

pro vybrané typy ne Hodgkinských lymfomů. Rituximab je však přínosem pro léčbu všech CD20 pozitivních lymfoproliferací, tedy i pro ty, které nebyly ověřeny v registračních studiích, protože jejich incidence je příliš nízká, jako například Waldenströмова makroglobulinemie. Praxe však ukázala, že rituximab má daleko širší terapeutické spektrum. Tím, že potlačuje buňky B linie, potlačuje tvorbu imunoglobulinů, a tedy i autoprotilátek, a proto s ním lze s úspěchem léčit autoimunitní nemoci, například autoimunitní hemolytickou anémii či autoimunitní trombocytopenii a četné jiné autoimunitní choroby. Ale nejen to. Má excelentní efekt při léčbě plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci a je zásadním přínosem pro léčbu tak vzácné nemoci, jakou je retroperitoneální fibróza a *IgG4 related disease* neboli *s imunoglobulinem IgG4 asociované nemoci*.

Takže současné terapeutické využití rituximabu značně přesahuje původní cíl, který byl definován registračními studiemi: léčba vybraných maligních B lymfomů. Dnes se použití této molekuly vížilo u mnoha dalších nemocí, někdy to již zdravotní pojišťovny automaticky schvalují (léčba Waldenströmovy makroglobulinemie), v jiných případech, jako je *Ig4 related disease*, Castlemanova choroba a jiné, musíme o žádat o schválení úhrady rituximabu plátcem zdravotní péče.

V oblasti mnohočetného myelomu probíhalo roky testování a hledání té nejúčinnější monoklonální protilátky, až konečně v roce 2015 bylo schváleno použití monoklonální protilátky s názvem daratumumab, namířené proti antigenu CD38, který je masivně exprimován na myelomových buňkách. Daratumumab je IgG1 kappa monoklonální protilátka, která se váže na antigen CD38, přítomný v myelomových buňkách, ale nejen v nich.

I když je v klinické praxi teprve od roku 2015, dle publikovaných zkušeností se tato molekula jeví stejně nadějně jako rituximab, s nímž má jednu společnou vlastnost: tlumí imunitní odpověď.

Zatím je používán dominantně dle své registrace u mnohočetného myelomu a primární AL-amyloidózy. V medicínské literatuře se ale začínají stále častěji objevovat publikace o úspěšném léčebném použití daratumumabu i mimo mnohočetný myelom.

Vstup daratumumabu na scénu protimyelomových léků znamenal příchod již dlouho očekávaného produktu, nového nadějného léku, který zásadně zlepšil osudy pacientů s mnohočetným myelomem. A protože všichni lékaři, ošetřující pacienty s mnohočetným myelomem, tak čekali na tento lék s velkými nadějemi, tak se v české odborné literatuře objevila spousta publikací, z každého myelomového centra nejméně dvě, které přinášejí informace o příchodu tohoto léta očekávaného léku a o nadějích, které přináší pro pacienty (1–25).

Proto jsme k psaní dalšího přehledového článku s tématem daratumumab původně nechtěli ani přistoupit, „abychom nenosili sovy do Atén“, neboli jak se u nás říkalo před kůrovcovou kalamitou a před umíráním stromů suchem: „abychom nenosili dříví do lesa“.

Po přehlédnutí citovaných publikací jsme však přece jenom našli některé oblasti, které zatím nebyly zmíněny. Co přinesly poslední dva až tři roky? Dokončení některých studií, které hodnotí účinnost čtyřkombinací obsahujících daratumumab. Byly dokončeny další studie ověřující účinek u primární systémové AL-amyloidózy, které prokázaly zásadní navýšení počtu léčebných odpovědí typu velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a kompletních remisí (CR), neboli takových léčebných odpovědí, kdy se již zlepšuje funkce amyloidem poškozených orgánů díky reparačním procesům (orgánová léčebná odpověď). Bylo publikováno první doporučení profylaxe infekcí při léčbě daratumumabem. V roce 2020 se v edukační knize, vydávané při příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH), objevila kapitola psaná Angelou Dispenzieri o jednotce zvané *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS*. Tuto nozologickou jednotku poprvé ustanovili v roce 2018 na Mayo Clinic v USA. Jakmile se dostala do povědomí hematologů, začaly se objevovat publikace na téma daratumumab a nemoci ze skupiny MGCS. Jde o vzácné jednotky, které podobně jako AL-amyloidóza mají v kostní dřeni nevelkou populaci klonálních plazmocytů, které tvoří nevelké množství monoklonálního imunoglobulinu, který ale má toxické účinky pro organismus, ale etiopatogenetické procesy vzniku těchto poškození jsou jiné než u AL-amyloidózy.

Lze tedy říci, že AL-amyloidóza je nejčastější nemocí ze skupiny MGCS a že daratumumab je účinný i u dalších nemocí z této skupiny, jak ukazují publikované popisy případů (26, 27). Přehled těchto publikací o úspěšné léčbě nemocí ze skupiny MGCS daratumumabem může posloužit jako příloha žádosti reviznímu lékaři o schválení daratumumabu na paragraf 16. Jde sice o vzácné případy, jsou to méně časté indikace než je myelom a AL-amyloidóza, přesto zde jde o trpící pacienty, jimž daratumumab může pomoci. A proto jsme přistoupili k vytvoření přehledu o přínosu daratumumabu pro všechny monoklonální gamapatie.

2 Výskyt antigenu CD38 v lidském těle a jeho role

Lidský antigen CD38 je 46-kDa transmembránový glykoprotein, exprimovaný mnoha typy krevních buněk, včetně buněk plazmatických. Je přítomen na hemopoetických progenitorech, na NK buňkách, B a T lymfocytech, mastocytech, monocytech, bazofilech, trombocytech a na buňkách myeloidní a erytroidní linie. Podstatné je, že exprese antigenu CD38 na jmenovaných buňkách je podstatně méně masivní, než je tomu na plazmocycytech a na myelomových buňkách (28). Antigen CD38 je exprimován v nižší koncentraci také v některých nehemopoetických buňkách jako například v Purkyňových buňkách, v srdci, v epiteliálních buňkách prostaty, a také v sarkomem příčně pruhovalých svalů (29).

Antigen CD38 vzhledem ke své rozšířenosti v organismu má zřejmě důležitou úlohu v regulaci imunity a je také důležitý pro toleranci semialogenního plodu v graviditě.

Exprese antigenu CD38 na hemopoetických buňkách závisí na jejich diferenciaci a aktivaci. Antigen CD38 není přítomen na pluripotentních buňkách hemopoetických prekursorů, zatímco se objevuje v pozdějším vývoji na buňkách jednotlivých linií. Exprese antigenu CD38 se ztrácí při přechodu buněk do neaktivní fáze a znovu se objevuje po aktivaci těchto buněk. Výjimkou jsou například cirkulujících T lymfocyty, které CD38 vůbec neexprimují.

V kontrastu s relativně nízkou expresí antigenu CD38 na buňkách lymfoidní a myeloidní linie, je antigen CD38 vysoce expri-