



# آلمتوزومب داروی جدید MS



دکتر نگار متقی دستجردی<sup>۱</sup>، دکتر محمد سلطانی رضایی راد<sup>۱</sup>، دکتر محمد شریف زاده<sup>۲</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

آلمتوزومب، یکی از آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی است که اخیراً برای درمان مالتیپل اسکلروز (MS) در اروپا مورد تایید قرار گرفته است. دوره درمانی این دارو ۵ روز در سال اول، و سپس تکرار آن به مدت ۳ روز، در سال بعد است. بدین ترتیب با کاهش میزان تزریقات، ضمن پذیرش بهتر توسط بیمار هزینه‌های درمانی نیز کاهش می‌یابد. مکانیسم اثر آلمتوزومب، هدف قرار دادن گلیکوپروتئین CD52 در سطح لنفوسیت‌های B و T است و تصور بر این است که سبب «بازنشانی» جمعیت لنفوسیت‌ها شده و بدین ترتیب در بهبود بیماری MS تاثیرگذار است. نتایج حاصل از مطالعات انجام گرفته نشان داده که آلمتوزومب سبب کاهش چشم‌گیر میزان عود بیماری می‌گردد. همچنین این دارو سبب کاهش چشم‌گیر پیشرفت پایدار بیماری می‌شود.

## ■ مقدمه

مالتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری خودایمنی مربوط به سیستم عصبی مرکزی است. علائم MS عبارتند از: ضعف و خستگی، گزگز، بی‌حسی اختلال‌های بینایی، گرفتگی ماهیچه، کاهش حافظه، و اختلال در کنترل ادرار و مدفوع. MS انواع مختلفی دارد که شایع‌ترین آن، نوع عودکننده بهبودیابنده<sup>۱</sup> (RRMS) است. سایر انواع این بیماری عبارتند از: MS پیشرونده اولیه<sup>۲</sup> (PPMS)، و پیشرونده ثانویه<sup>۳</sup> (SPMS)، و MS عودکننده پیشرونده<sup>۴</sup> (PRMS). در حال حاضر هیچ نوع درمانی برای MS وجود ندارد. هدف تمامی داروهای مورد استفاده در این بیماری کاهش علائم، پیشگیری یا تخفیف حدت پیشرفت جراحات (عصبی)، و کاهش درازمدت ناتوانی‌ها است. درمان‌های رایج

بیمار در برابر عوارض جانبی انترفرون عدم تحمل دارد، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱، ۲). خلاصه‌ای از داروهای مورد استفاده در درمان MS در جدول (۱) آورده شده است.

آلمتوزومب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که به یک گلیکوپروتئین سطحی به نام CD52 در سطح سلول‌های T و B متصل شده و سپس منجر به لیز سلولی می‌گردد. این آنتی‌بادی نخستین بار به‌عنوان یک داروی ضدسرطان برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن سلول‌های B مورد تایید قرار گرفت. البته، گزارش‌های مختلفی مبنی بر استفاده از این

برای این بیماری شامل درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری<sup>۵</sup> (مانند کورتیکواستروئیدها) و میانجی‌های ایمنی است. درمان RRMS بسیار موفق‌تر از انواع پیش‌رونده است. تظاهرات حاد علایم این بیماری با تزریق استروئیدها (معمولاً تزریق وریدی متیل پردنیزولون یا دگزامتازون) و به‌دنبال آن با استروئیدهای خوراکی برای برخی بیماران صورت می‌پذیرد. پاسخ این درمان معمولاً در ۵ روز از آغاز درمان مشاهده می‌شود. انترفرون بتا خط اول درمان برای انواع MS محسوب می‌گردد. گلاتیرامر استات مخلوطی از ۴ آمینواسید است که در مواردی که

جدول ۱ - داروهای مورد تایید FDA برای MS (۳).

دارو	مقدار مصرف تجویزی	راه تجویز	دفعات تجویز	مکانیسم عمل
انترفرون بتا ۱a (آونکس)	۳۰ میکروگرم	IM	یک‌بار در هفته	افزایش فعالیت‌های سلول‌های ایمنی؛ ناشناخته در MS
انترفرون بتا ۱a (ریبف)	ابتدایی: ۸/۸ میکروگرم؛ افزایش تا هدف: ۲۲ یا ۴۴ میکروگرم	SC	۳ بار در هفته	افزایش فعالیت‌های سلول‌های ایمنی؛ ناشناخته در MS
انترفرون بتا ۱b (بتاسرون)	ابتدایی: ۰/۰۶۲۵ میلی‌گرم؛ افزایش تا هدف: ۰/۲۵ میلی‌گرم (۸ میلیون واحد)	SC	یک روز در میان	افزایش فعالیت‌های سلول‌های ایمنی؛ ناشناخته در MS
گلاتیرامر استات (کوپاکسون)	۲۰ میلی‌گرم	SC	روزانه	القا و فعال‌سازی سلول‌های T لنفوسیتی سرکوبگر
میتوکسانترون (نوانترون)	۱۲ میلی‌گرم / مترمربع	IV	هر ۳ ماه	ایمونوساپرسانت
ناتالیزومب (تیزابری)	۳۰۰ میلی‌گرم	IV	هر ۴ هفته	مهارکننده انتخابی مولکول چسبنده
فینگولیمود (گیلنیا)	۰/۵ میلی‌گرم	خوراکی	روزانه	میانجی گیرنده S1PR
دالفامپریدین (آمپیرا)	۱۰ میلی‌گرم	خوراکی	۲ بار در روز	مسدود کانال پتاسیم

S1PR: sphingosine 1-phosphate receptor modulator; SC: subcutaneous; IM: intramuscular

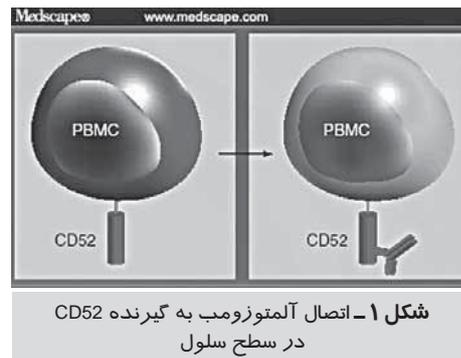
### ■ مکانیسم آلتموزومب در MS

هنوز مکانیسم دقیق آلتموزومب در بهبود بیماری MS به طور کامل مشخص نشده است (چنانچه برای سایر داروهای مورد استفاده در این بیماری نیز مکانیسم دقیق هنوز مشخص نیست). میانگین نیمه‌عمر آلتموزومب ۶/۱ روز است، در حالی که اثرات درمانی این دارو به مدت بسیار طولانی‌تری باقی می‌ماند. آنچه که در مورد مکانیسم اثر آلتموزومب در MS مورد توافق است، به اثر این دارو در «بازنشانی» سیستم ایمنی مربوط می‌شود. در حقیقت، تاثیرات مثبت این دارو در ایجاد تغییراتی در تعداد، نسبت‌ها، و خصوصیات برخی زیرگروه‌های لنفوسیت‌ها، غنی‌سازی زیرگروه‌های سلول‌های T تنظیمی و لنفوسیت‌های B و T و اثرات گذرا بر اجزای ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، و NKها نقش مهمی در این میان دارد. تصور بر این است که کاهش عود در نهایت موجب کند شدن پیشرفت ناتوانی می‌گردد ولی گمان می‌رود که آلتموزومب احتمالاً دارای اثرات درازمدت ترمیمی و نورونراتیو نیز می‌باشد (۱۴-۱۱).

### ■ عوارض جانبی آلتموزومب

مهم‌ترین عارضه جانبی ناشی از استفاده از آلتموزومب در درمان MS، اختلال‌های خودایمنی است و گمان بر این است که به اثر آلتموزومب در افزایش بیش از حد انترلوکین ۲۱ مربوط می‌شود. این انترلوکین سبب پیشبرد تکثیر سلول‌های CD4+ و CD8+ شده و تصور بر این است که افزایش چرخه سلولی منجر به افزایش اختلال‌های خودایمنی در درمان با آلتموزومب می‌گردد و بر این اساس

دارو در درمان بیماری‌های خودایمنی گوناگونی همچون آرتریت روماتوئید، ترومبوسایتوپنی پورپورا خودایمنی مقاوم، و واسکولیت سیستمیک وجود دارد که در زمره موارد مصرف تایید نشده این دارو قرار دارند. پس از حصول نتایج امیدوارکننده پیرامون اثربخشی آلتموزومب در درمان مالتیپل اسکلروز (MS) در آزمون‌های بالینی، این دارو برای درمان بیماران بالغ مبتلا به MS عودکننده بهبودیابنده با بیماری فعال، مورد تایید سازمان پزشکی اروپا قرار گرفت (۱۲-۴).



شکل ۱- اتصال آلتموزومب به گیرنده CD52 در سطح سلول

### ■ نحوه تجویز آلتموزومب در MS

تجویز آلتموزومب در بیماری MS به صورت پالسی است، بدین معنا که بر خلاف شیوه تجویز آلتموزومب در سرطان که به صورت یک دوره چندین هفته‌ای می‌باشد، در MS این دارو در دو دوره کوتاه تجویز می‌شود. در دوره اول، ۱۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۵ روز متوالی (مقدار مصرف کلی ۶۰ میلی‌گرم)؛ در دوره دوم، ۱۲ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ روز متوالی (مقدار مصرف کلی ۳۶ میلی‌گرم) که ۱۲ ماه پس از آغاز دوره اول تجویز می‌گردد (۱۱).

### ■ چشم‌انداز آلمتوزومب

دارو درمانی MS به سرعت در حال پیشرفت است. در جدول (۲) اطلاعات ارزشمندی پیرامون داروهایی که اخیراً برای درمان MS مورد تایید قرار گرفته‌اند، ارائه شده است. ناتالیزومب، فینگولیمود و آلمتوزومب، داروهایی هستند که نگرانی‌هایی پیرامون ایمنی آن‌ها وجود دارد، و این مساله سبب ایجاد مانعی برای استفاده از آن‌ها در بیمارانی می‌شود که فاقد بیماری بسیار فعال یا تهاجمی هستند. در حقیقت ناتالیزومب و فینگولیمود دارای موارد مصرف تقریباً مشابهی بوده و جمعیت بیماران تحت درمان با آلمتوزومب مشابه ناتالیزومب و فینگولیمود است. تری‌فلونوماید دارای کمترین میزان محدودیت موارد مصرف بوده و احتمالاً در موارد مشابه درمان‌های قدیمی مانند انترفرون بتا و گلاتیرامر استات مورد استفاده قرار خواهد گرفت. بنابراین، این دارو یک درمان ایمن مناسب برای استفاده در بیماران فاقد بیماری بسیار فعال یا تهاجمی است که بر خلاف درمان‌های قدیمی دارای مزیت استفاده به صورت خوراکی است (۲۲). علاوه بر این درمان‌های جدید، شمار زیادی از داروهای هدفمند در حال توسعه است که از جالب‌ترین آن‌ها می‌توان به مواردی همچون دی‌متیل‌فومارات (BG-12) و اوکرلیزومب اشاره کرد. این طیف وسیع داروهای اثربخش، پیام‌آور خبرهای خوبی برای بیماران مبتلا به MS است (۲۳-۲۵). آنچه که در درمان بیماری MS حایز اهمیت است مداومت بر درمان است. در مقایسه با سایر شیوه‌های درمانی که نیاز به انفوزیون یا تزریقات بیشتری دارند به‌نظر می‌رسد که آلمتوزومب (در صورت موثر بودن

انترلوکین ۲۱ به‌عنوان هدفی مناسب برای درمان مشکلات خودایمنی مطرح گردید. به‌طور خلاصه این عوارض عبارتند از: ترومبوسیتوپنی پورپورا (اکثراً در تجویز مقدار مصرف بالای آلمتوزومب) مرگ ناشی از خونریزی مغزی (تنها در یک مورد)، اختلال‌های تیروئیدی، گلوومولونفریت (تنها در یک مورد) و نفریت غشایی (تنها در یک مورد). بر این اساس به‌منظور پیشگیری از بروز اختلال‌های خودایمنی در بیماران MS تحت درمان با آلمتوزومب، لازم است که پیش از درمان، در مورد سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های خودایمنی از بیماران سؤال شود. بیمار باید از علایم معمول ترومبوسیتوپنی پورپورا اعم از خونریزی آسان، آگاه شود و در صورت بروز هر یک از این علایم سریعاً به پزشک خود مراجعه نماید. به‌علاوه، عملکرد پلاکت و تیروئید (TSH، تیروکسین آزاد، و تری‌یدوتیرونین) باید به‌طور دقیق ارزیابی شود. از دیگر عوارض گزارش شده می‌توان به واکنش‌های مربوط به انفوزیون از قبیل سردرد، راش، تهوع، و تب اشاره نمود که به‌دلیل شدید نبودن این علایم، نیازی به قطع آلمتوزومب نیست. همچنین، گزارش‌هایی مبنی بر بروز عفونت در بیماران تحت درمان با آلمتوزومب وجود دارد ولی هیچ‌یک از این عفونت‌ها تهدیدکننده حیات نبودند. تنها یک مورد از بیماران پس از درمان با آلمتوزومب، به‌دلیل ابتلا به عفونت سل ریوی مجبور به قطع مصرف این دارو شد. در مجموع با توجه به گزارش‌های ارائه شده، لازم است قبل از شروع درمان با آلمتوزومب، پروفیلاکسی خوراکی در مقابل عفونت هرپس تجویز شده و تا ۱ ماه پس از هر دوره درمانی با آلمتوزومب ادامه یابد (۲۱-۱۵).

جدول ۲ - مقایسه داروهای جدید برای درمان MS				
تری فلونوماید	آلتوزومب	فینگولیمود	ناتالیزومب	
MS عودکننده بهبودیابنده	MS عودکننده بهبودیابنده با فعالیت بیماری که توسط پزشک یا عکس برداری تایید شده باشد (برای بیماران یا بیماری غیرفعال یا بیماران تحت درمان پایدار شده پیشنهاد نمی شود)	بیماری با فعالیت زیاد علی‌رغم درمان با انترفرون بتا بیماران مبتلا به شکل شدید MS عودکننده بهبودیابنده	بیماری با فعالیت زیاد علی‌رغم درمان با انترفرون و یا گلاتیرامر استات بیماران بالغ با سن مساوی یا بیشتر از ۱۸ سال مبتلا به شکل شدید MS عودکننده بهبودیابنده	موارد مصرف
یک قرص ۱۴ میلی گرمی روزانه به صورت خوراکی	۱۲ میلی گرم در روز به صورت انفوزیون برای دو دوره درمانی <b>دوره اول درمان</b> ۱۲ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز متوالی (مقدار مصرف کلی: ۶۰ میلی گرم) <b>دوره دوم درمان</b> ۱۲ میلی گرم در روز به مدت ۳ روز متوالی (مقدار مصرف کلی: ۳۶ میلی گرم) که بعد از گذشت ۱۲ ماه از دوره اول درمان تجویز می شود	۰/۵ میلی گرم کپسول خوراکی یک بار در روز	۳۰۰ میلی گرم به صورت انفوزیون هر ۴ هفته یکبار. کنترل دقیق PML بعد از ۲۴ ماه از درمان	تجویز
اثرات کبدی (بررسی میزان آلانین آمینوترانسفراز)	خودایمی (ترومبوسیتوپنی پورپورا، نفروپاتی، اختلال‌های تیروئید، سائیتوپنی)	برادی آریتمی، اینتروال QT، عفونت	PML	موارد احتیاط
اگوست ۲۰۱۳	سپتامبر ۲۰۱۳	مارس ۲۰۱۱	ژوئن ۲۰۰۶	تاریخ تایید در اروپا

PML: progressive multifocal leukoencephalopathy

و مطالعات گوناگونی در حال انجام است تا به عوامل خطر این عوارض پی برده و بتوان از آن‌ها پیشگیری نمود. در مجموع، آلتوزومب را می توان یکی از قوی ترین داروهای دانست که به عنوان انتخابی جدید در فهرست داروهای قابل استفاده در درمان MS در اختیار پزشک معالج قرار دارد.

یک رژیم پالسی) از موفقیت و پذیرش بهتری در بیمار برخوردار باشد، هرچند این مساله نیازمند مطالعات بالینی بیشتر به منظور اثبات این مزیت آلتوزومب است. نقطه ضعف شاخص آلتوزومب، بحث ایمن بودن این دارو است ولی اختلال‌های خودایمی که ممکن است با این دارو همراه باشد، قابل کنترل بوده

زیر نویس‌ها

1. Relapsing Remitting MS (RRMS)
2. Primary progressive MS (PPMS)
3. Secondary progressive MS (SPMS)
4. Progressive Relapsing MS (PRMS)
5. Disease Modifying therapies (DMTs)
6. Resetting

منابع

1. Polman CH. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
2. Gawronski KM. Treatment options for multiple sclerosis: current and emerging therapies. *Pharmacotherapy: J Hum Pharmacol Drug Therap* 2010; 30(9): 916-927.
3. Lacy C. AP Association, and AP Association, Drug information handbook. Vol. 17. 2009: Lexi-comp Hudson, OH.
4. Coles AJ. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(3): 296-304.
5. Moreton P. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2971-2979.
6. Schnitzer T. Subcutaneous administration of CAMPATH-1H: clinical and biological outcomes. *J Rheumatol* 1997; 24(6): 1031-1036.
7. Lim S. CAMPATH-1 monoclonal antibody therapy in severe refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1993; 84(3): 542-544.
8. Lockwood C. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993; 341(8861): 1620-1622.
9. Lockwood C. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *Qjm* 1996; 89(12): 903-912.
10. Coles AJ. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253(1): 98-108.
11. Diaz RA. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13(9): 869-870.
12. Brown JWL, Coles AJ. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Design Develop Ther* 2013; 7: 131.
13. Hale G. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. *Blood* 2004; 104(4): 948-955.
14. Cox AL. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35(11): 3332-3342.
15. Coles AJ. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786-1801.
16. Cohen JA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819-1828.
17. Coles AJ. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-1839.
18. Hirst C. Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(2): 231-238.
19. Wynn D. Detection, incidence and management of glomerulonephritis in the alemtuzumab clinical development programme. in *Mult Scler* 2013; 19(11 Suppl): 253-254.
20. Costelloe LJ, Jones J, Coles AJ. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 335-341.
21. Niederwieser G. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250(6): 672-675.
22. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 177.
23. Deiß A. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev Neurother* 2013; 13(3): 313-335.
24. Ali R, Nicholas RSJ, Muraro PA. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2013; 73(7): 625-650.
25. Gold R. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107.