

Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Robert A. Brodsky, Neal S. Young, Elisabetta Antonioli et al., *Blood* 111, 2008, 1840-1847

Úvod:

Eculizumab je monoklonální protilátka, která inhibuje komplement na úrovni C5. Autoři této studie zkoumali jeho bezpečnost a účinnost u pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH).

Metodika:

Do studie bylo zařazeno celkem 97 pacientů s PNH (medián věku 41 let, medián trvání PNH 4,9 let), kteří v posledních 2 letech vyžadovali alespoň jednu transfuzi krve, měli více než 10% zastoupení PNH klonu erytrocytů, $30 \times 10^9/l$ trombocytů a LD nad 1,5násobek horní hranice normy.

Eculizumab byl podáván v 25-45minutových i. v. infuzích. Indukční fáze léčby obsahovala 4 dávky 600 mg každých 7 dní a byla po dalších 7 dnech zakončena dávkou 900 mg. Udržovací fázi pak představovalo podávání 900 mg eculizumabu každých 14 dní po dobu 52 týdnů.

Byla hodnocena bezpečnost a účinnost léčby. Hlavním cílem byla zástava hemolýzy, sledovaná podle hodnoty LD. Vedlejšími cíli pak zlepšení kvality života, nárůst procenta PNH klonu erytrocytů, hladiny hemoglobinu a pokles potřeby transfuzí.

Výsledky:

Nežádoucí účinky během léčby eculizumabem byly mírné a u více než 76 % nebyla prokázána souvislost se studiovou medikací. Pouze 7 případů nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 souviselo s eculizumabem: febrilie, bolest hlavy, distenze břicha, virová infekce, anxiety a renální selhání. Většina pacientů prodělala alespoň jednu infekční komplikaci, většinou však mírného nebo středního stupně a v 91 % případů bez prokázané souvislosti se studiovou medikací. Výskyt trombotických komplikací poklesl o 92 % během léčby oproti stavu před jejím zahájením. Nebyl pozorován vznik aplastické anémie, myelodysplastického syndromu ani jiné hematologické malignity.

Nejdůležitější výsledky léčby eculizumabem shrnuje následující tabulka:

zástava hemolýzy	100 % ; u 91,8 % pacientů trvající celý 14denní interval
pokles LD (průměr)	z 9,9 na 1,3násobek horní hranice normy; $p < 0,001$
vzestup Hb (medián)	z 93 na 102 g/l; $p < 0,001$
vzestup PNH ery (medián)	z 33,5 na 55,7 %; $p < 0,001$
redukce transfuzí (medián)	z 8,0 na 0,0 TU/rok; $p < 0,001$

Zlepšení kvality života bylo pozorováno již od prvního týdne a trvalo celých 52 týdnů léčby.

Závěr:

V této studii byla prokázána bezpečnost a účinnost eculizumabu v léčbě pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií. Zástava hemolýzy se projevila vzestupem hladiny hemoglobinu, zlepšením kvality života a snížením potřeby transfuzí. Studie rovněž ukázala efekt léčby u pacientů s různým stupněm hemolýzy a vstupní trombocytopenie.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematologická klinika FN Brno