáže včas odhalit rozvíjející se ITP a nedošlo od té doby k žádnému úmrtí na ITP u pacientů s RS léčených alemtuzumabem jak ve studii CAMMS223, tak ve studiích následujících, CARE-MS I a CARE-MS II (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012). V těchto studiích se ITP v souvislosti s alemtuzumabem ob-

jevila u 0,8 % pacientů, všichni pacienti byli úspěšně medikamentózně léčeni s navozením kompletní remise. Z výše uvedených studií vyplývá, že rozvoj ITP je u pacientů s RS vzácnou komplikací, ještě vzácnější je vznik autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) nebo autoimunitní neutropenie, raritní je vznik Evansova syndromu nebo autoimunitní pancytopenie.

Závěr

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé a degenerativní onemocnění, na jehož vzniku a průběhu se významně podílejí autoimunitní mechanismy. Alemtuzumab svým imunosupresivním a imunomodulačním účinkem může příznivě ovlivnit průběh RS. Jedním z vedlejších účinků alemtuzumabu při léčbě RS jsou sekundární autoimunitní fenomény. Hematologické komplikace u pacientů s RS léčených alemtuzumabem v monoterapii jsou vzácné, jde především o imunitně podmíněné cytopenie, zejména imunitní trombocytopenii (ITP). Včasné rozpoznání ITP a jiných cytopenií umožňuje nasazení adekvátní léčby, která navodí u těchto pacientů dlouhodobou remisi. Pravidelné klinické kontroly a provádění základního hematologického laboratorního vyšetření musí být tedy součástí léčby alemtuzumabem u pacientů s roztroušenou sklerózou až do 48 měsíců po ukončení terapie.

LITERATURA

1. Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL, Carassiti D, Reynolds R, Salvetti M, Calabresi PA, Coles AJ, Battistini L, Martin R, Burt RK, Muraro PA. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136(9): 2888–2903.
2. Burt RK, Kozák T. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: finding equipoise. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(Suppl 1): S45–8. Review.
3. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefanski D, Balabanov R, Katsamakis G, Oyama Y, Russell EJ, Stern J, Muraro P, Rose J, Testori A, Bucha J, Jovanovic B, Milanetti F, Storek J, Voltarelli JC, Burns WH. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 244–53.
4. Cohen J, Coles A, Arnold D, Condavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojakovic M, Ertek BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
5. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.
6. Coles A, Twyman C, Arnold D, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
7. Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, Fox E, Goldberg M, Oyuela P, Purvis A, Neardsley DS, Margolin DH. A distinctive form of immune thrombocytopenia in phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood* 2011; 118: 6299–6305.
8. Hale G. The CD52 antigen and development of CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 2001; 3(3): 137–143.
9. Hartung HP, Orhan A, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2015; 21(1): 22–34.
10. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1): 31–45.
11. Heinzlef O, Alamowitch S, Szadovitch V, Chillet P, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Rouillet E. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 36–40.
12. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Experimental Neurology* 2014; 262: 37–43.
13. Kozák T. Imunitní trombocytopenie. *Maxdorf* 2015.
14. Loh Y, Oyama Y, Statkute L, Quigley K, Young K, Gonda E, Barr W, Jovanovic B, Craig R, Stefanski D, Cohen B, Burt RK. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. *Blood* 2007; 109(6): 2643–2548.
15. Lundin J, Kimby E, Björkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, Möllgård L, Rebello P, Hale G, Waldman H, Mellstedt H, Osterborg A. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100(3): 768–773.
16. Osterborg A, Fassas AS, Anagnostopoulos A, Dyer MJ, Catovsky D, Mellstedt H. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1996; 93: 151–153.
17. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186.
18. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, Ouwehand W, Hale G, Waldman H, Gordon-Smith EC. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 891–898.