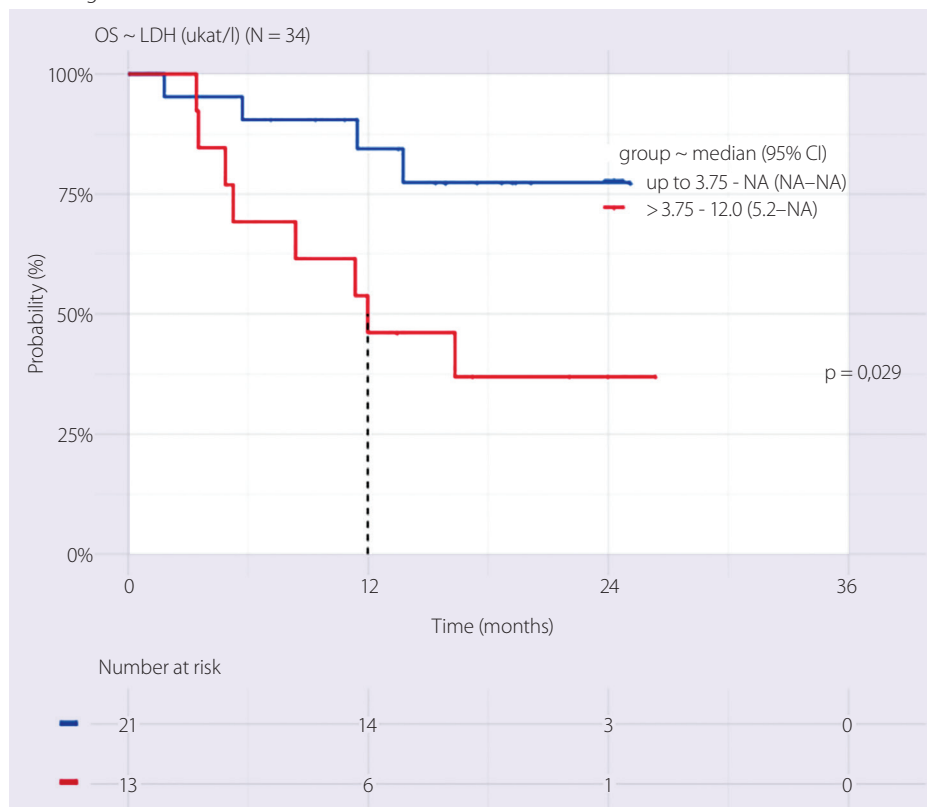


Graf 5.8 Hodnota LDH a její vliv na OS u pacientů léčených režimem DRD v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice

na první infuzi hospitalizovat a infuze byla pro jistotu podána infuzní pumpou na 12 hodin, lékaři na oddělení konstatovali, že proběhla bez reakce. Pokud se pacienta na první infuzi nepodařilo přijmout a tak probíhala na stacionáři, kde je nutno se vejít do pracovní doby, takže nelze nastavit pumpu na 12 hodin, tak se reakce dostavovaly i přes podání doporučení premedikace.

Podkožní forma daratumumabu byla vyvinula s cílem snížit tento problém. Očekávalo se, že pomalejší vstřebávání sníží intenzitu reakce. Jak již je uvedeno v odstavci o farmakokinetice, bylo zjištěno, že dávka 1 800 mg dosahuje podobných plazmatických koncentrací jako nitrožilní dávka.

Počet reakcí po podkožním podání byl podstatně nižší, jen 12%, po nitrožilní aplikaci se počet reakcí pohybuje v rozmezí 42–77%. Klinická studie COLUMBA si kladla za cíl zjistit, zda obě formy jsou stejně účinné. Celkem bylo v rámci této studie randomizováno 522 pacientů s rezistentním či refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni buď podkožní formou (n = 263) nebo nitrožilní formou (n = 259) daratumumabem. Při mediánu sledování 7,5 měsíce ORR byly průměrné koncentrace

podobné. Počet léčebných odpovědí (ORR) činil u pacientů léčených podkožní formou 41 % oproti 37 % při použití nitrožilní cesty podání. Počet reakcí na podání byl signifikantně nižší ve skupině dostávající daratumumab podkožně, 13 % oproti 34 % u pacientů léčených nitrožilně. V obou ramenech se reakce vyskytly ihned při podání či krátce po podání. Nicméně medián intervalu do vzniku reakce byl při podkožním podání 3,4 hodiny od zahájení aplikace, zatímco při nitrožilní formě to bylo jen 1,5 hodiny od zahájení aplikace. Pouze jeden pacient s podkožní formou podávání a tři pacienti s nitrožilní formou podání měli reakci při druhém a dalším podání. Počet lokálních reakcí byl nízký pouze 7 % (230, 231).

Na základě těchto klinických údajů byl podkožní daratumumab schválen úřadem FDA v květnu roku 2020. A následně bylo schváleno podávání podkožního daratumumabu v rámci kombinací. V ČR je v létě 2022 podkožní daratumumab hrazen pouze v kombinaci s lenalidomidem, v jiných kombinacích se má používat nitrožilní daratumumab. Toto pravidlo však nemá medicínské zdůvodnění. Z medicínského hlediska, když jsou účinné obě formy, tak by mělo být na volbě lékaře,

jakou formu považuje pro svého pacienta za optimální.

12.2 Infekční komplikace

V životě platí princip reciprocity neboli to, co je pozitivní, má také svoji negativní stránku, neboli za vše se v životě platí. Léčba daratumumabem mimo problémy spojené s prvním nitrožilním případně podkožním podáním má jako dominující nežádoucí účinek oslabení imunitní obrany pacienta s myelomem a v důsledku toho častější infekce. V prvních klinických studiích (Dimopoulos et al., 2016; Palumbo et al., 2016; Mateos et al., 2018; Facon et al., 2019; Moreau et al., 2019; Dimopoulos et al., 2020; Mateos et al., 2020; Dimopoulos et al., 2021) byly závažné infekce grade ≥ 3 zaznamenány u 25,7 % pacientů léčených daratumumabem a u 19 % bez daratumumabu. Pneumonie byla zaznamenána u 9,3 % pacientů léčených daratumumabem a u 5,7 % pacientů bez daratumumabu. Johnsrud v roce 2019 publikoval retrospektivní, *real-world* studii, která hodnotila infekční komplikace po kombinovaných režimech obsahujících daratumumab. V souboru 171 pacientů popsal 36,5 % infekčních komplikací, z nichž 40 % bylo bakteriálních, 60 % virových a v 5 % se jednalo o horečku nejasného původu, ve 3 % šlo o fungální a parazitické infekce. Reaktivace infekce varicela zoster činila 2–5 % (232).

Infekcím souvisejícím s léčbou daratumumabem se věnoval i úřad FDA, celkem znamenal 7 125 komplikací, z nichž 195 bylo oportunních infekcí. Počet těchto oportunních infekcí v absolutních číslech v procentech byl následující: nečastější byl herpes zoster (n = 49, 25 %), následovaný CMV reaktivací (n = 43, 22 %), progresivní multifokální leukoencefalopatií (n = 35, 17,9 %), infekce pneumocystis jiroveci (n = 34, 17,4 %), bronchopulmonální aspergilóza (n = 16, 8,2 %), reaktivace hepatitidy B (n = 13, 6,7 %), tuberkulóza (n = 5, 2,5 %) (233).

Daratumumab oslabuje nejen protilátkovou antibakteriální imunitu, ale svým komplexním zásahem do imunity také snižuje aktivitu protivirové obrany, jak dokládají laboratorní analýzy (234).

Reaktivace virových infekcí je závažným problémem, a tak se mu věnují i četné popisy případů (235–237). Poměrně zvláštní komplikací je aseptická meningitis (238).