

Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie (CLL)

Pracovní skupina české CLL skupiny (ČSCLL) České hematologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně – L. Smolej¹, V. Procházka², M. Špaček³, P. Obrtlíková⁴, J. Gumulec⁵, S. Vokurka⁶, M. Doubek⁷

¹ Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

³ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA.

⁴ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

⁵ Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

⁶ Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Koza

⁷ Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Souhrn: Alemtuzumab, humanizovaná monoklonální anti-CD52 protilátka, je účinným preparátem v léčbě fludarabin-refrakterní chronické lymfocytární leukemie (CLL). Vzhledem k řadě specifických spojených s léčbou alemtuzumabem vypracovala pracovní skupina České CLL skupiny ČHS ČLS JEP tato doporučení. Souhrn doporučení: (1) Hlavní indikací alemtuzumabu je léčba nemocných s CLL refrakterních na fludarabinové režimy. (2) Další možné indikace alemtuzumabu představuje použití v 1. linii (u nemocných, kteří nemohou být léčeni fludarabinovým režimem), léčba nemocných s delecí 17p, léčba autoimunitních cytopenií refrakterních na standardní léčbu a léčba nemocných s těžkou cytopenií v důsledku masivní infiltrace kostní dřeně. (3) Délka léčby by měla dosáhnout 12 týdnů, neměla by být předčasně ukončena, nejsou-li známky progresu CLL; vyšetření kostní dřeně je možné zvážit po 12 týdnech léčby. (4) Podkožní podání se ukazuje být stejně účinné jako nitrožilní, výhodou je méně nežádoucích účinků spojených s aplikací. (5) Je nezbytná protiinfekční profylaxe proti *Pneumocystis jiroveci* a herpetickým virům, dále je doporučeno týdenní monitorování cytomegaloviru pomocí PCR periferní krve. (6) Kombinované režimy s alemtuzumabem a použití v konsolidační či udržovací léčbě je nutné považovat za experimentální indikace, které vyžadují optimalizaci v rámci prospektivních klinických studií. (7) Léčbu alemtuzumabem by měl vést zkušený hematolog v rámci centra intenzivní hematologické péče.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie – alemtuzumab – p53 – fludarabin – refrakterní onemocnění – doporučení

Guidelines for alemtuzumab treatment in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

Summary: Alemtuzumab, the humanized monoclonal anti-CD52 antibody, is an effective agent in the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Due to many specific issues associated with alemtuzumab treatment, the Working Committee of Czech CLL Study Group developed these guidelines. Summary of recommendations: (1) The main indication of alemtuzumab is fludarabine-refractory CLL. (2) Further possible indications include first-line treatment (in patients who cannot be treated by fludarabine-containing regimens), therapy of patients with del 17p, treatment of refractory autoimmune cytopenias and management of patients with severe cytopenias due to bone marrow infiltration. (3) The treatment should last 12 weeks and should not be terminated prematurely if there are no signs of CLL progression; bone marrow aspirate/biopsy can be performed after 12 weeks of treatment. (4) Subcutaneous administration of alemtuzumab seems to be equally effective with advantageous reduction of infusion-related adverse events. (5) Patients treated with alemtuzumab must receive combined antimicrobial prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* and herpetic viruses. Cytomegalovirus viremia should be monitored using weekly PCR from peripheral blood. (6) Use of alemtuzumab in combinations and consolidation/maintenance protocols must be considered experimental and needs optimization within prospective clinical trials. (7) Alemtuzumab treatment should be conducted by an experienced hematologist within a center of intensive hematology care.

Key words: chronic lymphocytic leukemia – alemtuzumab – p53 – fludarabin – refractory CLL – recommendations

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastějším leukemickým onemocněním dospělých v západní populaci [1]. Typickým rysem CLL je mimořádná různorodost klinického průběhu. Zhruba 1/3 nemocných nikdy nevyžaduje léčbu a jejich přežití není přítomností CLL ovlivněno.

Významná část nemocných však má agresivní onemocnění s celkovým přežitím kratším 2 let [2]. CLL není v současné době onemocnění trvale vyléčitelné běžnými postupy; pouze alogenní transplantace krvetvorných buněk nabízí reálnou naději na úplné vyléčení, vzhledem k rizikovosti tohoto postupu je však proveditelná pouze u velmi

malé části nemocných s CLL [3]. Relaps CLL po konvenční léčbě je tedy nevyhnutelný a onemocnění se postupně stane refrakterní na léčbu. Alemtuzumab, humanizovaná potkaní protilátka anti-CD52, byl v roce 2001 první monoklonální protilátkou schválenou pro léčbu CLL, a sice u nemocných předléčených alkylačními látkami a re-

frakterních na fludarabin [4]. Mezi mechanismy účinku patří cytotoxicita závislá na protilátce, lýza komplementem a přímá cytotoxicita [5]. Účinek alemtuzumabu je nezávislý na signální dráze proteinu p53, což je velmi důležitý fakt vzhledem k častému výskytu delece 17p u nemocných s refrakterní CLL [2,6]. Alemtuzumab má nejlepší účinnost v krvi a kostní dřeni, účinkuje dobře také na splenomegalii, problematika je zpravidla účinnost u nemocných s masivní lymfadenopatií (nad 5 cm) [4,7,8], nejedná se však o kontraindikaci podání alemtuzumabu. Základní charakteristiky alemtuzumabu jsou uvedeny v tab. 1. Účelem doporučení pro léčbu alemtuzumabem je usnadnit a optimalizovat praktické použití tohoto preparátu v podmínkách České republiky.

Standardní indikace

V současné době je alemtuzumab schválen pro léčbu relabující a refrakterní CLL u nemocných v minulosti léčených alkylačními látkami, u nichž došlo k selhání chemoterapie obsahující fludarabin. Alemtuzumab v této indikaci dosáhl v registrační studii celkové léčebné odpovědi (ORR) 33 % včetně kompletních remisí (CR) ve 2 % [4]. Standardní dávkování alemtuzumabu je 30 mg 3krát týdně (zpravidla v pondělí, středu a pátek) po eskalaci dávky 3–10–30 mg v úvodu. Délka léčby by měla dosáhnout 12 týdnů, neměla by být zejména předčasně ukončena, nejsou-li známky progresu CLL. Vyšetření kostní dřene je možné zvážit po 12 týdnech léčby [9]. Vzhledem k tomu, že antigen CD52 je vždy exprimován maligními lymfocyty CLL, není nutné vyšetření tohoto znaku před zahájením léčby alemtuzumabem.

Alemtuzumab v léčbě 1. linie

V randomizované studii u dosud neléčených nemocných s CLL činila ORR/CR 83/24 % s mediánem období do progresu (PFS) 23 měsíců, což představovalo významně lepší účinnost vůči kontrolní skupině léčené chlorambu-

cilem (ORR/CR 55/2 %, medián PFS 15 měsíců) [10]. Použití chlorambucilu v kontrolní skupině u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu však v dnešní době nemůže být považováno za standard a nejsou k dispozici data pro přímé srovnání alemtuzumabu s fludarabinovými režimy typu FC a FCR; proto jsou praktické dopady této studie omezené. Alemtuzumab v 1. linii by tedy měl být použit pouze u nemocných s CLL, kteří nemohou být léčeni režimy založenými na fludarabinu (např. z důvodu renální insuficience apod.).

Další možné indikace alemtuzumabu

Delece 17p je jednoznačně nejvýznamnějším nepříznivým prognostickým faktorem u CLL; nemocní s CLL a deleceí 17p jsou v důsledku poruchy signální dráhy proteinu p53 často chemorefrakterní a mají nejkratší celkové přežití [2,6,10]. Léčba alemtuzumabem u nemocných s relapsem/refrakterní CLL je vhodná vzhledem k tomu, že alemtuzumab vyvolává apoptózu maligních buněk nezávisle na dráze p53 [11]. V současné době však neexistují data, která by u nemocných s delecí 17p v 1. linii opravňovala upřednostnění alemtuzumabu před fludarabinovými režimy na základě lepší účinnosti [12,13]. Autoimunitní cytopenie jsou poměrně často komplikací u CLL [14]. Léčba autoimunitní hemolytické anémie, imunitní trombocytopenie či čisté aplazie červené řady refrakterní na standardní léčbu je svízelná. Byly publikovány kazuistiky popisující úspěšnou léčbu alemtuzumabem u refrakterních autoimunitních cytopenií [15], alemtuzumab však může autoimunitní cytopenie i spustit [16], proto je nutná opatrnost a pravidelné kontroly krevního obrazu. Nemocní s těžkými cytopeniemi v důsledku masivní infiltrace kostní dřene při CLL mohou mít prospěch z léčby alemtuzumabem v důsledku menší hematotoxicity v porovnání s chemoterapií [9]. Jedná

se však pouze o empirická pozorování a nejsou k dispozici data srovnávající tento způsob léčby s ostatními léčebnými možnostmi.

Další diagnózy

Použití alemtuzumabu bylo publikováno u T-prolymfocytární leukemie, kde jde zřejmě o nejúčinnější preparát v této indikaci [9], dále byly kazuisticky popsány případy dobré účinnosti alemtuzumabu u dalších T-buněčných lymfoproliferací – mycosis fungoides, angioimunoblastický T-buněčný lymfom, periferní T-buněčný lymfom, blíže nespecifikovaný a další [17,18]. Alemtuzumab v těchto indikacích je možné zvážit u nemocných v celkově dobrém stavu, kde lze očekávat přínos v poměru efektu a toxicity.

Kombinační schémata s alemtuzumabem

Kombinace fludarabinu s alemtuzumabem byla použita ve studii německé CLL skupiny u 36 nemocných s relabovanou/refrakterní CLL s celkovou odpovědí (OR) 83 %, vyskytly se však dvě mykotické pneumonie a jedno časně úmrtí na sepsi [19]. Použití kombinace FC s alemtuzumabem (FCCam) u relapsu CLL bylo publikováno italskými autory: 25 nemocných obdrželo perorální FC v kombinaci s podkožním alemtuzumabem v dávce 10–20 mg s.c. D13, opakování po 28 dnech. ORR/CR činily 79/37 %. Neutropenie IV. stupně byla přítomna v 43 % podaných cyklů a vyskytly se 4 těžké infekce [20]. Francouzská studie randomizovala neléčené nemocné s CLL mezi protokoly FCR a FCCam (alemtuzumab 30 mg s.c. 1.–3. den). Studie musela být předčasně ukončena pro nepřijatelnou infekční toxicitu v rameni FCCam [21]. Přidáním alemtuzumabu k protokolu FCR vznikl režim CFAR, který je zkoušen u relapsu/refrakterní CLL i v 1. linii [22,23]. Hlavními problémy jsou výrazná hematologická toxicita i časté infekce (46 % závažných infekcí u relabující/refrakterní CLL, 11 % v 1. linii) a vysoká finanční nároč-

Tab. 1. Základní charakteristiky týkající se použití alemtuzumabu.

Název	alemtuzumab
Charakteristika preparátu	monoklonální humanizovaná anti-CD52 protilátka
Hlavní indikace	chronická lymfocytární leukemie refrakterní na fludarabin
Další možné indikace	léčba CLL v 1. linii, refrakterní autoimunitní cytopenie, léčba nemocných s del 17p, těžké cytopenie v důsledku infiltrace dřeně, T-buněčné lymfoproliferace (T-PLL aj.)
Dávkování	30 mg 3krát týdně s.c. nebo i.v. po dobu 12 týdnů po úvodní eskalaci 3–10–30 mg
Nejčastější nežádoucí účinky	toxická spojená s aplikací (kožní vyrážka, horečka, třesavka, hypotenze apod.) hematologická toxicita – neutropenie, anémie, trombocytopenie, lymfopenie infekce včetně oportunních
Povinná protiinfekční profylaxe	sulfametoxazol/trimetoprim nebo ekvivalent aciklovir nebo ekvivalent týdenní monitorace cytomegaloviru v periferní krvi (PCR)

T-PLL – T-prolymfocytární leukemie, PCR – polymerázová řetězová reakce

nost protokolu. Lze shrnout, že kombináční režimy s alemtuzumabem jsou nedostatečně vyzkoušené na to, aby mohly být zařazeny mezi standardní indikace; takovou léčbu je vhodné provádět pouze v rámci klinických studií [9].

Konsolidační léčba alemtuzumabem

Atraktivním léčebným konceptem u CLL je snaha o odstranění minimální reziduální nemoci (MRN). Při použití alemtuzumabu k léčbě MRN bylo v britské studii zjištěno, že nemocní, kteří dosáhli eradikace MRN, měli nejen delší PFS, ale i OS [8]. Studie CLL-4B německé CLL skupiny pro nemocné do 65 let, kteří dosáhli léčebné odpovědi po fludarabinu či FC v 1. linii, randomizovala mezi sledování a konsolidační léčbu alemtuzumabem v klasickém dávkování 30 mg 3krát týdně maximálně 12 týdnů. Studie musela být předčasně ukončena pro život ohrožující infekce u 7 z 11 nemocných ve skupině s alemtuzumabem. Většina nemocných v konsolidační skupině dosáhla eradikace MRN, což se projevilo ve významně delším PFS; tento efekt zůstal významný i po dlouhodobém sledování [24]. Velmi těžkou infekční toxicitu s 5 úmrtími na oportunní infekce zaznamenala studie CALGB, kdy po 2 měsících od indukční léčby kombinací fludarabin + rituximab (FR) byli nemocní konsolidováni podkožním podáním alemtuzumabu

v dávce 30 mg 3krát týdně po dobu 6 týdnů [25]. Z těchto výsledků vyplývá nutnost dalšího hledání optimálního dávkování a načasování konsolidační léčby s cílem snížení infekční toxicity. Konsolidační léčbu alemtuzumabem u CLL je tudíž nadále nutné považovat za experimentální postup, který vyžaduje optimalizaci v rámci prospektivních klinických studií [9].

Opakovaná léčba alemtuzumabem

V retrospektivní studii bylo při opakované léčbě alemtuzumabem v rámci různých léčebných linií u 30 nemocných dosaženo celkové odpovědi 47 % (vše parciální remise) s mediánem období do progresu 6,3 měsíce a celkovým přežitím 20 měsíců. Infekční i hematologická toxicita byla v očekávaných mezích. Výsledky této retrospektivní studie naznačují, že u pečlivě zvolených nemocných by mohla být opakovaná léčba alemtuzumabem vhodnou alternativou [26].

Praktické aspekty léčby alemtuzumabem

Premedikace při podání alemtuzumabu

Za standardní premedikaci je považován paracetamol v dávce 1 000 mg (2 tbl.) p.o. a antihistaminikum, např. bisulepin 2 mg i.v., nebo perorální antihistaminikum 2. generace, např. cetirizin 10 mg p.o. či ekvivalent. Podání kortikoidů v dávce 40–80 mg metylprednisolonu

je vhodné v počátku léčby alemtuzumabem (1. týden), poté je vhodné se kortikoidům vyhnout, aby se nezvyšovalo riziko infekčních komplikací. Premedikaci je nutné podat minimálně 30 min před aplikací alemtuzumabu [9].

Podkožní podání alemtuzumabu

Podkožní cesta aplikace alemtuzumabu je považována za srovnatelnou s nitrožilní z hlediska účinnosti (pouze s pomalejším nástupem účinku), ale výhodnější vzhledem k výraznému snížení vedlejších účinků spojených s aplikací (třesavky, zimnice, horečky, hypotenze). Ve studii II. fáze s léčbou podkožním alemtuzumabem v 1. linii bylo dosaženo ORR/CR 87/19 %, nemocní byli léčeni po dobu až 18 týdnů [27]. U nemocných s fludarabin-refrakterní CLL léčených podkožním alemtuzumabem bylo v německé studii CLL-2H dosaženo obdobných výsledků jako v registrační Keatingově studii (ORR/CR 34/4 %, medián PFS 7,7 měsíce) [28]. V 1. týdnu podkožní léčby vzniká zpravidla přechodný kožní infiltrát v místě aplikace, který může být poměrně rozsáhlý, při adekvátní léčbě (ledování, lokální antiflogistika, antihistaminika, event. kortikoidy) však zpravidla odezní během několika dnů. Při podkožní aplikaci lze využít následující místa: přední stranu stehna, břicho vlevo nebo vpravo od pupku, zadní část paže. Strany je vhodné střídát, vhodné je i rotovat všech 6 míst.

V současné době jsou k dispozici data ukazující, že u podkožního podání alemtuzumabu nebylo přítomno více nežádoucích účinků, pokud nebyla prováděna eskalace a zahajovalo se přímo dávkou 30 mg [29].

Nežádoucí účinky a podpůrná léčba

Hematologická toxicita

Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem by měl být sledován minimálně 1krát týdně, u nemocných s těžkými cytopeniemi častěji. Obecně se doporučuje přerušit léčbu alemtuzumabem při absolutním počtu neutrofilů (ANC) pod $0,25 \times 10^9/l$; i při trombocytopeonii kolem $25 \times 10^9/l$, nejsou-li krvácivé projevy, je možné v alemtuzumabu pokračovat s event. podporou transfuzemi trombocytárních koncentrátů; při krvácení způsobeném trombocytopeonií je nutné léčbu alemtuzumabem přerušit [30]. Použití granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF) je vhodné u nemocných s těžkou neutropenií (ANC pod $0,25\text{--}0,5 \times 10^9/l$) ke zkrácení období neutropenie. Podání erytropoézu stimulujících proteinů je indikováno při vyloučení dalších příčin (hemolýza, deficit železa/vitaminu B_{12} /folátů) a mělo by se řídit mezinárodními doporučeními (EORTC) [31]. Vzhledem k riziku reakce štetu proti hostiteli spojené s transfúzí by měli nemocní léčení alemtuzumabem dostávat výhradně ozářené transfuzní přípravky [9,30]. Je nutné zdůraznit, že těžká trombocytopeonie, neutropenie či anémie způsobená infiltrací dřeně nejsou kontraindikací léčby alemtuzumabem, naopak jeho použití může vzhledem k velmi dobré účinnosti na kostní dřeň vést k významnému zlepšení cytopenií. Obecně platí, že diagnostika a léčba hematologické toxicity by měla být individualizována s ohledem na klinické, laboratorní a další aspekty jednotlivého nemocného.

Při léčbě alemtuzumabem dochází k dlouhodobé a výrazné depleci zdravých B- a T-lymfocytů, a tím ke zvýšení rizika oportunních infekcí, nejčastěji reaktivace cytomegaloviru (CMV),

ale také jiných virových infekcí, houbových infekcí a pneumonií způsobených *Pneumocystis jiroveci* [4,5,7,9,16,28,32]. Z tohoto důvodu je nutné, aby nemocní léčení alemtuzumabem užívali kombinovanou antimikrobiální profylaxi (sulfametoxazol/trimetoprim nejčastěji v dávce 960 mg 1–0–1 3krát týdně a aciklovir 400 mg 1–0–1 nebo ekvivalenty) po dobu léčby a minimálně 2, lépe však 6 měsíců po jejím skončení [9,31]. Dále je doporučována týdenní monitorace CMV viremie, nejlépe pomocí kvantitativní PCR v reálném čase. Při významném vzestupu počtu CMV kopií či při výskytu febrilí s pozitivitou CMV je nutné léčbu alemtuzumabem přerušit a zahájit preemptivní léčbu ganciklovirem, valganciklovirem nebo foscavirem. Při nízké CMV viremii bez klinických příznaků je možné zvážet pokračování v léčbě alemtuzumabem s pečlivými kontrolami CMV viremie [33].

Závěr

Léčba alemtuzumabem je bezpečná a účinná za předpokladu dodržení indikací a kontraindikací. Hlavní indikací zůstává léčba nemocných s CLL refrakterních na fludarabin. Mezi nové možnosti použití alemtuzumabu patří léčba v 1. linii, léčba nemocných s delecí 17p, léčba autoimunitních cytopenií refrakterních na standardní léčbu a léčba nemocných s těžkou cytopenií v důsledku masivní infiltrace kostní dřeně. Vzhledem k rizikům zejména infekčních komplikací je nutné, aby léčba alemtuzumabem byla prováděna zkušeným hematologem v rámci centra intenzivní hematologické péče.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 000179906 a granty IGA NS9858-4/2008, IGA NS10439-3/2009 a IGA NT11218-6/2010 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Literatura

1. Panovská A, Doubek M, Brychtová Y et al. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech

- Leukemia Study Group for Life (CELL). Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 297–300.
2. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 481–488.
3. Válková V, Cetkovský P. Současná role transplantace hematopoetických kmenových buněk v léčbě chronické lymfocytární leukemie. Transf Hematol dnes 2010; 16 (Suppl 1): 81–87.
4. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002; 99: 3554–3561.
5. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L et al. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Oncogene 2007; 26: 3644–3653.
6. Badoux XC, Keating MJ, Wierda WG. What is the best frontline therapy for patients with CLL and 17p deletion? Curr Hematol Malig Rep 2011; 6: 36–46.
7. Rai KR. Novel therapeutic strategies with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 2006; 33 (2 Suppl 5): S15–S22.
8. Moreton P, Kennedy B, Lucas G et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol 2005; 23: 2971–2979.
9. Osterborg A, Foa R, Bezars RF et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009; 23: 1980–1988.
10. Berková A, Michalová K. Cytogenetické nálezy u chronické lymfocytární leukemie (CLL). Trans Hematol dnes 2010; 16 (Suppl 1): 52–55.
11. Papajík T, Urbanová R, Procházka V. Monoklonální protilátky v léčbě chronické lymfocytární leukemie. Trans Hematol dnes 2010; 16 (Suppl 1): 74–80.
12. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25: 5616–5623.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 1164–1174.
14. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 450–456.
15. Osterborg A, Karlsson C, Lundin J. Alemtuzumab to treat refractory autoimmune hemolytic anemia or thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2009; 4: 47–53.
16. MabCampath Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf. Navštíveno 20.10.2011.
17. Dearden CE, Matutes E. Alemtuzumab in T-cell lymphoproliferative disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 795–810.
18. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with re-

lapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 2920–2924.

19. Elter T, Borchmann P, Schulz H et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7024–7031.

20. Montillo M, Tedeschi A, Petrizzi VB et al. An open-label, pilot study of fludarabine, cyclophosphamide, and alemtuzumab in relapsed/refractory patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 4079–4085.

21. Letestu R, Lepretre S, Arnoulet Ch et al. CLL2007FMP, a Phase III Randomized Multicentric Trial of the French Cooperative Group On CLL and WM (FCGCLL/MW) and the “Groupe Ouest-Est D’études Des Leucémies Aigües Et Autres Maladies Du Sang” (GOELAMS): Immunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Yields a Significantly Better Response Than Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C) and Mab-Campath (Cam) (FCCam) In Previously Untreated B-Chronic Lymphocytic Leukemia Patients as Evaluated by a Sensitive 6 Color Flow Cytometry MRD. *Blood* (Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: abstract 698.

22. Badoux XC, Keating MJ, Wang X et al. Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab as salvage therapy for heavily pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 2085–2093.

23. Parikh SA, Keating MJ, O’Brien S et al. Front-line chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 2062–2068.

24. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF et al. Consolidation with alemtuzumab improves

progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission – long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group. *Br J Haematol* 2009; 144: 95–98.

25. Lin TS, Donohue KA, Lucas MS et al. Consolidation Therapy with Subcutaneous (SC) Alemtuzumab Results in Severe Infectious Toxicity in Previously Untreated CLL Patients Who Achieve a Complete Response (CR) after Fludarabine and Rituximab (FR) Induction Therapy: Interim Safety Analysis of the CALGB Study 10101. *Blood* (Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: abstract 755.

26. Fiegl M, Falkner F, Steurer M et al. Austrian Collaborative Study Group on Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia; Czech Leukemia Study Group for Life; CELL. Successful alemtuzumab retreatment in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia: a multicenter survey in 30 patients. *Ann Hematol* 2011; 90: 1083–1091.

27. Lundin J, Kimby E, Björkholm M et al. 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: 768–773.

28. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D et al. German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3994–4001.

29. Karlsson C, Lundin J, Kimby E et al. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-

stage, relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 144: 78–85.

30. Keating M, Coutre S, Rai K et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004; 4: 220–227.

31. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–270.

32. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol* 2006; 132: 3–12.

33. O’Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 125–130.

doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: smolej@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 6. 12. 2011

Schváleno výborem České CLL skupiny České hematologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a výborem České hematologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Na www.vnitrnilekarstvi.cz naleznete v záložce On-line publikace ještě následující příspěvky:

Z ODBORNÉ LITERATURY

Skalický T, Třeška V, Šnajdauf J, Kala Z et al. *Hepato-pankreato-biliární chirurgie*. Praha: Maxdorf 2011.
J. Vokurka

Kautzner J et al. *Fibrilace síní v běžné praxi*. Praha: Maxdorf 2012.
J. Špínar