

cienti s MW, kteří byli léčeni ibrutinibem v období 2016–2022 po předchozím schválení této terapie revizními lékaři příslušných zdravotních pojišťoven. Úvodní dávka ibrutinibu byla 3× 140 mg perorálně denně. V případě projevů toxicity byla terapie ibrutinibem individuálně modifikována. Lék byl podáván dlouhodobě do další progresi MW či známek významné toxicity. Léčbu cílenými léky u hematologických onemocnění včetně MW s úhradou v rámci systému zdravotního pojištění v ČR je nutno provádět v souladu s aktuálními doporučeními *Státního ústavu pro kontrolu léčiv* (SÚKL, www.sukl.cz). Ibrutinib v indikaci terapie relapsu/progrese MW musí napřed schválit revizní lékař zdravotní pojišťovny, nutno vyplnit speciální žádanku na paragraf 16.

6.1 První pacient

Muž, narozený 1958, měl diagnózu MW stanovenou v srpnu roku 2008. Léčbou první linie byla kombinace R-CHOP v počtu 7 cyklů, po nichž se dostal do parciální remise. Od konce roku 2015 začala první progresi nemoci s nárůstem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu poklesem hemoglobinu. Pro symptomy této progresi byla od ledna 2016 zahájena léčba ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě ibrutinibem bylo dosaženo parciální remise (PR) onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. K datu duben 2022 je nadále v parciální remisi, léčba pokračuje bez redukce, pacient je dlouhodobě bez známek toxicity. Vývoj laboratorních parametrů 1. pacienta ilustruje graf 6.2.

6.2 Druhý pacient

Muž, narozený 1948, měl dg MW stanovenou v červenci 2017. V rámci léčby první linie dostal 6 cyklů kombinace rituximab, cyklofosfamid a dexametazon a dostal se do parciální remise. Od dubna začala nemoc znovu progredovat, pacient anemizoval a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu se opět zvyšovala, a tak od června 2021 byla zahájena terapie ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě I dosaženo parciální remise onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. Pro drobné kožní hemoragie od 9/2021 redukce dávky na 2× 140 mg s efektem a ústupem krvácivých projevů. K dubnu 2022 nadále PR

MW, pokračuje I s redukcí. Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu ilustruje graf 6.3

6.3 Třetí pacient

Muž, narozený 1944, diagnóza MW u něj byla stanovena v lednu 2014. V rámci první linie léčby dostal 8 cyklů chemoterapie R-CHOP a dostal se do parciální remise. Nemoc po třech letech relabovala, a tak v roce 2017 měl léčbu složenou z rituximabu, bendamustinu a dexametazonu v počtu 8 cyklů. Po této léčbě se dostal do druhé remise nemoci. Od ledna roku 2021 pro druhou progresi nemoci zahájena léčba ibrutinibem. V průběhu terapie se objevily gastrointestinální potíže, u nichž souvislost s léčbou nebyla zcela jasná. Pacient byl v průběhu léčby akutně přijat na chirurgii pro ileózní stav. Byla provedena probatorní laparotomie s kolostomií, ale žádná příčina ileózního stavu typu nádoru či srůstů nebyla zjištěna. Léčbu ibrutinibem však bylo nutno po dobu operace a hojení po operaci přerušit. Poté jsme se k ní načas vrátili, ale opět musela být po půl roce přerušena, protože bylo plánováno zrušení kolostomie a tato operace byla spojena s komplikovaným pomalým hojením operační rány a nesnadnou obnovou fyziologické střevní pasáže. To znamenalo další přerušování léčby. Waldenströмова makroglobulinemie však v době opakovaně přerušované léčby začala progredovat a stav pacienta se začal pomalu zhoršovat. Proto jsme požádali plátc zdravotní péče o možnost změnit léčbu za kombinaci obinutuzumabu a bendamustinu s nadějí na zvládnutí nemoci. Této žádosti však nebylo vyhověno, a tak jsme se vrátili k rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu. Stav pacienta se však po druhé břišní operaci výrazně nelepšil a tento pacient nakonec zemřel. V tomto případně ileózní stav nejasného původu, který byl důvodem ke dvěma operacím a tím i ke dvěma přerušování léčby ibrutinibem umožnil nemoci, aby opět relabovala a pacient jí nakonec podlehl. Vývoj parametrů tohoto pacienta ilustruje graf 6.4

6.4 Čtvrtý pacient

Čtvrtý muž, narozen 1956, má diagnózu stanovenou v září roku 2007. V rámci léčby

první linie byla léčba chemoterapií R-CHOP a podstoupil první autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk (PBSC). Pro progresi měl v rámci druhé linie chemoterapii CVD, v rámci třetí linie posléze rituximab, bendamustin a dexametazon a byla provedena druhá vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací, efekt vždy dočasně PR. Od září roku 2021 pro další progresi byla zahájena léčba ibrutinibem. Při léčbě I dosaženo parciální remise (PR). K 4/2022 nadále PR MW, pokračuje I bez redukce, pacient bez známek toxicity a jeho parametry ilustruje graf 6.5.

Uvedené čtyři případy ilustrují, že ibrutinib je efektivní terapií relabující/progredující Waldenströmovy makroglobulinemie s akceptovatelnou toxicitou. Výhodou je perorální aplikace ibrutinibu, limitací je nutnost schválení terapie v této indikaci revizním lékařem zdravotní pojišťovny. V našem malém souboru 4 pacientů dosáhli 3 ze 4 pacientů s MW dlouhodobě parciální remise nemoci. U 2 pacientů pokračuje léčba i bez redukce, u 1 s redukcí, u 1 pacienta bylo nutno léčbu přerušit pro operační řešení ileózního stavu a toto přerušování léčby bylo spojeno s obnovením aktivity nemoci a další progresi MW.

Třetí pacient ilustruje problém, který může vzniknout při nuceném přerušování léčby ibrutinibem z nějakého třeba i s vlastní nemocí nesouvisejícího důvodu. Nemoc má tendenci po přerušování poměrně rychle obnovovat svou aktivitu, a proto zřejmě v podobných případech nemožnosti pokračovat v perorální léčbě, je nutno zvážit nějakou formu infuzní léčby, které by měla zabránit rebound fenoménu přerušování léčby.

7 Závěr

Waldenströмова makroglobulinemie je relativně vzácná nemoc, a proto i její časné rozpoznání občas činí problém. Informace o míře agresivity mohou přinést prognostické indexy, starší již validovaný index (151) a novější, na jehož validaci se teprve čeká (152).

Nemoc je méně agresivní než mnohočetný myelom. V roce 2022 pro iniciační léčbu upřednostňujeme kombinace rituximabu a bendamustinu před kombinací rituximabu a cyklofosfamid. Na našem pracovišti používáme