

měsíců. Dvouleté PFS bylo 66 % po bendamustinu vs. 53 %; po režimu s cyklofosfamidem ($p = 0,08$). A tyto výsledky byly nezávislé na MYD88 statusu (89).

A tato fakta doplnila metaanalýza používaných režimů z roku 2016 (90).

A proto je v letech 2021 a i v roce 2022 preferován pro pacienty s MW režim bendamustin a rituximab.

Pouze v případě infiltrace centrálního nervového systému (Bing Neel syndrom) je preferován léčba pronikající přes hematocefalickou bariéru (60, 64) a dle prvních zpráv také ibrutinib překonává hematocefalickou bariéru a dosahuje rychle ústupu symptomů a ústupu infiltrace nervového systému na zobrazovacích vyšetřeních (91).

Účinek kombinace bendamustin a rituximab lze zvýšit ještě přidáním bortezomibu, ale zvýší se tak i toxicita léčby (92, 93).

5.4 Použití léků u MW, které se standardně používají pro léčbu myelomu

5.4.1 Thalidomid a lenalidomid

Nové léky, které v klinických studiích prokázaly přínos pro pacienty s mnohočetným myelomem, jsou také účinné u MW. Kombinace rituximabu s thalidomidem dosáhla celkové léčebné odpovědi (ORR) u 72 % pacientů, ale neuropatie byla závažnou komplikací této léčby (94). A proto další studie testovaly lenalidomid.

Rituximab v kombinaci s lenalidomidem dosáhl ve studii z USA 50 % ORR, ale jen 25 % PR (95). Ve studii z Francie dosáhl lenalidomid v monoterapii pouze ORR 29 % a taktéž k nežádoucím účinkům patřila anémie (96).

Imidy, thalidomid a lenalidomid mají potenciál u části pacientů přinést v kombinaci s rituximabem léčebnou odpověď. Mají však potenciál zhoršit subklinickou neuropatii, která nebyvá u pacientů s MW zřídka, a prohlubují anémii. Imidy určitou účinnost u MW mají, ale jiné léky jsou účinnější (49).

5.4.2 Bortezomib

Bortezomib má potenciál dosáhnout léčebné odpovědi nejen u mnohočetného myelomu, ale také u MW. Dimopoulos na to poukázal téměř před 12 lety (97, 98). Klinické

studie, které s tímto lékem proběhly, prokázaly léčebnou odpověď (ORR) s rozmezí 81–96 %. Bortezomib byl použit jak ve schématu s aplikací 2× týdně první dva týdny ve třítydenním intervalu, tak i s aplikací 1× týdně (99, 100, 101). Mutace CXCR4 snižuje počet léčebných odpovědí při léčbě bortezomibem (102).

Kombinace rituximabu a bortezomibu, podávaného 1× týdně u dříve neléčených nemocných vedla k parciální remisi u 23 z 26 pacientů a roční bezpříznakové přežití (PFS) bylo 79 % (103). Skupina nazvaná *The European Myeloma Network* použila podobný protokol (bortezomib + rituximab + dexametazon) také u dříve neléčených nemocných. První cyklus proběhl bez rituximabu s cílem snížit riziko IgM-flare. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) byl 85 %, medián PFS byl 42 měsíců a tříleté celkové přežití (OS) bylo 81 % (104).

Periferní neuropatie byla v průběhu léčby diagnostikována u 46 %. Bortezomib-rituximab-dexametazon je tedy také alternativou pro léčbu relapsu, ale je třeba pečlivého sledování a vyhodnocování míry neuropatie, která po zahájení léčby nastupuje docela časně (104).

Kombinace s bortezomibem byla taktéž testována u pacientů s nemocí chladových aglutininů, počet léčebných odpovědí (RR) zde však byl jen 32 % (105). A to je podstatně slabší výsledek než při léčbě nemoci chladových aglutininů kombinací rituximabu a bendamustinu s 78 % celkových léčebných odpovědí, 53 % kompletních remisí a trváním léčebné odpovědi více než 88 měsíců (106). Ale bortezomibový režim se osvědčil u pacientů se získaným von Willebrandovým syndromem (107, 108).

Bortezomib je tedy účinný, ale je provázen nepřehlédnutelnou neuropatií u pacientů s MW. Jeho účinnost byla potvrzena opravdu již velkým počtem publikací (109, 110), takže spolu s okolností, že generické preparáty zlevnily léčbu, tyto kombinace představují reálnou možnost i pro naše pacienty.

5.4.3 Karfilzomib

Karfilzomib je dalším z této skupiny, na rozdíl od bortezomibu nepatří do spektra jeho nežádoucích účinků neuropatie, a přitom má u MW docela vysokou účinnost. Kombinace

karfilzomib, dexametazon a rituximab u pacientů dříve neléčených dosáhla ORR 87 %, u 10 % PR a u 10 % VGPR. Po dvou letech 65 % léčených zůstávalo bez progresu nemoci. Periferní neuropatie anebo kardiomyopatie při léčbě postihly jen 3 % léčených (111). V další retrospektivní analýze profitovalo z karfilzomibu šest ze šesti pacientů s MW (112). Karfilzomib v kombinaci s antiCD20 monoklonální protilátkou je tedy také účinný režim pro pacienty s MW, ale u nás hůře dostupný než bortezomib (111–113).

5.4.4 Ixazomib

Nejmladší zástupce této skupiny léků si ponechává stejnou výhodu jako karfilzomib (absence neurotoxicity), ale navíc k jeho přednostem patří perorální podávání. A tak není divu, že je mu věnována spousta pozornosti v souvislosti s MW. Perorální inhibitor proteazomu, ixazomib, při kombinaci s dexametazonem a rituximabem v souboru 26 pacientů dosáhl celkové léčebné odpovědi u 96 % pacientů, parciální remise u 77 % a u 19 % bylo dosaženo VGPR. Medián PFS byl 40 měsíců. Medián intervalu k dosažení léčebné odpovědi byl pouze 8 týdnů. Tato studie ukazuje, že ixazomib by v budoucnu mohl být často používaným lékem u MW (114).

V roce 2022 byly zveřejněny první výsledky evropské studie s ixazomibem a rituximabem, tentokrát u relabujících pacientů. Pacienti dostali 8 cyklů rituximabu, ixazomibu. Počet ORR dosáhl 71 %, což je u předléčených pacientů dobrý výsledek, ve 14 % případů se jednalo o VGPR. Medián trvání léčebné odpovědi byl 36 měsíců (115). A u pacienta s nemožností dojíždět na infuzní léčbu byl účinný i ixazomib v monoterapii (116). Citované publikace naznačují, že ixazomib může být tím optimálním inhibitorem proteazomu pro pacienty s MW dobrou účinností, ale i tolerancí a že bychom jej měli zvažovat i u našich pacientů (117).

5.5 Ibrutinib

Dalším lékem, který přinesl pokrok pro léčbu MR, je ibrutinib. Farmakodynamiku a farmakokinetiku velmi podrobně popsali Mihályová a Ďuraš (118). Pro naše pacienty s MW sice nepředstavuje lék první volby, ale při recidivě nemoci může být účinnou zbraní. Uvedeme několik dat o jeho účinnosti.