

**Tab. 3.** Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS a Rajkumar SV (2018) (13) (pokračování)

Název jednotky	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
<b>Neurologické poškození monoklonálním imunoglobulinem</b>		
CANOMAD	Chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie, při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylových protilátkách	Protilátky proti disialosyl gangliosidům
POEMS	Polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, kožní změny, nejčastěji λ-MGUS	Nejasná
Demyelinizační senzitivně-motorická polyneuropatie	Distální, demyelinizační, symetrická neuropatie (ataxie, postižení motorických vláken jen mírné), obvykle při IgM-MGUS	Protilátka proti „myelin-associated glycoprotein – MAG“, gangliosidům nebo asialo-GM1
Sporadická získaná nemalinová myopatie (Sporadic late-onset nemaline myopathy)	Svalová slabost a atrofie, která může vyústit v respirační selhání a kongestivní kardiální selhání	
<b>Oční</b>		
Korneální depozita mědi (Corneal copper deposition)	Snížená zraková ostrost, difúzní nahnědlá zbarvení rohovky, hypercupremie, často při IgG-MGUS	Rohovková depozita M-Ig se silnou afinitou k mědi
Krystalová keratopatie (Crystalline keratopathy)	Snížená zraková ostrost, opacita rohovky, nejčastěji při IgGκ-MGUS	Korneální depozita M-Ig formujících krystalické struktury
<b>Jiné formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Aquired capillary leak syndrome	Opakované ataky anebo chronický problém: hypovolemický šok s generalizovaným edémem a zvýšeným počtem erytrocytů v krevním obraze způsobeným hemokoncentrací	Nejasný mechanismus
Histiocytóza s ukládáním krystalů imunoglobulinů („Crystal-storing histiocytosis“ neboli „Monoclonal immunoglobulin storing histiocytosis“)	Akumulace histiocytů s depozity imunoglobulinu v krystalické struktuře; postižena bývá kostní dřeň, exokrinní žlázy, ledviny, trávicí trakt, lymfatické uzliny a slezina	Akumulace lehkých řetězců ve formě krystalických struktur v histiocytech

počet léčebných odpovědí a déletrvající léčebné odpovědi než dvoj-kombinace (antiCD20 protilátka a glukokortikoid). To bylo opakovaně prokázáno při léčbě nemoci chladových aglutininů a dalších (11, 20–25).

### Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu non-IgM

Cílem léčby musí být dosažení kompletní remise, tedy totálního vymizení toxického monoklonálního imunoglobulinu nebo FLC. Dosažení parciální remise, s níž se často spokojíme u pacientů s mnohočetným myelomem, není v případě léčbě MGCS dostačující.

Paradoxně je tedy v případech, spadajících pod skupinové označení MGCS, nutné podání té neúčinnější antiplazmocytární léčby. A to v současnosti znamená podání kombinace, která obsahuje také antiCD38 monoklonální protilátku, tedy daratumumab nebo isatuximab (26). To potvrzují studie s léčbou primární AL-amyloidózy. Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob ze skupiny „Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS“, chorob, u nichž v kostní dřeni není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočtený klon plazmocytů. V případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu. A právě zde má daratumumab excelentní výsledky. Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA, v níž bylo celkem 388

pacientů randomizováno do skupiny léčené kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu (195 pacientů), anebo pouze kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu (193 pacientů). Pacienti dostávali cyklofosamid, bortezomib a dexametazon po šest cyklů. Skupina, která dostávala navíc daratumumab, v něm pokračovala celkem po dva roky. Léčba druhé linie musela být podána u 42 % pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10 % pacientů ve skupině, která měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 4. Skupina, která dostávala ke standardní léčbě navíc daratumumab, dosahovala léčebné odpovědi rychleji a léčebné odpovědi byly hlubší, podstatně častěji splňovaly kritéria kompletní remise či velmi dobré parciální remise (CR/VGPR), které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď (27).

Daratumumab tím, že navodil u velkého procenta pacientů hematologickou odpověď kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise (VGPR), přispěl k podstatně vyššímu procentu orgánových léčebných odpovědí (27).

Daratumumab je proto považován za velmi přínosný lék nejen pro primární AL-amyloidózu, ale i pro všechny další choroby spadající pod skupinové označení MGCS.

**Tab. 4.** Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosamid, bortezomib dexametazon (27)

Léčebné schéma studie ANDROMEDA	Počet léčebných odpovědí (ORR)	Léčebné odpovědi typu VGPR/CR	Kardiální léčebná odpověď	Renální léčebná odpověď
Daratumumab + cyklofosamid bortezomib a dexametazon	92 %	79 %	42 %	54 %
Cyklofosamid, bortezomib a dexametazon	77 %	49 %	22 %	27 %