

Hlubší odpověď dosáhl daratumumab u pacientů, kteří jej dostali v rámci druhé linie, ve srovnání s pacienty, kteří jej dostali až v rámci třetí linie (118).

Na to navázala prospektivní studie fáze II, která testovala daratumumab na 40 pacientech, u nichž již předcházela alespoň jedna léčebná linie pro AL amyloidózu. V době prvního hodnocení dosáhlo 55 % pacientů hematologické léčebné odpovědi a 47,5 % dosáhlo VGPR anebo CR. Při mediánu sledování 26 měsíců dosáhlo 2leté celkové přežití (OS) 74 % pacientů (119, 120).

Tyto excelentní výsledky iniciovaly vznik randomizované klinické studie fáze III, nazvané ANDROMEDA, jejímž cílem je vyhodnotit podkožní aplikaci daratumumabu s aplikací cyklofosfamid, bortezomib a dexametazonu (D-VCd), tedy opět čtyřkombinace u pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou.

Celkem 388 pacientů bylo randomizováno do větve léčebné D-VCd (N = 195) nebo jenom VCd (N = 193). Pacienti se srdečním selháním NYHA IIB až IV nebyli do této studie zařazováni. Při mediánu sledování 11,4 měsíce bylo dosaženo hematologické CR u 53,3 % pacientů v D-VCd rameni a jen 18,1 % ve VCd rameni. Po 6 měsících léčby bylo pozorováno více orgánových léčebných odpovědí ve skupině D-VCd (kardiálních 41,5 % vs. 22,2 % a renálních 53,0 % vs. 23,9 %) ve skupině léčené daratumumabem než ve skupině bez daratumumabu (121–125).

Systémové podání daratumumabu bylo jen u 7,3 %, ostatní dostávali daratumumab podkožně (126) díky schválení agenturou FDG v lednu 2021. V současnosti je daratumumab jediný lék, který má od této agentury schválení pro léčbu AL-amyloidózy, pokud ovšem pacienti nemají závažnou kardiální insuficienci, splňující kritéria NYHA IIB-IV (126).

Německá skupina srovnávala o něco méně intenzivní léčbu než studie ANDROMEDA. V rámci této studie bylo 106 pacientů léčeno kombinací daratumumab a dexametazon (Dd) a 62 kombinací daratumumab bortezomib dexametazon. Dvoukombinace Dd dosáhla 64 % remisi, ale jen 48 % VGPR, která je předpokladem k orgánové léčebné odpovědi. Trojkombinace DVD dosáhla 66 % léčebných odpovědí a 55 % VGPR. Zlepšení funkce srdce

pozorovali u 22 % pacientů léčených Dd a 26 % pacientů léčených DVD. Nefrotický syndrom byl nepříznivým prognostickým faktorem (127).

Dobry léčebný efekt pro nemocné s AL-amyloidózou potvrzují i další studie (128, 129).

V případě, kdy AL-amyloidóza vedla k vychytávání koagulačního faktoru X, byla v průběhu léčby daratumumabem sledována koncentrace faktoru X. V průběhu aplikace daratumumabu docházelo k jeho normalizaci (130). A to včetně amyloidózy s depozity z lehkých i těžkých řetězců (131).

Daratumumab je tedy pro pacienty s AL-amyloidózou velmi vhodným lékem do kombinace s dalšími léky. V případě pacientů s AL-amyloidózou je první výhodou daratumumabu absence jakékoliv orgánové toxicity tohoto léku, která by mohla zhoršit již amyloidem poškozenou funkci orgánů a druhou pak relativně vysoký počet CR a VGPR, které jsou podmínkou pro pozdější orgánové léčebné odpovědi. V současnosti lze považovat režim daratumumab cyklofosfamid bortezomib a dexametazon za nejúčinnější režim pro nemocné s AL-amyloidózou.

7.2 Daratumumab u pacientů s jinými typy depozit lehkých řetězců či monoklonálního imunoglobulinu než je AL-amyloid

Light chain deposition disease je po AL-amyloidóze druhou nejčastější nemocí způsobenou ukládáním lehkých řetězců, tentokrát ve formě amorfních hmot. Tato depozita amorfních hmot z lehkých řetězců nejčastěji poškozuji ledviny. Diagnózu v těchto případech nelze stanovit jinak než biopsií ledviny. Dnes se provádí obvykle s pomocí ultrazvukové navigace, ale v literatuře se popisuje i CT-navigovaná biopsie ledvin (132).

Cílem léčby je opět co nejrychlejší potlačení tvorby toxických volných lehkých řetězců, stejně jako u AL-amyloidózy. A léčebné kombinace obsahující daratumumab zde opět excelují, podobně jako při léčbě AL-amyloidózy. Léčba kombinací obsahující daratumumab vede k rychlé eliminaci tvorby toxických volných lehkých řetězců, které se ukládají v amorfní formě v ledvinách. A pokud ledvina nebyla vystavena dlouhou dobu těmto toxickým lehkým řetězcům, tak její reparační schopnosti

zlepší její funkci. V medicínské literatuře je již poměrně hodně publikací, které potvrzují přínos daratumumabu pro léčbu nefropatie s názvem *light chain deposition disease* (133–137).

Do kategorie nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu patří také takzvaná *C3 glomerulopatie asociovaná s monoklonálními imunoglobuliny* stejně jako další nefropatie související s depozity monoklonálního imunoglobulinu. Jde o diagnózy, které bez biopsie ledviny a sofistikého hodnocení získaných vzorků nelze stanovit. A u všech těchto forem nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu přinesla léčba obsahující daratumumab rychlý pokles toxického monoklonálního imunoglobulinu a zlepšení funkce ledvin (138–141).

Nejméně častou formou je ukládání imunoglobulinu ve formě krystalických struktur s názvem *crystal storing histiocytosis* nebo též *immunoglobuline storing histiocytosis*. Nejde však o histiocytární onemocnění, ale jen o deponování imunoglobulinů v krystalické struktuře ve fagocytujících histiocytárních buňkách. A opět potlačení tvorby těchto toxických imunoglobulinů léčbou obsahující daratumumab vedl k ústupu této vzácné nemoci, jak popisují autoři tohoto sdělení (142).

7.3 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem – Monoclonal Gammopathy of Renal Significance a daratumumab

Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem má více morfologických forem, jak uvádí dokument vypracovaný mezinárodní výzkumnou skupinou jménem *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*. Tato publikace se věnuje etiopatogenezi a morfologickým obrazům poškozených ledvin (143).

Řecká skupina pro studium mnohočetného myelomu všechny pacienty s poškozením ledvin zahrnuje do jedné studie, která obsahuje celkem 25 pacientů, kteří splňovali diagnózu *monoklonální gamapatie renálního významu*. Všechny 25 léčili daratumumabem, který někdy používali jen s glukokortikoidy a někdy v kombinaci s Velcadem (bortezomibem) případně s cyklofosfamidem. Výsledkem léčby bylo dosažení 22 %