

imunoglobulinů (IVIGů). Běžná substituční dávka, kterou podáváme pacientům s mnohočetným myelomem či s Waldenströmovou makroglobulinémií (10–20 g v infuzi 1× měsíčně), nestačí. Je nutno použít takzvanou imunomodulační dávku IVIGů, která je podstatně vyšší (2 g/kg) a tuto dávku podávat v měsíčních intervalech. Léčba IVIGy je však léčbou udržovací a je nutno ji aplikovat dlouhodobě do doby, než se objeví jiný účinný lék, který pomůže eradikovat monoklonální imunoglobulin. Efekt léčby imunomodulačními dávkami imunoglobulinů (2 g/kg v 28denních intervalech) se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity M-Ig, alterací komplementu a buněčné odpovědi (2, 183, 184).

Tuto léčbu podáváme pacientům se sklerodémem při MGUS, u něhož se dostupnými metodami (daratumumab jsme pro něj nezískali) nepodařilo eradikovat M-Ig.

Podrobnější informace o léčbě jsou obsaženy v jednotlivých citovaných publikacích.

4.2 Léčba s cílem odstranit plazmocelulární klon produkující toxický monoklonální imunoglobulin

4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu IgM

Léčba může být tedy cílená na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje.

A zde je třeba rozlišit gamapatie tvořící monoklonální IgM, tedy lymfoplazmocytární typ MGUS. Pokud u tohoto typu chceme eradikovat klon, používá se jako základ léčby rituximab, jak popisují autoři z Mayo Clinic. U pacientů s IgM monoklonální gamapatií, kteří nesplňují diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie používají monoterapii rituximabem, případně kombinaci rituximabu s glukokortikoidy. Pokud již pacienti naplní diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie, používají se klasické trojkombinace: rituximab, dexametazon a alkylační cytostatikum.

Přidání další léku k rituximabu v této indikaci u pacientů s MGUS typu IgM a neuropatií, bez průkazu lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně, musí zvážit každý ošetřující lékař, aby profit z léčby vždy převážil nežádoucí účinky.

Tabulka 3.6 Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon (187)

Léčebné schéma studie ANDROMEDA	Počet léčebných odpovědí (ORR)	Léčebné odpovědi typu VGPR/CR	Kardiální léčebná odpověď	Renální léčebná odpověď
Daratumumab + cyklofosfamid bortezomib a dexametazon	92 %	79 %	42 %	54 %
Cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon	77 %	49 %	22 %	27 %

Tabulka 3.7 Retrospektivní studie hodnotící daratumumab u pacientů s AL-amyloidózou. Ve všech citovaných pracích byl dosažen vysoký počet léčebných odpovědí typu CR nebo VGPR, a proto jsou i vysoké počty orgánových léčebných odpovědí

Reference	Počet předchozích linií léčby	Orgánová léčebná odpověď
Khoury et al. (188)	3 (1–10)	NA
Abeykoon et al. (189)	3 (1–8)	Kardiální 44 % Renální 27 %
Schwotzer et al. (190)	3 (1–5)	Kardiální 50 %
Godara et al. (191)	1 (1–5)	Kardiální 78 % Renální 66 %
Chung et al. (192)	2 (1–3)	Kardiální 55 % Renální 52 %
Lecumberri et al. (193)	2 (1–8)	Kardiální 37 % Renální 59 %
Kimmich et al. (194)	2 (1–7)	Kardiální 28 % Renální 27 %
Milani et al. (195)	2 (1–9)	Kardiální 29 % Renální 60 %
Cohen et al. (196)	3 (1–4)	Kardiální 74 % Renální 73 %
Shragai et al. (197)	1 (1–6)	Kardiální 74 % Renální 73 %

V případech nemoci chladových aglutininů podáváme rituximab s bendamustinem a dexametazonem stejně jako u Waldenströmovy makroglobulinémie.

4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu non-IgM

Pokud si klademe otázku, jaká léčba má v roce 2022 nejvyšší potenciál zničit plazmocelulární klon, který produkuje toxické klonální lehké řetězce anebo kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), které jsou zodpovědné za projevy monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS), odpověď můžeme odvodit ze studií s léčbou primární AL-amyloidózy.

Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob patřících do skupiny monoclonal gammopathy of clinical significance, chorob, u nichž v kostní dřeni není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočetný klon plazmocytů, který v případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu.

A právě zde má daratumumab excelentní výsledky (185, 186). Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA (187), v níž bylo celkem 388 pacientů randomizováno do skupiny léčené kombinací daratumumabu, cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu (195 pacientů), anebo pouze kombinací cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu (193 pacientů). Pacienti dostávali cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon po šest cyklů. Skupina, která dostávala navíc daratumumab, v něm pokračovala celkem dva roky. Léčba druhé linie byla podána u 42 % pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10 % pacientů ve skupině, které měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 3.6. Skupina, které dostávala ke standardní léčbě navíc daratumumab, dosahovala léčebné odpovědi rychleji a léčebné odpovědi byly hlubší, podstatně častěji splňovaly kritéria kompletní remise či velmi dobré parciální remise, které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď, která je zde cílem.