

indikaci lze považovat za dostatečně prověřenou a efektivní (171–179).

8.3 Úspěchy daratumumabu u nehematologických autoimunitních chorob

Zatímco u hematologických autoimunitních chorob je již hodně publikací potvrzujících přínos daratumumabu, tak v oblasti nehematologické se s testováním daratumumabu u autoimunitních chorob teprve začíná. Publikací o léčbě revmatoidní artritidy a systémového lupus, je zatím málo, ale zřejmě se i jeho přínos u těchto chorob bude dále zkoumat (180–183).

Scheibe se spoluautory popisuje použití daratumumabu pro léčbu neurologických autoimunitních chorob (autoimunitní encefalitidy, $n = 5$; neurofascin antibody-associated, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy asociovanou sporadickou pozdě nastupující nemalínovou myopatií (*nemaline myopathy*) s protilátkami proti neurofascin, $n = 1$; séronegativní myastenii gravis, $n = 1$).

Daratumumab v těchto případech snížil koncentrace autoreaktivních imunoglobulinů v séru. Autoři své výsledky považují za zdůvodnění dalšího testování daratumumabu u neurologických autoimunitních chorob (184).

U autoimunitních encefalitid jej však již testovalo více autorů (185–187) s pozitivními výsledky.

Daratumumab je testován také u nefrologických autoimunitních chorob. Několik pracovišť použilo kombinovanou léčbu dvěma monoklonálními protilátkami pro léčbu nefrotického syndromu, ale to jsou zatím první experimentální vlaštovky, stejně jako použití u rezistentní membránové nefropatie. Zcela výjimečné bylo úspěšné použití daratumumabu při protilátkami mediované rejekci alograftu. Tedy i v transplantační medicíně (188–191).

Závěrem lze shrnout, že daratumumab se testuje u nehematologických autoimunitních krevních chorob, v jednotlivých případech byly publikovány pozitivní závěry. Pro definitivní názor na přínos daratumumabu pro citované autoimunity bude ale zapotřebí více zkušeností. Zatím lze jeho použití v těchto indikacích hodnotit slovem nadějně.

9 Přínos daratumumabu pro léčbu jiných krevních nemocí

Vyčerpávající přehled publikovaných zkušeností, většinou v popisu případů a malých sérií pacientů, je uveden v přehledových publikacích *Daratumumab new indications revolving around of targets* (162) a *Daratumumab: Beyond Multiple Myeloma* (182). Z velkého výčtu dalších nemocí, u nichž byl léčebný účinek daratumumabu testován, jsme vybrali následující choroby, u nichž již bylo zveřejněno více pozitivních zkušeností.

9.1 Plazmocytární leukemie

Plazmocytární byla dříve definována přítomností $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Nové kritérium této nemoci zveřejnila mezinárodní pracovní skupina *International Myeloma Working Group* koncem roku 2021 a dle těchto kritérií se o plazmocelulární leukemii jedná v případech, u nichž je v periferní krvi $\geq 5\%$ plazmocytů (193). Změna byla provedena na základě pozorování podobně nepříznivého průběhu choroby u nemocných ≥ 5 plazmocytů v periferní krvi stejně jako u nemocných s $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi (194–195). Uvedená změna klasifikace vyžaduje i velkou pozornost při hodnocení krevních nátěrů (196).

Cirkulující plazmocyty si zachovávají na svém povrchu antigen CD38, a proto jsou nyní pro tuto prognosticky nepříznivou chorobu doporučovány kombinace s antiCD38 monoklonální protilátkou. Účinnost daratumumabu v indikaci plazmocytární leukemie popsalo již více pracovních skupin (197–201). Vzhledem k zácnosti této diagnózy by se velmi obtížně organizovala randomizovaná klinická studie, a tak rozhodnutí, zda u konkrétního pacienta s plazmocelulární leukemií podat daratumumab, se bude odvíjet od publikovaných zkušeností s touto léčbou u jednotlivých nemocných či malých skupin pacientů.

9.2 Plazmablastický lymfom

Jde o vzácnou, ale velmi agresivní chorobu, která se dle klasifikace krevních nemocí řadí do skupiny nehodgkinských lymfomů. Plazmablastický lymfom vzniká z buněk postgerminálního centra, které nesou četné charakteristiky plně diferencované plazmatické buňky. Klasický fenotyp plazmablastické buňky nemá znaky B buněk (CD19, CD20

a PAX-5), ale nese plazmatické markery: antigen CD138 a *multiple myeloma oncogene 1* (MUM-1). Protože plazmablastické buňky univerzálně exprimují antigen CD38, tak zde byla testována kombinovaná léčba obsahující daratumumab. Dle publikovaných výsledků bylo dosaženo často kompletní remise i když léčba byla komplikována cytopenií (202–205).

9.3 Neoplazie z plazmocytických dendritických buněk

Jde o extrémně vzácnou neoplazii, za posledních 30 let naší myelomové ambulance jsme se touto jednotkou nesetkali. Ale také exprimuje antigen CD38 a pacient s touto jednotkou byl s úspěchem léčen daratumumabem (206).

9.4 Waldenströmová makroglobulinemie

Se zvědavostí jsme očekávali výsledky testování daratumumabu u Waldenströmovy makroglobulinemie. Antigen CD38 se nachází také na lymfoplazmocytárních buňkách Waldenströmovy makroglobulinemie, takže teoretické předpoklady úspěchu zde byly (207). V roce 2018 byla zahájena první studie testující daratumumab v monoterapii u Waldenströmovy makroglobulinemie, do níž bylo zařazeno jen 13 pacientů. Efekt se však dostavil pouze u malé části léčených a nebyl nijak výrazný. Nejlepší léčebné odpovědi typu PR bylo dosaženo pouze u 2 nemocných, 1 nemocný měl malou léčebnou odpověď a u tří došlo ke stabilizaci nemoci. Zbýlých 7 pacientů na léčbě progredovalo. Takže hodnota ORR v této studii byla pouze 23 % a *major response rate* jen 15 %. Takže tato klinická studie nenaplnila očekávání, které vyplynulo z předchozích experimentálních prací (208). Pro pacienty s Waldenströmovou chorobou existuje dnes již hodně účinných léků a daratumumab zřejmě mezi ně patřit nebude.

9.5 Jiné lymfomy

Několik publikací se zabývalo preklinickým hodnocením možnosti podání daratumumabu pacientům s nehodgkinskými lymfomy (209–211). V rámci studie klinické fáze 2 bylo testováno 15 pacientů s difúzním velkobuňčným B lymfomem (DLBCL), 16 pacientů s folikulárním lymfomem (FL) a 5 pacientů