

Přehled přínosu daratumumabu pro léčbu všech monoklonálních gamapatií, ale i dalších nemocí a vlastní zkušenosti s léčbou 74 pacientů daratumumabem, lenalidomidem a dexametazonem

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.³, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.³, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹, MUDr. Martin Štork, Ph.D.¹, MUDr. Zdeněk Král, CSc.

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Mnohočetný myelom (MM) je hematologická maligní choroba, která se manifestuje poškozením funkce ledvin, vznikem osteolytických kostních ložisek, anémií a případně hyperkalcemií. K původním cytostatikům přibylo hodně nových léků, jako jsou imunomodulační léky (IMiDs), proteazomové inhibitory (PI), ale přesto nemoc recidivuje, a to i po dosažení kompletní remise. Proto byla po mnoho let hledána účinná monoklonální protilátka, která by významně zlepšila výsledky léčby. Touto dlouho očekávanou protilátkou je daratumumab. V tomto článku přinášíme přehled výsledků aplikace daratumumabu jak v monoterapii, tak v dalších testovaných kombinacích nejen pacientů s mnohočetným myelomem, ale také v dalších indikacích. Text přináší přehled výsledků léčby daratumumabem v kombinaci s dalšími léky u testovaných případů monoklonální gamapatie klinického významu, z nichž nejvíce zkušeností je u AL-amyloidózy. Četní autoři testovali daratumumab u autoimunitních chorob s pozitivními výsledky. Cílem této publikace je podat přehled o všech indikacích, v nichž může daratumumab přinést pacientům prospěch. Závěrem informuje o vlastních výsledcích léčby daratumumabem, lenalidomidem, dexametazonem v souboru 74 pacientů léčených v letech 2018–2021.

Klíčová slova: daratumumab, mechanismus účinku, mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie klinického významu, AL-amyloidóza.

Review of daratumumab efficacy in all monoclonal gammopathies and other diseases and our experience with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone therapy in 74 patients

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by renal insufficiency, bone lesions, anaemia, and hypercalcaemia. In this modern era of medicine, even with the development of drugs like immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors (PI), the treatment of MM prevails as a challenge. However, even after the attainment of total remission, relapse of MM and disease progression is frequent. That is why there is an urgent requirement to develop novel monoclonal antibody drugs. The latest drugs for the treatment of relapsed and refractory MM (RRMM) approved by the Food and Drug Administration (FDA) is daratumumab. In this article, we will discuss daratumumab with different combination therapies in multiple myeloma, but also in other indications. Information about the efficacy in various type of Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance are reviewed. Several studies tested daratumumab in autoimmune diseases with positive results. The goal of this publication is to give information about all indication in which daratumumab was tested with positive results. And we also inform about our own experiences with daratumumab, lenalidomide dexamethasone in 74 patients treated in the year 2018–2021.

Key words: daratumumab, mechanism of action, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of clinical significance, AL-amyloidosis.

1 Úvod

Léčebně používané monoklonální protilátky pozitivně ovlivnily účinnost léčby

krevních nemocí. První monoklonální protilátka, která zásadně zlepšila výsledky léčby B-lymfoproliferativních chorob, byl rituximab.

Tento lék byl schválen v USA v roce 1997 agenturou FDA a o rok později pak evropskou autoritou pro schvalování léků EMA

pro vybrané typy ne Hodgkinských lymfomů. Rituximab je však přínosem pro léčbu všech CD20 pozitivních lymfoproliferací, tedy i pro ty, které nebyly ověřeny v registračních studiích, protože jejich incidence je příliš nízká, jako například Waldenströmová makroglobulinemie. Praxe však ukázala, že rituximab má daleko širší terapeutické spektrum. Tím, že potlačuje buňky B linie, potlačuje tvorbu imunoglobulinů, a tedy i autoprotilátek, a proto s ním lze s úspěchem léčit autoimunitní nemoci, například autoimunitní hemolytickou anémii či autoimunitní trombocytopenii a četné jiné autoimunitní choroby. Ale nejen to. Má excelentní efekt při léčbě plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci a je zásadním přínosem pro léčbu tak vzácné nemoci, jakou je retroperitoneální fibróza a *IgG4 related disease* neboli *s imunoglobulinem IgG4 asociované nemoci*.

Takže současné terapeutické využití rituximabu značně přesahuje původní cíl, který byl definován registračními studiemi: léčba vybraných maligních B lymfomů. Dnes se použití této molekuly vížilo u mnoha dalších nemocí, někdy to již zdravotní pojišťovny automaticky schvalují (léčba Waldenströmovy makroglobulinemie), v jiných případech, jako je *Ig4 related disease*, Castlemanova choroba a jiné, musíme o žádat o schválení úhrady rituximabu plátcem zdravotní péče.

V oblasti mnohočetného myelomu probíhalo roky testování a hledání té nejúčinnější monoklonální protilátky, až konečně v roce 2015 bylo schváleno použití monoklonální protilátky s názvem daratumumab, namířené proti antigenu CD38, který je masivně exprimován na myelomových buňkách. Daratumumab je IgG1 kappa monoklonální protilátka, která se váže na antigen CD38, přítomný v myelomových buňkách, ale nejen v nich.

I když je v klinické praxi teprve od roku 2015, dle publikovaných zkušeností se tato molekula jeví stejně nadějně jako rituximab, s nímž má jednu společnou vlastnost: tlumí imunitní odpověď.

Zatím je používán dominantně dle své registrace u mnohočetného myelomu a primární AL-amyloidózy. V medicínské literatuře se ale začínají stále častěji objevovat publikace o úspěšném léčebném použití daratumumabu i mimo mnohočetný myelom.

Vstup daratumumabu na scénu protimyelomových léků znamenal příchod již dlouho očekávaného produktu, nového nadějného léku, který zásadně zlepšil osudy pacientů s mnohočetným myelomem. A protože všichni lékaři, ošetřující pacienty s mnohočetným myelomem, tak čekali na tento lék s velkými nadějemi, tak se v české odborné literatuře objevila spousta publikací, z každého myelomového centra nejméně dvě, které přinášejí informace o příchodu tohoto léta očekávaného léku a o nadějích, které přináší pro pacienty (1–25).

Proto jsme k psaní dalšího přehledového článku s tématem daratumumab původně nechtěli ani přistoupit, „abychom nenosili sovy do Atén“, neboli jak se u nás říkalo před kůrovcovou kalamitou a před umíráním stromů suchem: „abychom nenosili dříví do lesa“.

Po přehlédnutí citovaných publikací jsme však přece jenom našli některé oblasti, které zatím nebyly zmíněny. Co přinesly poslední dva až tři roky? Dokončení některých studií, které hodnotí účinnost čtyřkombinací obsahujících daratumumab. Byly dokončeny další studie ověřující účinek u primární systémové AL-amyloidózy, které prokázaly zásadní navýšení počtu léčebných odpovědí typu velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a kompletních remisí (CR), neboli takových léčebných odpovědí, kdy se již zlepšuje funkce amyloidem poškozených orgánů díky reparačním procesům (orgánová léčebná odpověď). Bylo publikováno první doporučení profylaxe infekcí při léčbě daratumumabem. V roce 2020 se v edukační knize, vydávané při příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH), objevila kapitola psaná Angelou Dispenzieri o jednotce zvané *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS*. Tuto nozologickou jednotku poprvé ustanovili v roce 2018 na Mayo Clinic v USA. Jakmile se dostala do povědomí hematologů, začaly se objevovat publikace na téma daratumumab a nemoci ze skupiny MGCS. Jde o vzácné jednotky, které podobně jako AL-amyloidóza mají v kostní dřeni nevelkou populaci klonálních plazmocytů, které tvoří nevelké množství monoklonálního imunoglobulinu, který ale má toxické účinky pro organismus, ale etiopatogenetické procesy vzniku těchto poškození jsou jiné než u AL-amyloidózy.

Lze tedy říci, že AL-amyloidóza je nejčastější nemocí ze skupiny MGCS a že daratumumab je účinný i u dalších nemocí z této skupiny, jak ukazují publikované popisy případů (26, 27). Přehled těchto publikací o úspěšné léčbě nemocí ze skupiny MGCS daratumumabem může posloužit jako příloha žádosti reviznímu lékaři o schválení daratumumabu na paragraf 16. Jde sice o vzácné případy, jsou to méně časté indikace než je myelom a AL-amyloidóza, přesto zde jde o trpící pacienty, jimž daratumumab může pomoci. A proto jsme přistoupili k vytvoření přehledu o přínosu daratumumabu pro všechny monoklonální gamapatie.

2 Výskyt antigenu CD38 v lidském těle a jeho role

Lidský antigen CD38 je 46-kDa transmembránový glykoprotein, exprimovaný mnoha typy krevních buněk, včetně buněk plazmatických. Je přítomen na hemopoetických progenitorech, na NK buňkách, B a T lymfocytech, mastocytech, monocytech, bazofilech, trombocytech a na buňkách myeloidní a erytroidní linie. Podstatné je, že exprese antigenu CD38 na jmenovaných buňkách je podstatně méně masivní, než je tomu na plazmocycytech a na myelomových buňkách (28). Antigen CD38 je exprimován v nižší koncentraci také v některých nehemopoetických buňkách jako například v Purkyňových buňkách, v srdci, v epiteliálních buňkách prostaty, a také v sarkomem příčně pruhovalých svalů (29).

Antigen CD38 vzhledem ke své rozšířenosti v organismu má zřejmě důležitou úlohu v regulaci imunity a je také důležitý pro toleranci semialogenního plodu v graviditě.

Exprese antigenu CD38 na hemopoetických buňkách závisí na jejich diferenciaci a aktivaci. Antigen CD38 není přítomen na pluripotentních buňkách hemopoetických prekursorů, zatímco se objevuje v pozdějším vývoji na buňkách jednotlivých linií. Exprese antigenu CD38 se ztrácí při přechodu buněk do neaktivní fáze a znovu se objevuje po aktivaci těchto buněk. Výjimkou jsou například cirkulujících T lymfocyty, které CD38 vůbec neexprimují.

V kontrastu s relativně nízkou expresí antigenu CD38 na buňkách lymfoidní a myeloidní linie, je antigen CD38 vysoce expri-

ván na plazmocyttech a na maligních myelomových buňkách, takže je běžně používán jako marker pro jejich imunohistochemickou identifikaci.

Antigen CD38 funguje jako ligand a receptor, váže se na antigen CD31, což je antigen nacházející se na povrchu četných buněk včetně endoteliálních buněk cévní stěny. Antigen CD38 tak umožňuje buněčnou interakci myelomových buněk s endoteliálními a dalšími buňkami.

Role antigenu CD38 je v organismu velmi široká, takže jistě čtenáře napadne otázka, proč byl vybrán právě antigen CD38 jako cíl monoklonální protilátky pro léčbu mnohočetného myelomu. Hlavním důvodem je mnohonásobně vyšší exprese antigenu CD38 na myelomových buňkách ve srovnání s ostatními buňkami, na nichž je také přítomen.

Je tu však i druhý důvod, a to je schopnost ovlivnit imunitní reakce tak, že působí proti imunitní dysfunkci, indukované myelomovými buňkami. Myelomové buňky potlačují aktivitu imunitního systému, a to jak B, tak T složku imunity. A podání monoklonální protilátky, cílící jak na CD38 antigen myelomových buněk, ale i na CD38 antigen regulačních buněk imunity, může eliminovat imunitní supresi a indukovat antimyelomovou imunitní reakci. Tento imunomodulační efekt daratumumabu zvyšuje adaptivní imunitní odpověď a zvyšuje poměr CD8:CD4 (30, 31).

Pozitrony emitující radionuklidy, vázající se na antigen CD38, jsou testovány pro nové moderní zobrazovací techniky (32).

3 Stručné představení mechanismů účinků daratumumabu

Destrukce myelomových buněk daratumumabem je důsledkem komplexního působení daratumumabu na plazmocytů a na myelomové buňky. Daratumumab indukuje několik současně probíhajících procesů, které vedou k destrukci plazmocytů či myelomové buňky. Nebudeme zabíhat do podrobností, jen zde tyto účinky stručně vyjmenujeme:

- přímá Fc-receptorem zprostředkovaná protilátková buněčná cytotoxicita (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC*),

- protilátkou mediovaná fagocytóza (*Antibody Dependent Cell-mediated Phagocytosis – ADPCP*),
- na komplementu závisící cytotoxicita (*Complement Dependent Cytotoxicity – CDC*) (33, 34).

Při reakci typu ADCC se vazebná místa daratumumabu (Fab) naváží na antigen CD38 myelomové buňky a na volný Fc fragment daratumumabu se naváže na Fc receptor efektorových buněk, kterými jsou NK buňky, makrofágy, dendritické buňky a neutrofily. Tato vazba vede nakonec k buněčné lýze myelomové buňky. Proto byla pozorována synergie daratumumabu a imunomodulačních léků (Immuno Modulatory Drugs – IMiDs) používaných pro léčbu mnohočetného myelomu. Pokud se podají oba dva léky, tak dochází k výraznější lýze myelomových buněk než při podání těchto léků v monoterapii. Tento efekt se přičítá schopnosti léků ze skupiny IMiDs aktivovat efektorové buňky v procesu ADCC (35).

Gavriatopoulou a Fedele uvádějí, že kombinace daratumumabu a léku ze skupiny IMiDs je léčebně účinná i v těch případech, kdy je prokazatelná rezistence k monoterapii daratumumabem anebo daratumumabem anebo k léku ze skupiny IMiDs (36, 37).

V iničiálních preklinických experimentech indukoval daratumumab také na komplementu závisící cytotoxicitu (CDC) rychleji než kterákoliv jiná testovaná monoklonální protilátka (38, 39).

Daratumumab se osvědčil nejvíce ze všech testovaných 42 lidských protilátek namířených proti antigenu CD38. Nejintenzivněji destruuje myelomové buňky mechanismem CDC. Žádná jiná testovaná antiCD38 monoklonální protilátka neměla schopnost zabít maligní myelomové buňky v přítomnosti komplementu, jen daratumumab.

Daratumumab taktéž zvyšuje počty T helper a T cytotoxických buněk. Účinek daratumumabu na molekulární a imunologické úrovni je tedy komplexní, na jedné straně indukuje různými mechanismy smrt myelomových plazmocytů a na druhé straně ovlivňuje imunitní reakce nemocného tím, že eliminuje populaci silně imunosupresivně působících CD38 pozitivních TREGS buněk,

a tak umožní pozitivní CD8 T buněčnou odpověď (40–44).

4 Farmakokinetika daratumumabu

4.1 Nitrožilní aplikace

Po nitrožilní infuzi je dosažena maximální koncentrace ihned po ukončení infuze a následuje pokles po biexponenční křivce. Daratumumab má omezenou extravaskulární a tkáňovou distribuci. První klinické testy zkoumaly, zda daratumumab indukuje tvorbu protilátek. Vznik protilátek proti daratumumabu však nebyl v žádné studii detekován. Takže výhodnou této monoklonální protilátky je velmi nízká imunogenita.

Clearance daratumumabu se snižuje při zvyšování dávky, což znamená, že dochází k nasycení mechanismů clearance. Také při opakovaném podávání antiCD38 protilátky se snižuje její clearance, to se vysvětluje postupnou eliminací CD38 pozitivních buněk.

Poločas daratumumabu je (18 ± 9 dní), prodlužuje se zvyšující se dávkou a opakovaným podáváním.

V klinickém zkoušení byly testovány dvě dávky 8 a 16 mg a bylo analyzováno vysycení CD38 antigenů. Při podání 16 mg/kg docházelo k 99% vysycení cílových struktur, zatímco při dávce 8 mg/kg bylo vysyceno jen 40–50% cílových struktur. Tato vyšší dávka měla i vyšší léčebný účinek (45).

4.2 Podkožní aplikace

Podobně jako u rituximabu, který se zpočátku podával jen nitrožilně a teprve později byla vyvinuta podkožní forma aplikace, taktéž u daratumumabu byla v roce 2020 schválena i podkožní forma aplikace, která má urychlit podání a zjednodušit léčbu. Podkožní forma daratumumabu obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu PH20, což je endoglykosidáza, která degraduje glykosaminoglykany a hyaluronany v podkoží a umožní lepší disperzi a absorpci podkožně injikovaného daratumumabu. V prvních klinických studiích byly testovány dvě dávky 1 200 mg anebo 1 800 mg daratumumabu. Zjistilo se, že standardní dávka 16 mg/kg spíše odpovídal farmakokinetický profil podkožní dávky 1 800 mg. A další studie prokázaly, že podkožní

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

PŘEHLED PŘÍNOSU DARATUMUMABU PRO LÉČBU VŠECH MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, ALE I DALŠÍCH NEMOCÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU 74 PACIENTŮ DARATUMUMABEM, LENALIDOMIDEM A DEXAMETAZONEM

dávka 1800 mg daratumumabu má i podobný klinický přínos jako standardní nitrožilní dávka 16 mg/kg v infuzi (46, 47).

5 Přehled studií, které vedly ke schválení léčebných režimů agenturou FDA pro mnohočetný myelom

Do roku 2022 již byly publikovány závěry mnoha klinických studií, které hodnotily přínos daratumumabu v monoterapii, posléze v trojkombinacích a čtyřkombinacích pro léčbu mnohočetného myelomu a AL-amyloidózy. V tabulce 5.1 a v textu uvádíme jen ty nejdůležitější, které vedly ke schválení daratumumabu v té či oné kombinaci agenturou FDA.

5.1 Klinické zkušenost s daratumumabem v monoterapii u již dříve léčených pacientů – studie GEN501 a studie SIRIUS

V prvních klinických testech byl daratumumab použit v monoterapii u pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem. Šlo o klinické studie nazvané GEN501 a SIRIUS. V klinické studii fáze I–II byla testována postupná eskalace dávky v rozmezí 0,005–24 mg/kg. V následující fázi, do níž bylo zařazeno 72 pacientů, byly testovány dvě vybrané dávky 8 a 16 mg/kg. Při použití daratumumabu v dávce 16 mg/kg

byl celkový počet léčebných odpovědí (*overall response rate – ORR*) 36 %, zatímco ve skupině dostávající 8 mg/kg byl ORR pouze 10 % (45).

V následující studii fáze II jménem SIRIUS byly testovány ty samé dávky 8 a 16 mg/kg. Pacienti, na nichž tyto dvě dávky byly testovány, byli hodně předlčení (≥ 3 linie léčby, medián počtu léčebných linií byl 5). Opět skupina dostávající 16 mg/kg měla vyšší počet ORR (29 %) než skupina dostávající 8 mg/kg, která měla ORR jen 11 %. Medián trvání léčebné odpovědi (mDOR) byl 7,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla akutní poinfuzní reakce (48, 49, 50).

Souhrnná analýza těchto dvou studií u silně předlčených nemocných prokázala celkový počet léčebných odpovědí (ORR) 31,1 %, z toho 4,7 % kompletních remisí (CR) a trvání dosažených léčebných odpovědí 7,6 měsíce. Medián bezpříznakového přežití (*progression free survival – PFS*) byl 4,0 měsíce a medián celkového přežití (*overall survival – OS*) byl 20,1 měsíce u pacientů léčených dávkou 16 mg/kg (51).

Na základě těchto klinických studií schválila FDA v listopadu 2015 monoterapii daratumumabem pro pacienty s rezistentním a refrakterním myelomem, kteří dostali tři nebo více předchozích linií léčby včetně proteazomových inhibitorů a IMiDů, anebo kteří byli refrakterní na oba dva typy léků.

5.2 Klinické zkušenost s daratumumabem v kombinaci u již dříve léčených pacientů

5.2.1 Studie Castor: Velcade a dexametazon (Vd) versus daratumumab, Velcade a dexametazon (DVd)

Následující studie pak ověřovaly přínos daratumumabu v kombinaci s dalšími protimyelomovými léky. Do studie nazvané CASTOR bylo zařazeno 498 pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem, kteří měli za sebou minimálně jednu linii léčby. Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (1–10) a 24 % pacientů mělo za sebou nejméně 3 léčebné linie. Tito nemocní byli randomizováni do dvou skupin. První byla léčena bortezomibem (Velcade) s dexametazonem (Vd) a druhá daratumumabem, bortezomibem (Velcade) a dexametazon DVd. Kombinace Vd byla podávána v počtu 8 cyklů, zatímco daratumumab byl podáván do relapsu. Při prvním hodnocení nebylo ve skupině léčené DVD dosaženo mediánu PFS, zatímco ve skupině léčebné režimem VD byl medián PFS 7,2 měsíce.

Obě dvě skupiny se významně lišily počtem léčebných odpovědí. Trojkombinace DVd dosáhla celkového počtu léčebných odpovědí (ORR) 82,9 %, zatím pacienti léčení dvojkombinací Vd měli ORR jen 63,2 % ($P < ,001$).

Tab. 5.1 Studie, které byly podkladem schválení režimů agenturou FDA

Jméno studie	N	Indikace, počty předchozích linií léčby	Typ studie	% ORR	mDOR měsíce	≥ % CR	mPFS měsíce	HR (95)
SIRIUS	106	≥ 3 linie	Jedna větev D monoterapie	29 %	7,4	3	4	
CASTOR	498	≥ 1 linie	Randomizovaná DVd versus Vd	81 versus 63	NE versus 7,9	19 versus 9	NE versus 7	0,39 (0,28–0,53)
POLLUX	569	≥ 1 linie	Randomizovaná DRd versus Rd	93 versus 76	NE versus 18	43 versus 19	NE versus 18	0,7 (0,27–0,52)
EQUULEUS	103	≥ 2 linie	Nerandomizovaná DPomalidomid	60	NE	17	9	
CANDOR		≥ 1 linie	Randomizovaná DKd versus Kd	84 versus 75	NE versus 16,6	29 versus 10	NE versus 15,8	0,63 (0,46–0,85)
ALCYONE	706	Dříve neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DVMP versus VMP	91 versus 74	NE versus 21	43 versus 24	NE versus 18	0,5 (0,38–0,65)
CASSIOPEIA	1085	Dříve neléčení	Randomizovaná DVTd versus VTD	93 versus 90, hodnoceno 100. den po transplantaci	NE	39 versus 26	NE versus NE	0,47 (0,33–0,67)
MAIA	737	Neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DRD versus Rd	93 versus 81	NE versus 35	48 versus 25	NE versus 32	0,56 (0,43–0,73)
ANDROMEDA	388	Neléčená AL-amyloidóza	Randomizovaná D-CVd Versus CVd			53,3 versus 18,1		

≥ CR – *stringend complete response plus complete response rate*; D – daratumumab; d – dexametazon; HR – hazard ratio; M – melphalan; mDOR – median Duration Of Response; mPFS – median progression free survival; NE – not estimated; ORR – overall response rate; P – prednison; R – Revlimid – lenalidomid; T – thalidomide; V – Velcade – bortezomib

Počet kompletních remisí (CR) byl vyšší ve skupině léčené režimem DVd, dosáhl 19,2 %, zatímco ze skupiny s režimem Vd dosáhlo CR jen 9,0 % pacientů ($P = ,001$). Na základě uvedené klinické studie CASTOR schválila v listopadu 2016 agentura FDA léčebný režim DVd pro léčbu rezistentních a refrakterních pacientů, kteří již byli léčeni alespoň jednou léčebnou linií (52–55).

Analýza této studie z roku 2020 prokázala, že přínos daratumumabu přidanému k režimu Velcade a dexametazon byl prokazatelný ve všech skupinách, nezávisle na cytogenetickém riziku (55). Výsledky léčby v rámci této studie znázorňuje graf 5.1.

5.2.2 Studie POLLUX: Revlimid (lenalidomid) + dexametazon (Rd) versus daratumumab, Revlimid a dexametazon (DRd)

V klinické studii POLLUX bylo 569 pacientů randomizováno do dvou skupin, jedna skupina byla léčena trojkombinací daratumumabem, Revlimidem (lenalidomidem) a dexametazonem (DRd: $n = 286$ pacientů), nebo byla léčena pouze Revlimidem (lenalidomidem) a dexametazonem (Rd: $n = 283$).

Pacienti museli být před tím léčení nejmeně jednou léčebnou linií a jejich nemoc nesměla být rezistentní na lenalidomid. Léčba byla podávána bez časové limitace do progresu. Medián podaných léčebných linií byl jedna, ale rozptyl byl opravdu značný (1–11) a 19 % dostalo 3 a více léčebných linií. Při prvním hodnocení nebyl medián PFS ve skupině DRd dosažen, zatímco u kontrolní skupiny byl medián PFS 18,4 měsíce.

Počet léčebných odpovědí (ORR) ve skupině DRd byl 92,9 %, versus 76,4 % v skupině RD ($P < ,001$). Počet CR byl vyšší ve skupině DVd (43,1 % než ve skupině RD 19,2 %, $P < ,001$).

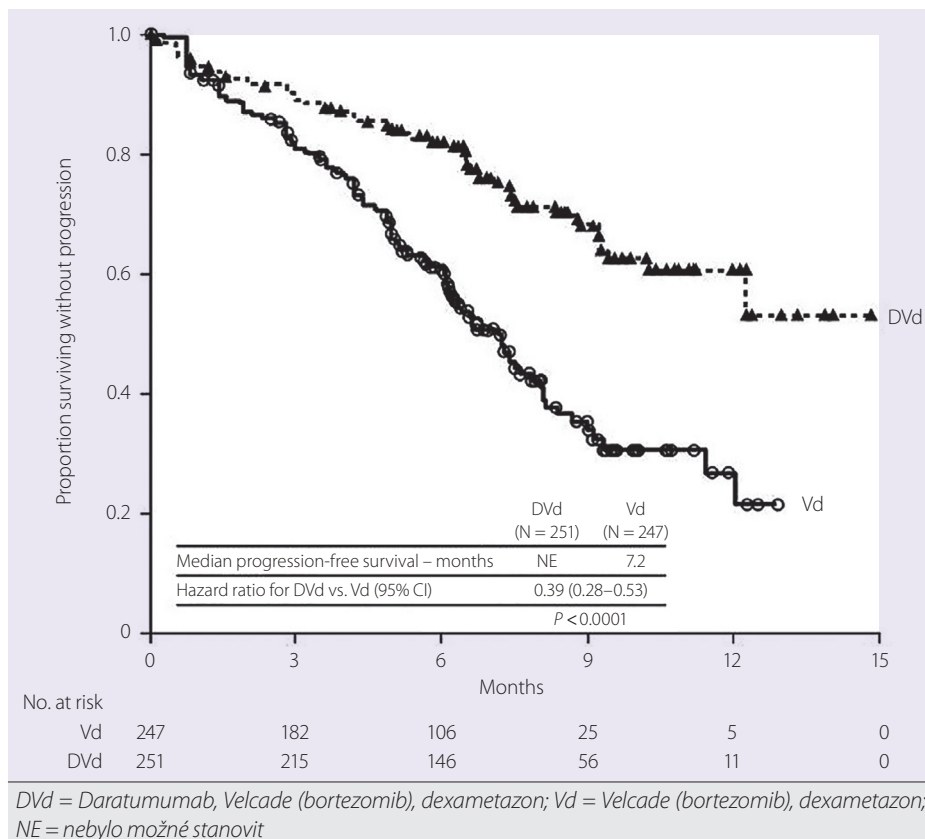
A na základě výsledků studie POLLUX byla kombinace DRd schválena v listopadu 2016 pro pacienty s MM, kteří již byli léčeni nejmeně jednou léčebnou linií (57– 64). Výsledky této studie ilustruje graf 5.2.

5.2.3 Studie EQUULEUS: daratumumab + pomalidomid + dexametazon

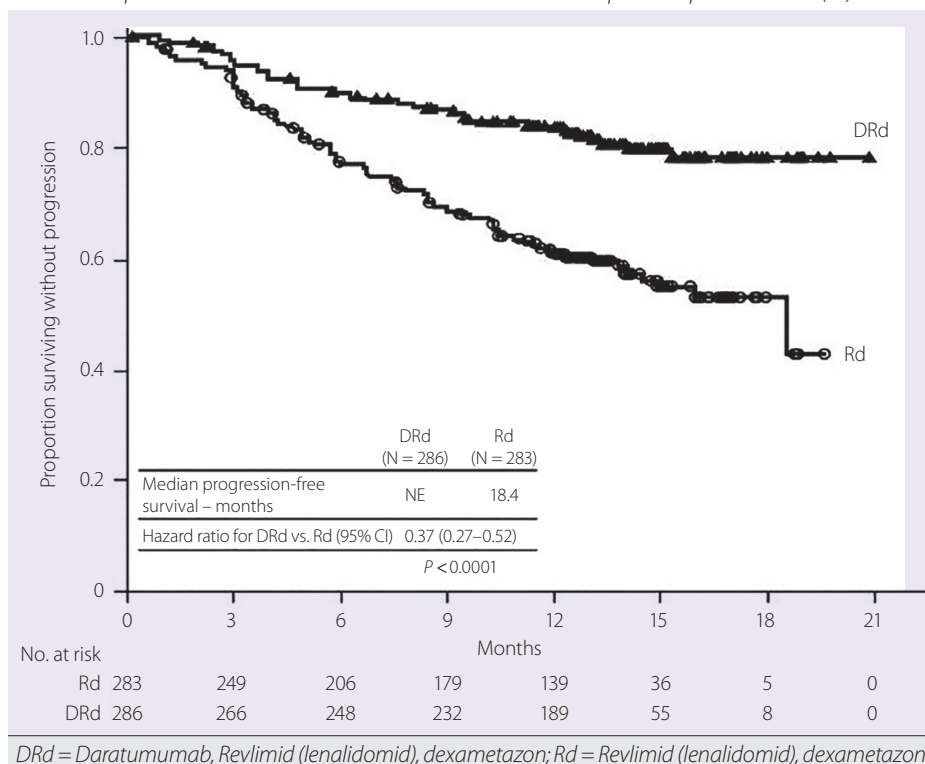
Na studii POLLUX navázala klinická nerandomizovaná studie EQUULEUS, v níž byl použit daratumumab, pomalidomid a dexametazon (DPd). Do studie bylo zařazeno 103 pacientů,

Graf 5.1 Kaplan-Meier křivka PFS ze studie CASTOR. Graf převzat z publikace USPI (56).

JANSEN BIOTECH. DARZALEX (daratumumab)[package insert]. U.S. food and drug administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf. Accessed at: November 12, 2020



Graf 5.2 Kaplan-Meier křivka PFS z klinické studie POLLUX trial. Graf převzat z publikace USPI (56)



kterí již absolvovali 2 a více léčebných linií. Rezistence na lenalidomid nebyla kontraindikací zařazení do této studie.

Celkem 76 % pacientů bylo léčeno více než třemi předchozími liniemi a přitom 89 % z nich bylo refrakterní na lenalidomid a 71 % pacien-

tů bylo refrakterních na bortezomib. Léčba byla podávána bez časového omezení do progresu. V době publikovaného hodnocení byla ORR 60 % a medián DOR nebyl dosažen. Při mediánu sledování 13,1 měsíce byl medián PFS 8,8 měsíce a medián OS 17,5 měsíce.

Na základě těchto dat schválila v červnu 2017 agentura FDA režim DPd pro pacienty, kteří dostali nejméně dvě léčebné linie včetně lenalidomidu a bortezomibu (65). A v současnosti, v roce 2022 běží randomizovaná klinická studie s názvem APOLLO, která ověřuje, jak velké bude zlepšení výsledků léčby, když se ke standardní dvojkombinaci pomalidomid a dexametazon přidá daratumumab (66–68).

Když již zmiňujeme pomalidomid, tak chceme upozornit i na zcela výjimečnou komplikaci, kterou je hyponatremie při snížení funkce hypofýzy pomalidomidem (69).

5.2.4 Klinická studie CANDOR: daratumumab + karfilzomib + dexametazon (DKd) versus karfilzomib a dexametazon (Kd)

V klinické studii CANDOR byla srovnávána kombinace daratumumabu, karfilzomibu a dexametazonu (DKd) s kombinací karfilzomibu a dexametazonu (Kd). Do klinické studie byli zařazeni jen ti pacienti, kteří měli nejméně jednu léčebnou linii a nejvíce 3 léčebné linie. Celkem 466 nemocných bylo rozděleno v poměru 2:1 do skupiny léčené DKd (312 pacientů) a do skupiny Kd (154 pacientů). Medián PFS nebyl ve skupině DKd dosažen, zatímco ve skupině Kd byl 15,8 měsíce. ORR bylo ve skupině DKd 84 % a ve skupině Kd 75 % ($P = 0,008$). Negativní výsledek vyšetření na *Minimal Residual Disease – MRD* byl u 18 % pacientů ve skupině DKd ve srovnání 4 % ve skupině Kd ($P < 0,0001$).

Na základě této klinické studie byla v srpnu roku 2020 schválena i tato kombinace agenturou FDA pro pacienty, kteří dostali nejméně jednu předchozí léčebnou linii (70).

Srovnání aplikace karfilzomibu 1× týdně v dávce ve vyšší dávce (70 mg/m²) s klasickým podáním 2× týdně dospělo k závěru, že oba dva režimy jsou srovnatelně účinné z hlediska účinnosti a je tedy na lékaři, který pro svého pacienta zvolí. V době koronavirové se jeví výhodnější režim s menším počtem ambulantních návštěv (71–75).

5.3 Klinická zkušenost s daratumumabem v kombinaci u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem

Příznivé výsledky léčby daratumumabem u pacientů s recidivami mnohočetného myelomu vedly k jeho testování také v rámci iniciační léčby nově diagnostikovaných nemocných.

5.3.1 Klinická studie ALCYONE: Velcade (bortezomib), melfalan, prednison (VMP) versus daratumumab Velcade (bortezomib), melfalan a prednison D-VMP

V klinické studii fáze III ALCYONE bylo celkem 706 nově diagnostikovaných pacientů nevhodných pro autologní transplantaci randomizováno do skupiny léčené bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP, $n = 356$) a do skupiny, která navíc k této kombinaci ještě dostala daratumumab (D-VMP, $n = 350$).

Počet dávek bortezomibu byl limitován na standardní počet (9 šestitýdenních cyklů), zatímco aplikace daratumumabu pokračovaly do progresu či toxicity. Medián PFS nebyl ve skupině léčené D-VMP dosažen, zatímco ve skupině léčené VMP byl 18,1 měsíce. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) ve skupině s daratumumabem byl 90,9 %, zatímco v kontrolní skupině VMP jen 73,9 %. Počet kompletních remisí (CR) byl vyšší ve skupině léčené daratumumabem 42,6 %, zatímco v kontrolní skupině to bylo jen 24,4 % ($P < 0,001$).

Na základě této klinické studie v květnu 2018 schválil úřad FDA daratumumab v kombinaci s VMP pro pacienty nevhodné k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací křetvorné tkáně.

Pacienti, kteří v rámci léčby v klinické studii ALCYONE měli negativní výsledek vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD), měli výrazně prodloužené celkové přežití, jak dokládá pozdější analýza (76–80).

5.3.2 Studie CASSIOPEIA Velcade (bortezomib), thalidomid dexametazon (VTd) versus daratumumab Velcade (bortezomib) thalidomid a dexametazon a vysokodávkovaná chemoterapie (D-VDd)

Klinická studie CASSIOPEIA byla první studií, která začlenila daratumumab do léčebného postupu, který zahrnoval také vy-

sokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Celkem 1 085 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří zatím nebyli léčeni, byli randomizováni do dvou větví léčby. První skupina byla léčena bortezomibem, thalidomidem a dexametazonem (VTd, $n = 542$) druhá skupina měla navíc daratumumab D-VTd, ($n = 543$) před, a i po vysokodávkované chemoterapii.

Při hodnocení 100 dní po provedení transplantace křetvorných buněk byl počet léčebných odpovědí podobný (93 % versus 90 %), ale 39 % pacientů zařazených do větve D-VTd dosáhlo nejméně CR, zatímco ve větvi bez daratumumabu takový výsledek dosáhlo jen 26 % ($P < ,001$).

Přínos daratumumabu byl zřetelný ve všech podskupinách pacientů s výjimkou pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami a pacientů s ISS III (81–85).

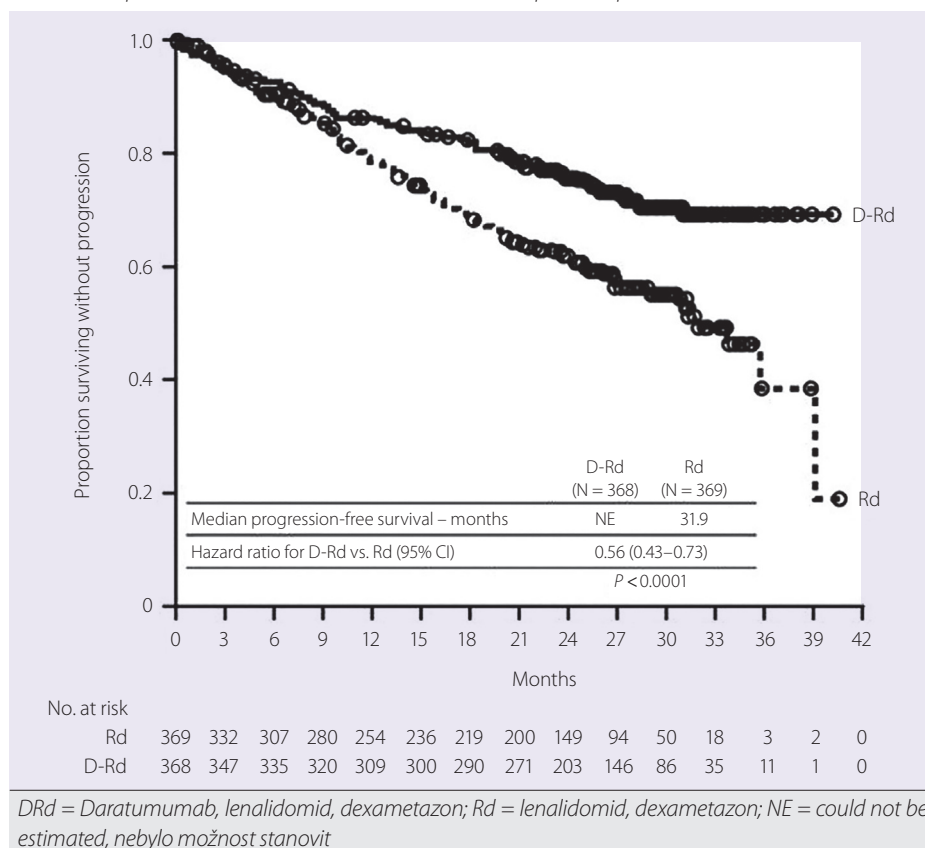
Na základě této studie schválila v srpnu 2019 agentura FDA daratumumab v kombinaci s VTd pro léčbu nově diagnostikovaných nemocných, vhodných pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

5.3.3 Studie MAIA: Revlimid (lenalidomid) a dexametazon versus daratumumab Revlimid (lenalidomid) a dexametazon

V klinické studii MAIA bylo 737 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří již nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii, randomizováno do skupiny léčené daratumumabem, lenalidomidem (Revlimidem) a dexametazonem (DRd, $n = 369$) nebo bez daratumumabu (Rd, $n = 368$).

Všichni pacienti byli léčeni až do progresu. A opět ve skupině s daratumumabem nebylo dosaženo mediánu PFS, zatímco v kontrolní skupině byl medián PFS 31,9 měsíce. U pacientů léčených daratumumabem byla léčebná odpověď (ORR) prokázána u 92,9 % u pacientů bez daratumumabu jen u 81,3 % ($P < ,001$). Počet kompletních remisí byl 47,6 % versus 24,9 %, ($P < ,001$) (86).

Na podkladě těchto dat byl v červnu 2019 schválen režim DRd úřadem FDA pro pacienty, kteří nejsou vhodní k vysokodávkované chemoterapii. Pozdější analýza této studie prokázala pozitivní vliv daratumumabu na celkové přežití (86–89). Výsledky této studie znázorňuje graf 5.3.

Graf 5.3 Kaplan-Meier křivka PFS klinické studie MAIA. Graf převzat z publikace (56)

Velmi zajímavé je srovnání všech dostupných tripletů u relabujících a rezistentních forem myelomu, o což se pokusila skupina autorů, v níž ČR reprezentoval jako obvykle prof. Hájek. Došli k závěru, že všechny kombinace obsahující daratumumab jsou přínosné pro pacienty s mnohočetným myelomem (90).

5.4 Daratumumab podávaný v rámci čtyřkombinací

5.4.1 Studie GRIFFIN Revlimid (lenalidomid), Velcade (bortezomib) a dexametazon (RVD) versus daratumumab, Revlimid, Velcade a dexametazon (D-RVD)

Současnou standardní léčbou jsou trojkombinace dostupných léků, a tak se nabízelo vytvoření studie, v níž se ke klasické osvědčené a často používané trojkombinaci přidá daratumumab. To je náplní studie fáze dvě s názvem GRIFFIN, v níž bylo celkem 207 pacientů randomizováno do větve s klasickou terapií lenalidomid (Revlimid) bortezomib (Velcade) a dexametazon (RVD) a do větve, v níž byl k této klasické kombinaci přidán daratumumab (D-RVD). Pacienti po prvních 4 cyklech podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s au-

tologní transplantací a dvěma konsolidačními cykly uvedené léčby. Po této léčbě dostávali všichni udržovací léčbu ve složení lenalidomid anebo lenalidomid a daratumumab po dobu 24 měsíců po transplantaci. Při mediánu sledování 22,1 měsíce byl počet sCR výrazně vyšší ve skupině léčené daratumumabem 62,6 % versus 45,4 % ($P = 0,0177$) a stejně tak vysoké byly rozdíly v dosažené negativitě vyšetření na minimální reziduální nemoci (*Minimal Residual Disease – MRD*), ve větvi s daratumumabem bylo vyšetření na MRD negativní v 51 %, zatímco ve skupině bez daratumumabu bylo negativní jen u 20 % nemocných.

Ale podobně jako ve studii CASSIOPEIA bylo zlepšení patrné ve všech podskupinách pacientů vyjma nemocných, u nichž pokračilost nemoci při zahájení léčby již splňovala kritéria ISS III anebo jejich cytogenetické změny myelomových buněk odpovídaly vysokému riziku (91–93).

5.4.2 Studie Lyra: daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon

Ve studii nazvané LYRA byla u nově diagnostikovaných pacientů použita léčba složená z velmi často používané, oblíbené

a dobře tolerované trojkombinace bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon doplněná o daratumumab. Při hodnocení publikovaném v roce 2022 bylo konstatováno, že při zařazení vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo 48,7 % kompletních remisí, bez vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo jen 29,8 % CR. Třicetšestiměsíční PFS dosáhlo 69,3 % netransplantovaných pacientů a 72,6 % transplantovaných pacientů (94, 95).

5.4.3 Studie MANNHATTAN karfilzomib, lenalidomid, dexametazon a daratumumab

Další čtyřkombinace nejmodernější léků je použita ve studii fáze II nazvané MANNHATTAN, v níž jsou pacienti léčeni dnes již klasickou kombinací karfilzomib, lenalidomid (Revlimid) a dexametazon KRd, k níž byl přidán daratumumab, takže vznikla kombinace D-KRd. Do této studie jsou zařazováni pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u nichž není plánována vysokodávkovaná chemoterapie. Vyhodnoceno bylo 41 pacientů, u nichž nejenže byl vysoký počet CR, ale dokonce vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD) bylo negativní u 71 %. Tyto slibné výsledky vedly k zahájení testování této kombinace ve v rámci studie ADVANCE, v níž je srovnávána kombinace KRd a D-KRd (96).

A této studii se podobá další studie fáze II s názvem MASTER, která hodnotí kombinaci D-KRd u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, kteří mají v plánu podstoupit autologní transplantaci. Ze 123 hodnocených dosáhla tato léčba negativní výsledky MRD u 80 % a 71 % měla potvrzenou negativitu MRD při opakovaném vyšetření po čase. Pokud byla 2× dosažena negativita MRD, byla léčba přerušena a pacienti dále jen sledováni. Vypadá to, že tyto nové čtyřkombinace povedou k zásadním zlepšením výsledků léčby (97, 98).

6 Je daratumumab pro pacienty s mnohočetným myelomem přínosem vždy a ve všech situacích?

Daratumumab je monoklonální protilátka, která vazbou na fyziologický plazmocyt či myelomové buňky vyvolá pochody vedoucí k jejich smrti.

6.1 Cytogenetické změny v myelomových buňkách

Již léta se zkoumá otázka, jak ovlivňují výsledek léčby cytogenetické změny přítomné v myelomových buňkách. A v případě daratumumabu vícero výzkumných týmů zkoumalo, zda vysoce rizikové cytogenetické změny definují či nedefinují skupinu, která by z léčby daratumumabem neměla benefit. Závěr z většiny publikovaných metaanalýz (ale nikoliv všech) je, že daratumumab je přínosem pro všechny cytogeneticky definované skupiny, tedy profit mají i skupiny s cytogenetickými změnami, které signalizují vysoce agresivní onemocnění. Cytogenetické vyšetření tedy nemůže vytipovat nemocné, pro něž by daratumumab nebyl přínosem. Pacienti s nepříznivými cytogenetickými prognostickými znaky mají sice kratší léčebnou odpověď a menší počet léčebných odpovědí než pacienti bez nich, ale při srovnání skupin pacientů s nepříznivými prognostickými znaky, léčenými bez či s daratumumabem, jsou na tom pacienti léčení daratumumabem lépe (99–104).

Největším přínosem je daratumumab pro pacienty, u nichž dosáhne léčba tak hluboké léčebné odpovědi s neprokazatelnou minimální reziduální nemocí, jak vyplynulo ze spojené analýzy několika klinických studií (64).

6.2 Přítomnost extramedulárních ložisek

Již léta je známo, že myelomové buňky, které mají schopnost proliferovat mimo kostní dřeň získaly další adaptivní mechanismy, které jim umožňují poškozovat svého nositele. Takový extramedulární relaps může mít ložisko třeba v gastrointestinálním traktu a způsobit perforaci s masivním krvácením (105).

Extramedulární ložiska jsou spojena se zkrácením očekávané délky života. Pomůže v těchto případech daratumumab? V literatuře lze najít několik článků, které popisují účinnou léčbu myelomového pleurálního výpotku, relabující kožních ložisek myelomu, extramedulárního orbitálního myelomu pomocí kombinace s daratumumabem (106, 107, 108). To jsou však jen popisy případů s dobrým koncem, které se lépe publikují než případy se špatným koncem. Nakonec i sami autoři raději

popisují výsledky léčby s dobrým koncem než neúspěchy se špatným koncem. Proto hodnocení efektu léku pouze z popisů jednotlivých případů může být zavádějící. A tak přesnější analýzy podávají klinické studie či analýzy provedené na základě registru.

První publikací, které rozebírá soubor pouze 43 pacientů léčených monoterapií daratumumabem, zveřejnil Moreno v roce 2022. V souboru 43 pacientů léčených monoterapií daratumumabem pozorovali, že klinický přínos pro pacienty s extramedulárním šířením myelomu a bez extramedulárního šíření myelomu byl 20 % versus 42 %, neboli extramedulární šíření myelomu znamenalo horší léčebnou odpověď. Z pacientů, kteří měli extramedulární šíření myelomu sice 50 %, vykazovalo při léčbě daratumumabem alespoň minimální biochemickou léčebnou odpověď, ale pouze u 20 % došlo k signifikantnímu zmenšení plazmocytomu. Autoři konstatují, že mnohočetný myelom s extramedulárními ložisky reaguje na léčbu daratumumabem signifikantně hůře než mnohočetný myelom bez extramedulárního šíření (109).

Tu samou otázkou zkoumali Jelínek se spoluautory na podstatně větším souboru, kdy byl daratumumab již použit i v kombinaci s dalšími léky. Závěry této velké analýzy České myelomové skupiny jsou podobné jako závěry výše uvedené studie. Přínos daratumumabu pro nemocné s extramedulárním šířením myelomových buněk je podstatně menší než u pacientů bez extramedulárního šíření (110, 111). Podobné výsledky má i analýza Slovenské myelomové skupiny (112). Menší efektivitu léčby daratumumabem při extramedulárních ložiscích ve srovnání s pacienty bez těchto extramedulárních ložisek zaznamenali i další autoři (113, 114).

Mnohočetný myelom může vytvářet i leptomeningeální poškození. Daratumumab má potenciál dosáhnout dostatečnou koncentraci v cerebrospinálním moku a lze jej použít i pro léčbu této formy nemoci obvykle ve spojení s radioterapií (115, 116).

7 Léčba chorob ze *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* daratumumabem

Klinická jednotka *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* byla popsána

autory Mayo Clinic v roce 2018. Této jednotce je věnován samostatný text, který obsahuje velmi obsáhlý výčet jednotek, který ale jistě není zcela kompletní. V následujících letech se jistě objeví názvy další jednotek, anebo se ze současně definovaných jednotek odštěpí jednotky nové. Skupina nemocí nazvaná *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* je definována přítomností nevelké plazmocelulární populace v kostní dřeni, nenaplnující početně morfologická kritéria myelomu, tedy shodně s MGUS, ale na rozdíl od MGUS u této skupiny nemocí dochází k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem.

Existují čtyři nejčastější typy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem:

- ***Monoclonal immunoglobulin deposition disease*** – nemoci způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu či jeho části v různých strukturálních formách. Z této skupiny je nejznámější AL-amyloidóza.
- ***Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*** – poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, které může nabývat různých morfologických forem.
- ***Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance*** – poškození nervů monoklonálním imunoglobulinem.
- ***Monoclonal Gammopathy of Dermatologic (Skin) Significance*** – poškození kůže monoklonálním imunoglobulinem.

Nozologická jednotka *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* – MGCS byla navržena mezinárodním kolektivem autorů, z nichž větší část byla z Mayo Clinic. První definující publikace jsou z roku 2018. Definice *Monoclonal gammopathy of Clinical Significance* byla akceptována Americkou hematologickou společností. V roce 2020 byla jednotce MGCS věnována samostatná kapitola v edukační knize vydávané u příležitosti výročního sjezdu Americké hematologické společnosti. Sepsání této kapitoly se ujala Angela Dispenzieri, pro níž je charakteristické edukačně a didakticky přehledné členění publikací (117). Tato jednotka na rozdíl od MGUS však ještě není akceptována MKN-10 klasifikací a nemá svůj kód, takže vykazování těchto nemocí bude činit problémy.

7.1 Daratumumab u pacientů s AL-amyloidózou

7.1.1 Charakteristika AL-amyloidózy

Patologie definuje amyloid jako patologická depozita, která v elektronovém mikroskopu mají lineární strukturu, která se barví konžskou červení a v polarizovaném světle se zobrazí jako zelené struktury.

Depozita amyloidu mohou být složena z různých molekul, v některých případech jde o hereditární poruchy, manifestující se až v dospělém věku. V jiných případech jde o poruchy získané. V současnosti je známo asi přes 30 typů patologických bílkovin, které se mohou ukládat ve formě amyloidu, ale více než 50% všech pacientů s prokázanými depozity amyloidu má amyloid tvořený lehkými řetězci imunoglobulinů, převážně typu lambda. Podrobnosti o amyloidózách lze nalézt v české literatuře v publikacích Tomáše Píky a jeho týmu dostupné v databázi medvik.cz nebo databázi PubMed. Z hlediska lokalizace lze amyloidózu tvořenou lehkými řetězci dělit na:

- generalizovanou AL-amyloidózu (*light chain amyloidosis AL*), s predilekčním postižením různých orgánů dle tropismu amyloidotvorných lehkých řetězců. Tato forma je častější než lokalizovaná forma této nemoci.
- lokalizovaná AL-amyloidóza, tvořící izolovaná ložiska nejčastěji v ORL oblasti či v plicích. Tuto formu lze ji léčit operačně i radioterapií, protože je důsledkem lokalizované tvorby těchto amyloidotvorných lehkých řetězců.

Generalizovanou AL-amyloidózu lze dělit z hlediska populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni, tvořících amyloidotvorné lehké řetězce na:

- primární systémovou AL-amyloidózu, u níž populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni nenaplní početně morfologická kritéria mnohočetného myelomu neboli počet plazmocytů je menší než 10%. Pro tuto formu se obecně používá zkráceného termínu AL-amyloidóza.
- mnohočetný myelom s AL-amyloidózou, u této diagnózy počet plazmocytů v kostní dřeni již překročil magickou hranici 10% klonálních plazmocytů a splnil tak počet definující diagnózu mnohočetný myelom.

Mezi primární systémovou AL-amyloidózou neboli AL-amyloidózou a myelomem s amyloidovými depozity je kontinuální přechod. U myelomu s AL amyloidózou většinou nikdy nebývá v kostní dřeni masivní plazmocelulární populace.

K jaké diagnóze u pacienta s depozity amyloidu z lehkých řetězců dospějeme, závisí často od toho, zda provedeme trepanobiopsii, v níž počet plazmocytů může být nad 10%, zatímco v aspirátu rozetřeném na sklíčku bude pod 10%.

Primární systémová AL-amyloidóza ohrožuje člověka poškozením jeho orgánů amyloidovými depozity a toto poškození vede ke smrti pacientů. Proto jsou u pacientů s AL-amyloidózou definovány dva typy odpovědi:

- hematologická (biochemická) léčebná odpověď, která je shodná s hodnocením odpovědi u mnohočetného myelomu,
- orgánová léčebná odpověď – založená na hodnocení funkce amyloidem poškozeného orgánu.

Podmínkou, aby došlo k orgánové léčebné odpovědi, což je cílem každé léčby, je dosažení kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise, *very good partial remission* – VGPR. V případě, kdy se tento typ remise nepodaří dosáhnout, tak poškození orgánů dále pokračuje a bude příčinou úmrtí pacienta.

Takže cílem léčby u AL-amyloidózy je vždy dosažení CR nebo VGPR, jiné odpovědi nejsou pro nemocného zásadním přínosem. V tom je zásadní rozdíl od mnohočetného myelomu. V případě mnohočetného myelomu je někdy dosažena parciální remise, v níž pacienti zůstávají po mnoho let stabilní, jakoby se jejich myelom vrátil zpět do fáze MGUS. Mají sice koncentraci M-Ig vyšší třeba kolem 10 g/l, ale s touto koncentrací jsou mnoho let stabilní, bez jakýkoliv známek aktivity myelomu. Jedna naše pacientka po autologní transplantaci byla 12 let stabilní s uvedenou hodnotou M-Ig. To však neplatí pro pacienty s AL-amyloidózou, při menší odpovědi než VGPR pokračuje zvětšování amyloidových depozit a tato depozita způsobují morbiditu a mortalitu těchto pacientů.

Léčba pacientů s poškozenými orgány AL-amyloidózou je obtížnější, vyžaduje intenzivní podpůrnou léčbu a velmi často hos-

pitalizaci, což je v dnešní době s chronickým nedostatkem volných lůžek problém. První měsíce léčby jsou spojeny s poměrně značnou mortalitou způsobenou obvykle pozdní diagnózou s velkým orgánovým poškozením.

Pokud se však podaří dosáhnout kompletní remise, tak tato léčebná odpověď má podstatně delší trvání než v případech mnohočetného myelomu. Máme pacienty, kteří se dostali do kompletní remise, u nichž v průběhu 10 let sledování nedošlo k recidivě AL-amyloidózy.

Vzhledem k tomu, že u AL-amyloidózy je počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni do 10%, nejsou přítomny žádné další známky myelomu, a přitom organismus je poškozován tvořenými amyloidotvornými lehkými řetězci, tak AL-amyloidóza patří do skupiny chorob *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* a do podskupiny *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease*.

7.1.2 Přínos daratumumabu pro léčbu AL-amyloidózy

Daratumumab je velmi přínosným lékem pro pacienty s AL-amyloidózou ze dvou důvodů:

- daratumumab nemá orgánovou toxicitu, nemá žádné negativní působení na srdce a ledviny, které bývají často u AL amyloidózy poškozeny, a to je jeho výhodná vlastnost, díky níž je ideálním lékem pro nemocné s AL-amyloidózou.
- kombinace daratumumabu a dalších léků dosahují u AL-amyloidózy většího počtu CR a VGPR než jiné léčebné režimy. Dosažení tak hluboké léčebné odpovědi umožňuje, aby reparační procesy organismu opravily tkáň poškozené depozity amyloidu a zlepšily tak jejich funkci, neboli aby došlo k orgánové léčebné odpovědi.

V první retrospektivní multicentrické studii bylo hodnoceno 38 pacientů s AL-amyloidózou léčených daratumumabem. Celkem 35 pacientů dostalo daratumumab jako monoterapii, dva pacienti dostali daratumumab v kombinaci s bortezomibem jeden pacient dostal daratumumab v kombinaci s pomalidomidem. Léčebnou odpověď VGPR či lepší dosáhlo 65% pacientů. Kritéria kompletní remise splnilo 10 (28%) pacientů.

Hlubší odpověď dosáhl daratumumab u pacientů, kteří jej dostali v rámci druhé linie, ve srovnání s pacienty, kteří jej dostali až v rámci třetí linie (118).

Na to navázala prospektivní studie fáze II, která testovala daratumumab na 40 pacientech, u nichž již předcházela alespoň jedna léčebná linie pro AL amyloidózu. V době prvního hodnocení dosáhlo 55 % pacientů hematologické léčebné odpovědi a 47,5 % dosáhlo VGPR anebo CR. Při mediánu sledování 26 měsíců dosáhlo 2leté celkové přežití (OS) 74 % pacientů (119, 120).

Tyto excelentní výsledky iniciovaly vznik randomizované klinické studie fáze III, nazvané ANDROMEDA, jejímž cílem je vyhodnotit podkožní aplikaci daratumumabu s aplikací cyklofosfamid, bortezomib a dexametazonu (D-VCd), tedy opět čtyřkombinace u pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou.

Celkem 388 pacientů bylo randomizováno do větve léčebné D-VCd (N = 195) nebo jenom VCd (N = 193). Pacienti se srdečním selháním NYHA IIB až IV nebyli do této studie zařazováni. Při mediánu sledování 11,4 měsíce bylo dosaženo hematologické CR u 53,3 % pacientů v D-VCd rameni a jen 18,1 % ve VCd rameni. Po 6 měsících léčby bylo pozorováno více orgánových léčebných odpovědí ve skupině D-VCd (kardiálních 41,5 % vs. 22,2 % a renálních 53,0 % vs. 23,9 %) ve skupině léčené daratumumabem než ve skupině bez daratumumabu (121–125).

Systémové podání daratumumabu bylo jen u 7,3 %, ostatní dostávali daratumumab podkožně (126) díky schválení agenturou FDG v lednu 2021. V současnosti je daratumumab jediný lék, který má od této agentury schválení pro léčbu AL-amyloidózy, pokud ovšem pacienti nemají závažnou kardiální insuficienci, splňující kritéria NYHA IIB-IV (126).

Německá skupina srovnávala o něco méně intenzivní léčbu než studie ANDROMEDA. V rámci této studie bylo 106 pacientů léčeno kombinací daratumumab a dexametazon (Dd) a 62 kombinací daratumumab bortezomib dexametazon. Dvoukombinace Dd dosáhla 64 % remisi, ale jen 48 % VGPR, která je předpokladem k orgánové léčebné odpovědi. Trojkombinace DVD dosáhla 66 % léčebných odpovědí a 55 % VGPR. Zlepšení funkce srdce

pozorovali u 22 % pacientů léčených Dd a 26 % pacientů léčených DVD. Nefrotický syndrom byl nepříznivým prognostickým faktorem (127).

Dobry léčebný efekt pro nemocné s AL-amyloidózou potvrzují i další studie (128, 129).

V případě, kdy AL-amyloidóza vedla k vychytávání koagulačního faktoru X, byla v průběhu léčby daratumumabem sledována koncentrace faktoru X. V průběhu aplikace daratumumabu docházelo k jeho normalizaci (130). A to včetně amyloidózy s depozity z lehkých i těžkých řetězců (131).

Daratumumab je tedy pro pacienty s AL-amyloidózou velmi vhodným lékem do kombinace s dalšími léky. V případě pacientů s AL-amyloidózou je první výhodou daratumumabu absence jakékoliv orgánové toxicity tohoto léku, která by mohla zhoršit již amyloidem poškozenou funkci orgánů a druhou pak relativně vysoký počet CR a VGPR, které jsou podmínkou pro pozdější orgánové léčebné odpovědi. V současnosti lze považovat režim daratumumab cyklofosfamid bortezomib a dexametazon za nejúčinnější režim pro nemocné s AL-amyloidózou.

7.2 Daratumumab u pacientů s jinými typy depozit lehkých řetězců či monoklonálního imunoglobulinu než je AL-amyloid

Light chain deposition disease je po AL-amyloidóze druhou nejčastější nemocí způsobenou ukládáním lehkých řetězců, tentokrát ve formě amorfních hmot. Tato depozita amorfních hmot z lehkých řetězců nejčastěji poškozuji ledviny. Diagnózu v těchto případech nelze stanovit jinak než biopsií ledviny. Dnes se provádí obvykle s pomocí ultrazvukové navigace, ale v literatuře se popisuje i CT-navigovaná biopsie ledvin (132).

Cílem léčby je opět co nejrychlejší potlačení tvorby toxických volných lehkých řetězců, stejně jako u AL-amyloidózy. A léčebné kombinace obsahující daratumumab zde opět excelují, podobně jako při léčbě AL-amyloidózy. Léčba kombinací obsahující daratumumab vede k rychlé eliminaci tvorby toxických volných lehkých řetězců, které se ukládají v amorfni formě v ledvinách. A pokud ledvina nebyla vystavena dlouhou dobu těmto toxickým lehkým řetězcům, tak její reparační schopnosti

zlepší její funkci. V medicínské literatuře je již poměrně hodně publikací, které potvrzují přínos daratumumabu pro léčbu nefropatie s názvem *light chain deposition disease* (133–137).

Do kategorie nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu patří také takzvaná *C3 glomerulopatie asociovaná s monoklonálními imunoglobuliny* stejně jako další nefropatie související s depozity monoklonálního imunoglobulinu. Jde o diagnózu, které bez biopsie ledviny a sofistikého hodnocení získaných vzorků nelze stanovit. A u všech těchto forem nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu přinesla léčba obsahující daratumumab rychlý pokles toxického monoklonálního imunoglobulinu a zlepšení funkce ledvin (138–141).

Nejméně častou formou je ukládání imunoglobulinu ve formě krystalických struktur s názvem *crystal storing histiocytosis* nebo též *immunoglobuline storing histiocytosis*. Nejde však o histiocytární onemocnění, ale jen o deponování imunoglobulinů v krystalické struktuře ve fagocytujících histiocytárních buňkách. A opět potlačení tvorby těchto toxických imunoglobulinů léčbou obsahující daratumumab vedl k ústupu této vzácné nemoci, jak popisují autoři tohoto sdělení (142).

7.3 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem – Monoclonal Gammopathy of Renal Significance a daratumumab

Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem má více morfologických forem, jak uvádí dokument vypracovaný mezinárodní výzkumnou skupinou jménem *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*. Tato publikace se věnuje etiopatogenezi a morfologickým obrazům poškozených ledvin (143).

Řecká skupina pro studium mnohočetného myelomu všechny pacienty s poškozením ledvin zahrnuje do jedné studie, která obsahuje celkem 25 pacientů, kteří splňovali diagnózu *monoklonální gamapatie renálního významu*. Všechny 25 léčili daratumumabem, který někdy používali jen s glukokortikoidy a někdy v kombinaci s Velcadem (bortezomibem) případně s cyklofosfamidem. Výsledkem léčby bylo dosažení 22 %

kompletních hematologických remisí (CR), 22% velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a 30% parciálních remisí (PR). Celková léčebná odpověď (ORR) byla tedy 74%. U pacientů, kteří dosáhli CR a VGPR, došlo i k následnému zlepšení funkce ledvin (144). Autoři této studie proto doporučují daratumumab v kombinaci pro všechny morfolické typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem.

7.4 Poškození nervů monoklonálním imunoglobulinem – *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* a daratumumab

Tato podskupina poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem je obtížně diagnostikovatelná, a tak je pravděpodobné, že tento typ poškození u nás často uniká správné diagnóze a léčbě. Autoři, kteří ve svých publikacích specifikují jednotlivé formy, používají vyšetření, která nejsou běžně dostupná, jak například uvádí citovaná práce (145).

Nejznámější z onemocnění patřících do skupiny *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* patří nesporně POEMS syndrom. S touto diagnózou se setkávají hematologové ze všech větších center. Léčba POEMS syndromu byla dle publikací i dle vlastních zkušeností obvykle ne zcela uspokojivá a nevedla k odstranění všech potíží nemocných. Léčba daratumumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem se dle publikovaných zpráv osvědčila (146–149).

A protože POEMS syndrom má některé znaky společné s Castlemanovou nemocí, přesná hranice mezi POEMS syndromem a Castlemanovou nemocí, jejíž idiopatická forma nemá známou etiologii, nemůže být jasně definována. A proto byla léčba daratumumabem v kombinaci s lenalidomidem použita také u této formy Castlemanovy nemoci a bylo dosaženo léčebné odpovědi (150).

7.5 Další choroby, patřící do skupiny monoklonální gamapatie klinického významu, u nichž již přinesl daratumumab pozitivní výsledky

7.5.1 Získaná Willebrandova choroba

Zde jen připomeneme, že koagulační porucha jménem Willebrandova choroba,

může být vrozená a může být také indukovaná monoklonálním imunoglobulinem. V případech této získané poruchy je opět zásadní rychle eliminovat monoklonální imunoglobulin, a tím odstranit koagulační poruchu. V literatuře je již několik publikací, prokazujících efekt daratumumabu v kombinaci s dalšími léky právě v této indikaci (151–153).

7.5.2 Získaná hemofilie, u níž monoklonálního imunoglobulin byl inhibitelem faktoru VIII

Monoklonální imunoglobulin však může být příčinou také získané hemofilie. V citovaném případě se náhle u pacienta objevil obrovský hematoma s poklesem koncentrace hemoglobinu. Běžné koagulační vyšetření prokázalo prodlouženou hodnotu APPT, další podrobnější vyšetření pak prokázalo pokles faktoru VIII pod 1 % náležité hodnoty a další vyšetření prokázalo inhibitor faktoru VIII, kterým byl monoklonální imunoglobulin. Léčba daratumumabem v kombinaci bortezomibem cyklofosfamidem a dexametazonem vedla k vymizení monoklonálního imunoglobulinu a normalizaci koagulace (154).

7.5.3 Paraneoplastická aortitida a TEMPI syndrom

Že by myelom mohl indukovat paraneoplastickou aortitidu, není příliš známo, ale i takový případ byl publikován a daratumumab měl pozitivní efekt (155).

TEMPI je akronym pro slova: **t**eleangiectázie, **e**rytrocytóza při zvýšené hladině erytropoetinu, **m**onoklonální gamapatie, **p**erinefritická kolekce tekutiny a **i**ntrapulmonální shunting. Je to relativně nově definovaný syndrom, který patří také do skupiny *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance*. Díky své vzácnosti a komplexnosti projevu je jeho diagnóza obtížná a zatím jsme se s ním u našich pacientů nesetkali. Poslední komplexní pohled na tuto jednotku vyšel v roce 2022 a je volně dostupný na PubMed a v této publikaci je i shrnutí dostupných informací o léčbě (156).

A opět i zde je několik publikací potvrzujících přínos léčby daratumumabem pro tuto vzácnou jednotku (157–159).

8 Přínos daratumumabu pro léčbu autoimunitních chorob

Daratumumab vede k destrukci nejen myelomových plazmocytů, ale destruuje také plazmocyty, které nejsou maligní. Na jedné straně tak způsobuje pokles imunoglobulinů, a tedy prohlubuje imunitní deficit, na druhé straně však může potlačovat autoimunitní choroby. Výzkum přínosu daratumumabu v této indikaci je zřejmě teprve v počátcích. Dle počtu publikací byl nejvíce testován právě u hematologických autoimunitních chorob.

První práce, které popisují mizení autoprotilátek, probíhaly u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří měli mimo monoklonálního imunoglobulinu přítomny další autoprotilátky. Jejich koncentrace v průběhu léčby mnohočetného myelomu výrazně klesaly. Tato zkušenost iniciovala testování daratumumabu u autoimunitních chorob (160).

Daratumumab byl úspěšný v případně rezistentních forem autoimunitních hemolytických anémií. A to jak hemolytických anémií vzniklých nově bez souvislosti s další krevní nemocí, případně u získaných imunitních trombocytopenií (161–167). A v jednom případě také u *Pure Red Cell Aplasia* (168).

Daratumumab tedy představuje rezervní lék pro pacienty s uvedenými hematologickými autoimunitami, které nereagují dostatečně na klasickou, v současnosti doporučovanou léčbu.

8.1 Nemoc chladových aglutininů (*Cold Agglutinin Disease*)

Nemoc chladových aglutininů bývá také obvykle spojena s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM. Daratumumab byl použit v případech, kdy klasická léčba nedosahovala dostačující léčebné odpovědi a pozitivním překvapením byla léčebná odpověď po této léčbě (169, 170). Pokud tyto popisy případů potvrdí v budoucnu i další pozitivní zkušenosti, tak zde bude další léčebná alternativa.

8.2 *Pure Red Cell Aplasia* po alogenní transplantaci kostní dřeně

Spousta autorů popisuje použití daratumumabu u alogenně transplantovaných pacientů, u nichž autoprotilátky způsobující hemolytickou anémii. Počet publikovaných případů je opravdu úctyhodný, takže tuto

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 nikterak 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. Zbylých 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

s lymfomem pláštové zóny (*mantle cell lymphoma* – MCL). Celková léčebná odpověď byla jen 6,7 % u pacientů s DLBCL, ve skupině pacientů s FL 12,5 % a žádná hodnotitelná odpověď u pacientů s MCL.

Takže daratumumab, na rozdíl od výše uvedených chorob, nepředstavuje pro pacienty s ne Hodgkinskými lymfomy průlomovou terapii (212).

Diskutován je efekt daratumumabu u primárního *effusions lymphoma*. Primární *effusions lymphoma* je velmi vzácnou entitou a nelehce léčitelnou. A tak se intenzivně hledají úspěšnější léčebné postupy, které by podstatně zlepšily osud těchto nemocných. Dle experimentálních prací by měl daratumumab naděti na úspěch, ale zatím chybí klinické zkušenosti (213, 214).

První testy proběhly u některých T lymfomů, některá pozorování jsou sice s pozitivními závěry, ale zatím nelze vynést definitivní soud o přínosu daratumumabu v této oblasti. Podání daratumumabu pacientům s T lymfomy lze hodnotit stále jako experimentální léčbu (215, 216).

10 Vlastní zkušenost s léčbou daratumumabem

V letech 2018–2021 jsme na Interní hematologická a onkologická klinice v Brně léčili celkem 74 pacientů kombinací daratumumab, Revlimid (lenalidomid) a dexametazon (DRD). Medián sledování od stanovení diagnózy je 2,7 let, medián sledování od zahájení terapie DRD je 13,7 měsíců, medián věku nemocných při první aplikaci daratumumabu 65 let. Léčba probíhala ve standardním dávkování dle SPC do progresu MM. Výsledky byly předneseny prof. Martou Krejčí na Olomouckých hematologických dnech v roce 2022. Z její podrobné práce jsme pro charakterizování našeho souboru vybrali několik informativních údajů. Počet léčebných odpovědí dosažených na našem pracovišti ilustruje graf 5.4. Celkovou léčebnou odpověď (*overall response rate*) dosáhlo 91,2 % léčených a VGPR dosáhlo 73 % léčených, což je jistě skvělá účinnost. Dosažené bezpříznakové přežití (*progression free survival*) po 24 měsících bylo 58 % (graf 5.5) a dosažené dvouleté celkové přežití v našem souboru činilo 77 % (graf 5.6).

Tyto výsledky jsou z našeho úhlu pohledu pozitivní, protože se jednalo o poměrně hod-

ně předléčené pacienty, jimž jsme již neměli co jiného nabídnout.

Výsledky léčby samozřejmě souvisí na některých dalších okolnostech, čím lepší celkový stav pacienta (*performance status*), tím lepší výsledky, jak ilustruje graf 5.7. Zvýšená hodnota LD je obecným nepříznivým prognostickým znakem většiny maligních onemocnění, a tak tomu bylo i v našem souboru pacientů, jak ilustruje graf 5.8. Současně dostupná podkožní forma této účinnou léčbu výrazně zpřístupní, protože urychlí průchod pacientů naším stacionářem. Léčba daratumumabem tedy velmi

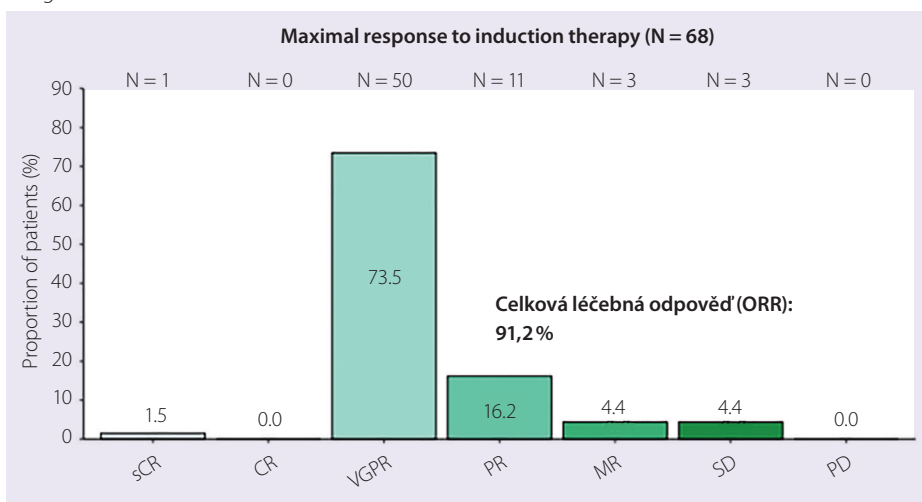
příznivě ovlivnila výsledky léčby. Výhodou tohoto léku je, že vyjma nezávažných poinfuzních reakcí po prvním podání jsme nepozorovali u našich pacientů žádné jiné závažnější (grade III a grade IV) nežádoucí účinky.

11 Poznámky ke klinickému použití daratumumabu

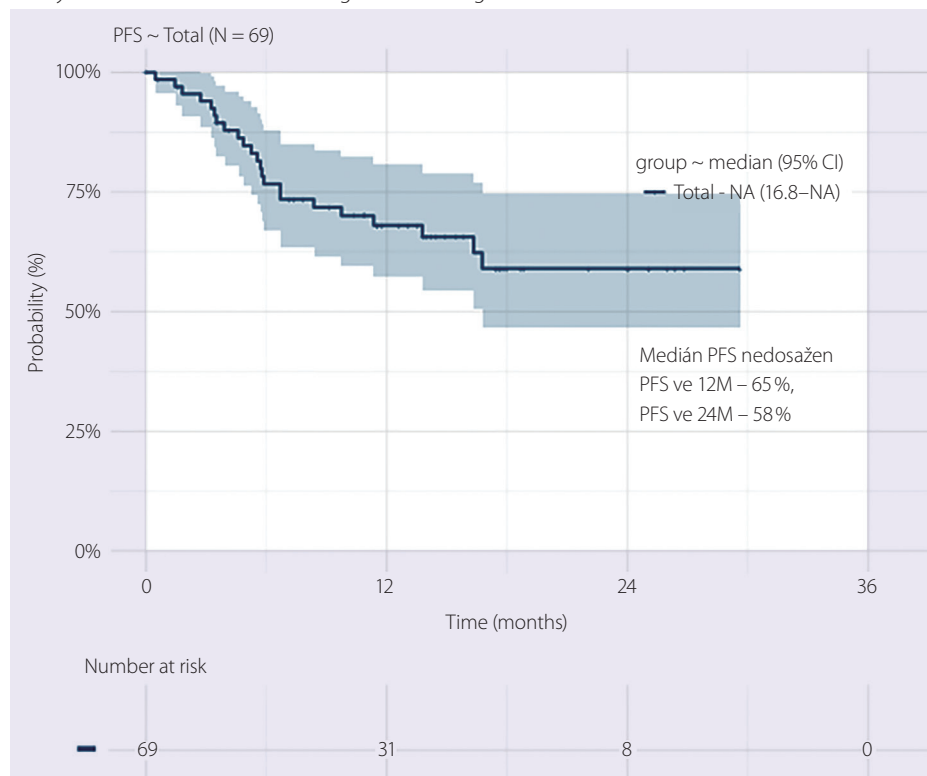
11.1 Stanovení krevní skupiny

Již od prvních klinických zkoušek bylo jasné, že daratumumab interferuje s nepřímým anti-globulinovým testem. Daratumumab se váže

Graf 5.4 Léčebné odpovědi po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



Graf 5.5 Délka bezpříznakového přežití (*progression free survival* – PFS) po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

PŘEHLED PŘÍNOHU DARATUMUMABU PRO LÉČBU VŠECH MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, ALE I DALŠÍCH NEMOCÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU 74 PACIENTŮ DARATUMUMABEM, LENALIDOMIDEM A DEXAMETAZONEM

na antigen CD38, který je přítomný na erytrocytech a způsobuje falešnou pozitivitu, neindukuje však aglutinaci pacientových erytrocytů. Vazba daratumumabu na erytrocyty přetrvává po 2–6 měsících od poslední infuze daratumumabu. Přítomnost daratumumabu může komplikovat detekci i dalších antigenů. Proto je důležité, aby transfúzní stanice byly informovány o tom, že se jedná o pacienta, který dostával daratumumab. S upravenými metodami detekce krevních skupin je však možné provést ABO a Rh typizaci erytrocytů. Důležité je, že daratumumab nezpůsobuje hemolýzu, ačkoliv se váže na pacientovy erytrocyty. Drobný úbytek erytrocytů po infuzi daratumumabem se vysvětluje zadržením některých erytrocytů s navázaným daratumumabem ve slezině (217–221).

11.2 Daratumumab interferuje se stanovením monoklonálního imunoglobulinu

Léčebná odpověď se u mnohočetného myelomu hodnotí dle koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru a v moči. U pacientů s IgG typem mnohočetného myelomu může interferovat se stanovením monoklonálního imunoglobulinu typu IgG.

Proto v případě mnohočetného myelomu typu IgG je třeba používat speciální laboratorní metody. Tyto testy používají protilátky proti daratumumabu, které umožní pak již přesné stanovení monoklonálního imunoglobulinu (222–225).

12 Nežádoucí účinky spojené s léčebnými schématy obsahujícími daratumumab

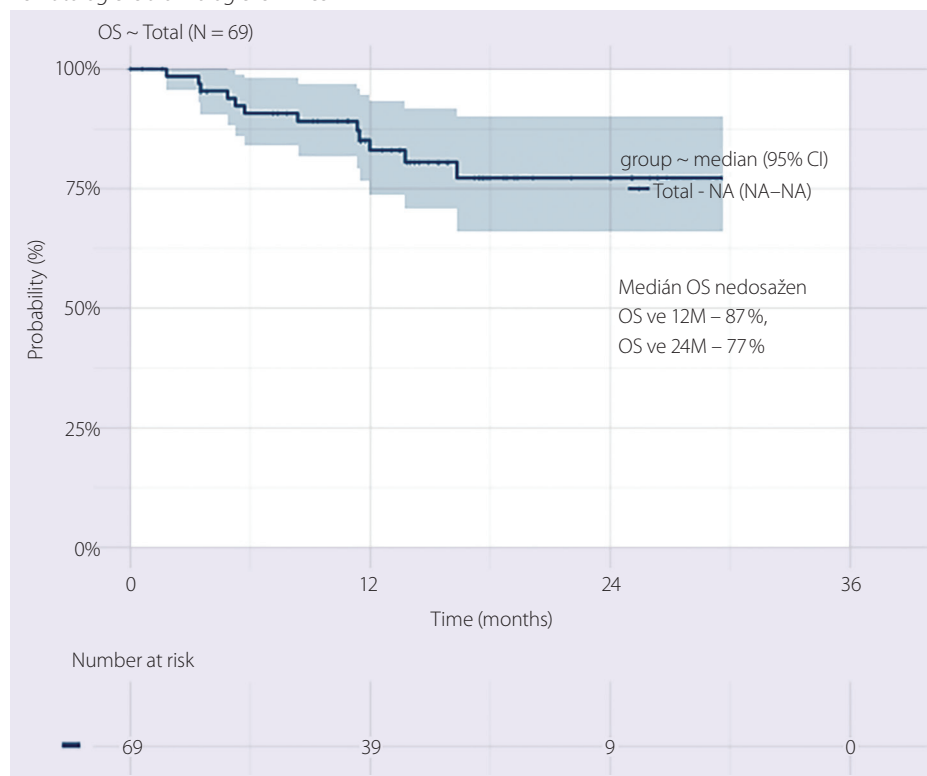
12.1 Infuzní reakce případně reakce na podkožní daratumumab

Daratumumab je dobře tolerovaným lékem bez dlouhodobých závažných nežádoucích účinků, ale nic na světě není jen pozitivní, vše má i své stinné stránky. A tou jsou poinfuzní reakce, které postihují 42–71 % pacientů.

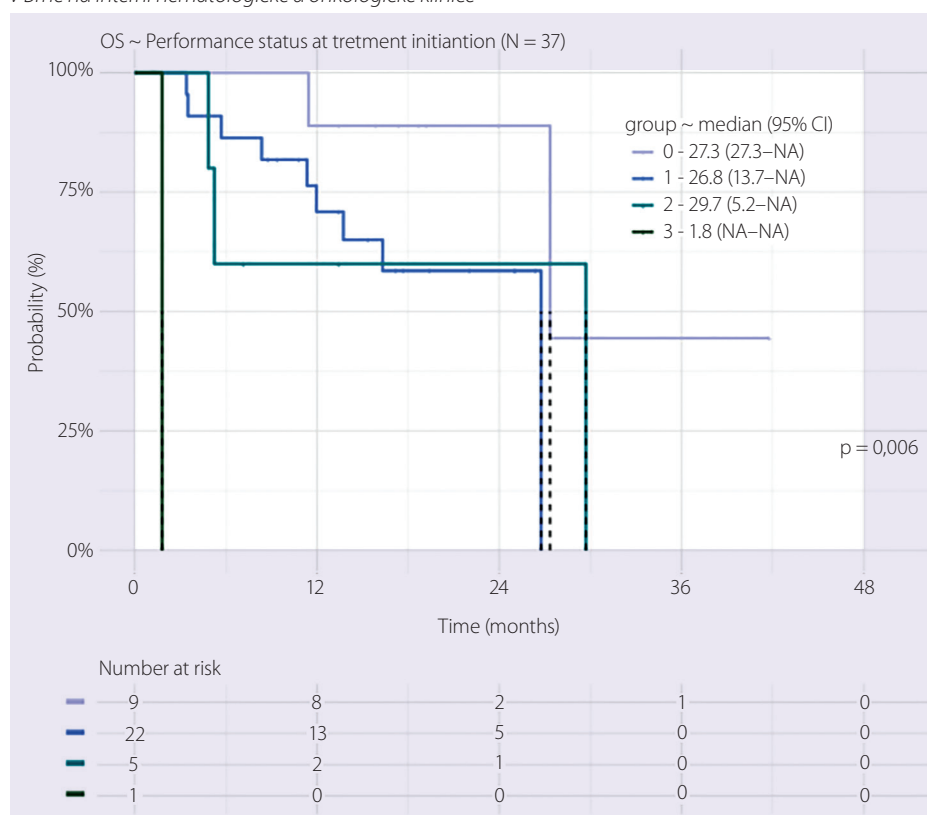
Většina reakcí se objeví v průběhu první infuze. Poinfuzní reakce může způsobit pocity ucpaného nosu, pocity dráždivosti ke kašli, dušnost, zimnici a zvracení.

Proto první infuze daratumumabu musí kapat velmi dlouho. Medián trvání první in-

Graf 5.6 Délka celkového přežití (overall survival – OS) po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



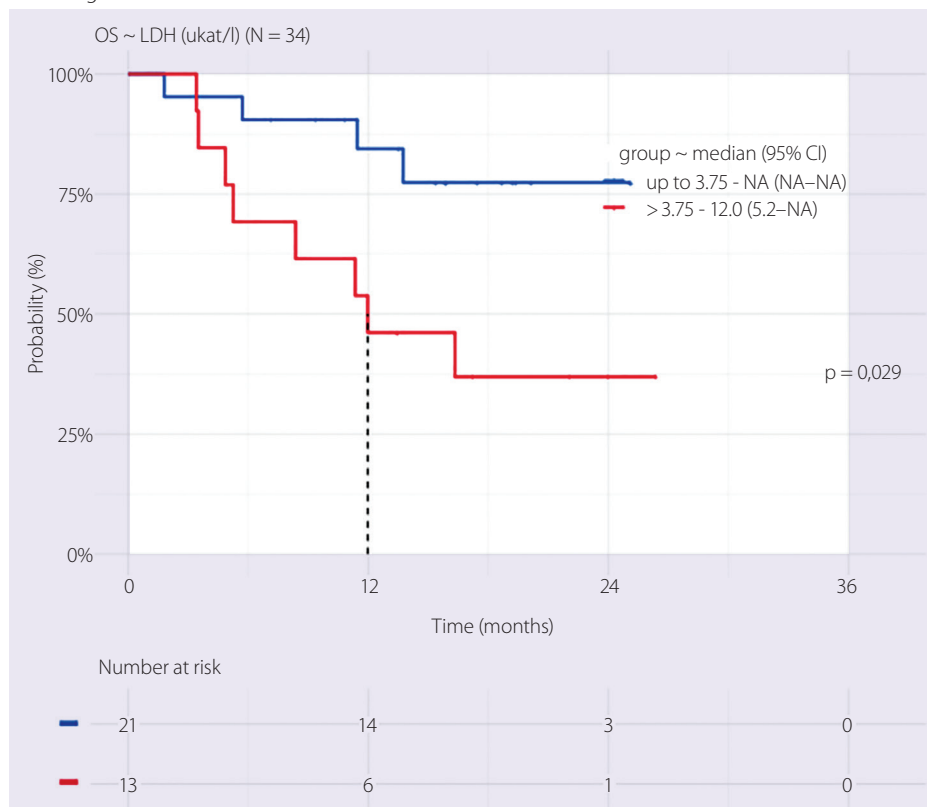
Graf 5.7 Vliv celkové fyzické zdatnosti hodnocení dle ECOG stupnice a její vliv na přežití pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



fuze byl v klinických studiích kolem 7 hodin. A první infuze se podává naředěná do 1 000 ml infuzního roztoku. Druhá a další infuze se podávají naředěné do 500 ml infuzního roztoku

a jejich podání trvá již kratší dobu mezi 3–4 hodinami (226–229).

Dle vlastních zkušeností můžete konstatovat, že v případech, kdy se podařilo pacienta

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).

Pozor na podání daratumumabu u pacientů se vstupně nízkým počtem neutrofilů. Tato situace je velmi vzácná, ale v jednom takovém případě po měla tato situace po podání daratumumabu relativně dlouhé trvání (239).

12.2.1 Profylaxe bakteriálních infekcí při léčbě daratumumabem

Italská skupina pro studium mnohočetného myelomu v roce 2022 zveřejnila své doporučení, jak čelit infekcím při léčbě daratumumabem (240). Italové doporučují fluorochinolonomou profylaxi po dobu prvních 3 až 4 cyklů (měsíců), kdy je nejvyšší riziko infekce. Z jiného pohledu to jistě znamená nárůst rezistencí na fluorochinolony ztrátu jejich účinnosti, takže mikrobiologové z tohoto doporučení jistě nadšení nebudou.

Musíme zdůraznit, že na toto doporučení lze nahlížet z více úhlů pohledu. Zásadní otázkou je, jaké zastáváme stanovisko přeneseně, zda potřeby jednoho mravence mají větší důležitost než potřeba celého mraveniště, v lidské společnosti pak, zda potřeby a zájmy malých menšin mají přednost před potřebami a zájmy většiny (celku). Pokud se na to díváme z pozice upřednostňující potřeby menšiny před potřebami většiny, tak je fluorochinolonomá profylaxe akceptovatelná. Pokud nahlížíme z pohledu, že potřeba většiny má přednost před potřebou menšiny, pak je fluorochinolonomá profylaxe otázkou, protože má své negativní dopady: vznik rezistentních kmenů a ztrátu účinnosti fluorochinolonů při akutní infekci. Proto našim pacientům fluorochinolonomou profylaxi nepodáváme, vyjma některých klinických studií, v nichž je obligátní.

12.2.2 Profylaxe pneumocystové infekce

Za standardní se považuje podávání profylaxe infekce *Pneumocystis jirovecii*, a to po celou dobu léčby. Lékem volby je trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol, Sumetrolim). Na rozdíl od našich zvyklostí italští hematologové doporučují dávku 160/800 mg 2× až 3× týdně, alternativy jsou pak aerosol s pentamidinem (300 mg 1× měsíčně), dapson (50 mg 2× denně anebo atovaquone (1 500 mg/den). Tolik italské doporučení pneumocystové profylaxe (240). Starší doporučení však uvádějí nižší dávky trimetoprim-sulfamethoxazolu:

80/400 mg denně, případně 160/800 mg 3× týdně pro dospělé pacienty s normální funkcí ledvin (241, 242).

12.2.3 Profylaxe pásového oparu

Další profylaxe se týká infekce herpes zoster. Na prvním místě doporučují preventivní vakcinaci proti herpes zoster rekombinantním VZV glykoproteinovou E vakcínou (Zostavax), dvě dávky v intervalu 2–6 měsíců pro všechny pacienty před a při léčbě daratumumabem.

Pokud se neprovede očkování, je doporučována profylaxe acyklovirem, která by se měla zahájit týden před podáním daratumumabu a pokračovat v ní ale jen v prvních třech měsících, nikoliv do ukončení léčby. V případech, kdy pacienti podstoupili očkování proti této infekci, perorální profylaxe není nutná (240).

Doporučené dávky acykloviru jsou vyšší, než používáme u nás. Italové doporučují od 3× 200 mg denně, případně až 2× 800 mg denně. Co se týká dávek acykloviru, nutno říci, že v odborné literatuře se uvádí od 200 do 800 mg denně, takže není jasné, jakou dávku acykloviru považovat za optimální (243–245).

Při intoleranci acykloviru se doporučuje podání valgancicloviru v dávce 1× až 3× denně 500 mg.

12.2.4 Úprava dávek protimyelomových léků u pacientů s opakovanými infekcemi

V případě plánování léčby daratumumabem u pacienta se závažnými infekcemi se nedoporučuje redukce daratumumabu, ale spíše dalších protimyelomových léků (IMiDů) (240). Pacientům léčeným daratumumabem se doporučuje pít pouze pasterizované mléko, jíst maso jen tepelně upravené a zeleninu také dobře umytou.

12.2.5 Profylaktické očkování před zahájením léčby

Očkovat se má při stanovení diagnózy před zahájením léčby. Zdůrazňuji očkování proti infekci koronavirem, ale již dříve se doporučovalo očkovat každoročně proti chřipce (240). V ČR je očkování proti chřipce v indikovaných případech hrazeno v každém věku pacienta ze zdravotního pojištění (například vakcína Vaxigrip), a také je v ČR hrazeno pro

indikované nemocné jednorázové očkování proti pneumokokům (vakcína Prevenar 13).

12.2.6 Laboratorní skrínink latentních infekcí

Před zahájením aplikace daratumumabu by měly být známy výsledky vyšetření HIV a hepatitidy B a C, obvykle v rozsahu HBsAg, anti-HBc a anti-HBs a doplnění viremie HBV DNA, pokud je HBsAg nebo anti-HBc pozitivní.

Přítomnost hepatitidy C vyšetřit stanovením protilátek HCV. Pokud by vyšly pozitivní, tak stanovením viremie HCV RNA. U pacientů s přítomnými protilátkami anti HCV, ale bez klinicky manifestní C-hepatitidy není daratumumab kontraindikován, ale je třeba sledovat jaterní enzymy a monitorovat HCV-RNA v průběhu léčby.

Na rozdíl od hepatitid, není nutné skrínovat CMV infekci, ale pokud se objeví nejasná horečka, zvýšené jaterní enzymy anebo perzistentní cytopenie, což může být způsobeno CMV reaktivací, je třeba vyšetřit CMV viremii. Zvláště při léčbě pacientů v pokročilých fázích nemoci je nutno myslet na možnost CMV infekce a u nejasných teplot sledovat i CMV viremii (240, 247). Pokud je to symptomatická viremie, je pak nutné přerušit léčbu.

Reaktivace tuberkulózy je zatím výjimečná, protože její přítomnost v populaci je výjimečná. A ale na reaktivaci TBC nutno myslet (240).

Italští odborníci doporučují u hospitalizovaných dělat skrínink rezistentních bakterií ve stolici (240).

Dále upozorňují kliniky na možnost listeriózy, zvláště pokud se objeví gastroenteritida, nevysvětlitelná sepsa, či neurologické problémy (240, 246).

V případě, že pacient léčený daratumumabem onemocní infekcí koronavirem – tak se má postupovat dle doporučení European Myeloma Network (248).

12.3 Podání při závažném selhání ledvin je možné

Registrační studie měly závažné poškození ledvin jako vylučovací kritérium. V literatuře je ale dost publikací, které hodnotí podávání daratumumabu pacientům se závažným poškozením ledvin. Z komplikací při závažném renálním selhání uvádí možné převodnění,

což ale obejde jeho podání formou podkožní injekce. Selhání ledvin s retencí dusíkatých látek, ani závislost na dialýze není kontraindikací léčby daratumumabem (249–251).

12.4 Velmi vzácné komplikace při léčbě daratumumabem

A k výjimečným patří také citované oční komplikace, zvýšení nitroočního tlaku, což může mít více příčin. Jde ale o výjimečné komplikace (252–254). Pokud si pacient léčený daratumumabem stěžuje na zhoršení zraku, bolesti oka, či zánětlivé změny v oblasti oka, měli bychom jej poslat na odborné vyšetření k očnímu specialistovi a požadovat i změření nitroočního tlaku.

13 Mechanismy rezistence

I přes výborné výsledky léčby daratumumabem u většiny pacientů, u některých nemocných zjišťujeme, že očekávané potlačení nemoci se nedostavuje. Příčin je více. V některých případech byla zjištěna nižší exprese CD38 na buňkách, který může být od počátku či rozvine se

v průběhu léčby. Bylo však prokázáno, že snížená exprese CD38 může být jen přechodná a po 3–6 měsících od podání infuze daratumumabu se opět navrácí. A ke stejnému jevu může dojít i na dalších buňkách, které exprimují CD 38, takže to třeba může ovlivnit destrukci myelomových buněk v rámci ADCC reakce. Také intenzita na protilátkách závislé celulózní fagocytózy (ADCP) může poklesnout vlivem zvýšené exprese CD47 anebo CD47 může být již primárně ve zvýšené míře exprimován na myelomových buňkách a tím brzdí jejich fagocytózu (255–260).

14 Závěr

Daratumumab je v roce 2022 dominantně využíván jako monoklonální protilátka zaměřená proti plazmatickým buňkám. Je přínosná pro pacienty s mnohočetným myelomem neohledně na cytogenetické změny přítomné v těchto buňkách v době zahájení léčby, v kombinaci s dalšími léky je účinnější než v monoterapii (261–263).

Lék je ale také vysoce účinný u všech chorob spadajících do skupiny monoklonální

gamapatie klinického významu, což je skupina nemocí, které má v kostní dřeni nevelkou plazmocelulární infiltraci, která nemá obvykle tendenci k agresivnímu růstu, ale produkováný monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce poškozují organismus člověka. Nejznámějším zástupcem z této skupiny nemocí je AL-amyloidóza, u níž byl přínos prokázán klinickými studiemi. Ostatní choroby z této skupiny jsou vzácnější a tak jsou zatím dostupné průkazy účinnosti daratumumabu pouze formou popisů případů.

A další indikací daratumumabu se začínají jevit autoimunitní choroby, jak vysvítá u popisů případů a malých souborů pacientů. Z přehledu současné literatury vyplývá, že daratumumab bude mít jistě v budoucnu širší spektrum použití, nejen mnohočetný myelom.

Publikace byla vytvořena

na podporu těchto aktivit:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

- Manjulika D, Vavřina M. Kombinace s daratumumabem prodlužuje přežití u myelomu. *Lancet Oncology* (České vyd.). 2016;15(4):292.
- Fabiánová J. Daratumumab v monoterapii pacientů s relabujícími či refrakterním mnohočetným myelomem – poolovaná analýza. *Farmakoterapie*. 2017;13(2):243–245.
- Hájek R. Léčba mnohočetného myelomu. *Daratumumab Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24(Suppl. 1) Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: 95–99.
- Hodačová J. Daratumumab s pomalidomidem a dexamethasonem v léčbě relabujícího nebo refrakterního mnohočetného myelomu – studie EQUULEUS. *Farmakoterapie*. 2017;13(5):767–768.
- Jelínek T, Fečková J, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939–948.
- Jelínek T, Mihályová J, Hájek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939–948.
- Jelínek T, Kořistka M, Čermáková Z, et al. Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře. *Klin onkol.* 2017;30(1):13–19.
- Jelínek T, Všianská J, Hájek R. Monoklonální protilátky v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2015;21(2):74–83.
- Jelínek TK, Hájek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood reviews*. 2016;30(2):101–110.
- Jungová A. Daratumumab – monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu v kombinovaných režimech. *Acta medicae*. 2017;6(7–8):135–138.
- Jungová A. Daratumumab – průlomová monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia*. 2017;27(5):457–460.
- Kučera Z. Daratumumab. *Časopis českých lékařníků*. 2016;88(9):22.
- Maisnar V. Postavení daratumumabu v léčbě mnohočetného myelomu z pohledu výsledků posledních studií. *Far-*

- makoterapie. 2017;13(6):909–914.
- Tichý M, Řeháček V, Maisnar V, et al. Monoklonální gamapatie v souboru 1683 dárců plazmy. *Časopis lékařů českých*. 2004;143(6):401–404.
- Minařík J, Pour L, Maisnar V, et al. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected „real-world“ population. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc Czech Republic*. 2019;163(3):279–283.
- Minařík J. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2021;35(3):70–77.
- Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfúze a hematologie dnes*. 2019;25(Suppl. 1):37–71.
- Popková T, Hájek R, Jelínek T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *British journal of haematology*. 2020;189(2):228–238.
- Szeligová L, Plonková H, Grácová K, et al. Nové inovativní léky v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia*. 2016;26(4):334–340.
- Špička I. Nové trendy v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2019;15(2):161–164.
- Špička I. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu v roce 2017. *Acta medicae*. 2018;6(1):12–17.
- Štork M, Pour L, Sandecká V. Využití monoklonální protilátky daratumumab v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2016;22(4):230–237.
- Štork M, Vaculová J, Pour L, et al. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu. *Interní med*. 2017;19(1):20–22.
- Štork M. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Onkologická revue*. 2018;2(2):22–26.
- Štork M. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2020;16(3):277–283.
- Hill E, Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: A review of current indications and future directions. *Se-*

- min *Oncol*. 2022;49(1):48–59. doi:10.1053/j.seminoncol.2022.01.008.
- Goldsmith SR, Foley N, Schroeder MA. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(10):591–605. doi: 10.1358/dot.2021.57.10.3313853.
- van de Donk NWCJ, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*. 2016;270:95–112.
- Morandi F, Airolli I, Marimpietri D, et al. CD38, a receptor with multifunctional activities: From modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. *Cells*. 2019;8(12):1527–1528.
- Krejčík J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38 + immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood Am J Hematol*. 2016;128:384–394.
- Radocha J, van de Donk NWCJ, et al. Monoclonal Antibodies and Antibody Drug Conjugates in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021(13):7.2020–2025.
- Bailly C, Chalopin B, Gouard S, et al. ImmunoPET in Multiple Myeloma-What? So What? Now What? *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1467. doi: 10.3390/cancers12061467.
- de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011;186:1840–1848.
- Atanackovic D, Steinbach M, Radhakrishnan SV, et al. Immunotherapies targeting CD38 in Multiple Myeloma. *Oncoimmunology*. 2016;5(11):e1217374. doi: 10.1080/2162402X.2016.1217374.
- van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. *Blood Cancer J*. 2011;1:e41.
- Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumum-

ab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood*. 2018;131(4):464-467. doi: 10.1182/blood-2017-10-809293.

37. Fedele PL, Willis SN, Liao Y, et al. IMiDs prime myeloma cells for daratumumab-mediated cytotoxicity through loss of Ikaros and Aiolos. *Blood*. 2018;132(20):2166-2178. doi: 10.1182/blood-2018-05-850727.

38. D'Souza C, Prince HM, Neeson PJ. Understanding the Role of T-Cells in the Antimyeloma Effect of Immunomodulatory Drugs. *Front Immunol*. 2021;12:632399. doi: 10.3389/fimmu.2021.632399.

39. Cho SF, Lin L, King L, et al. Monoclonal Antibody: A New Treatment Strategy against Multiple Myeloma. *Antibodies*. 2017;6(4):18. doi: 10.3390/antib6040018.

40. Viola D, Dona A, Caserta E, et al. Daratumumab induces mechanisms of immune activation through CD38+ NK cell targeting. *Leukemia*. 2021;35(1):189-200. doi: 10.1038/s41375-020-0810-4.

41. Abramson HN. Immunotherapy of Multiple Myeloma: Promise and Challenges. *Immunotargets Ther*. 2021;10:343-371. doi: 10.2147/ITT.S306103.

42. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, et al. Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*. 2019;125(14):2364-2382. doi: 10.1002/cncr.32065.

43. Morandi F, Horenstein AL, Costa F, et al. CD38: A Target for Immunotherapeutic Approaches in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018;9:2722. doi: 10.3389/fimmu.2018.02722.

44. Pittari G, Vago L, Festuccia M, et al. Restoring Natural Killer Cell Immunity against Multiple Myeloma in the Era of New Drugs. *Front Immunol*. 2017;8:1444. doi: 10.3389/fimmu.2017.01444.

45. Clemens PL, Yan X, Lokhorst HM, et al. Pharmacokinetics of daratumumab following intravenous infusion in relapsed or refractory multiple myeloma after prior proteasome inhibitor and immunomodulatory drug treatment. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:915-924.

46. Sanchez L, Richter J, Cho HJ, et al. Subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj in newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620720987075. doi: 10.1177/2040620720987075.

47. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos MV, et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica*. 2021;106(6):1725-1732. doi: 10.3324/haematol.2019.243790.

48. Xu XS, Dimopoulos MA, Sonneveld P, et al. Pharmacokinetics and exposure-response analyses of daratumumab in combination therapy regimens for patients with multiple myeloma. *Adv Ther*. 2018;35:1859-72.

49. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-1219.

50. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551-1560.

51. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pre-treated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:37-44.

52. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.

53. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, et al. FDA approval summary: daratumumab for treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2017;22:1347-1353.

54. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.

55. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and

Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.

56. Janssen Biotech. Darzalex (daratumumab) [package insert]. U.S. food and drug administration. Accessed from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf. Accessed at: November 12, 2020.

57. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist*. 2017;22(11):1347-1353. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0229.

58. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1607751.

59. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6.

60. Mateos MV, Spencer A, Pour L, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*. 2020;105(2):468-477. doi: 10.3324/haematol.2019.217448.

61. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.

62. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088-2096. doi: 10.3324/haematol.2018.194282.

63. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):111. doi: 10.1038/s41408-020-00375-2.

64. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood*. 2022;139(6):835-844. doi: 10.1182/blood.

65. Chari A, Suvannasankha K, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-981.

66. Vermeulen J, Carson R, Sonneveld P. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

67. Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

68. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

69. Qureshi A, Rhee JH. Hyponatraemia due to hypothyroidism: a rare side effect from pomalidomide. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e240168. doi: 10.1136/bcr-2020-240168.

70. Dimopoulos MA, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multi-

centre, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2020;396:186-197.

71. LeLeu X, Beksac M, Pour L, et al. Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(2):358-367.

72. LeLeu X, Chari A, Richard S, et al. A combination of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab for treatment of adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma in two dosing regimens: once-weekly and twice-weekly. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(12):1049-1058. doi: 10.1080/17474086.2021.1955343.

73. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65-76. doi:10.1016/S1470-2045(21)00579-9.

74. Quach H, Nooka A, Samoylova O, et al. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *Br J Haematol*. 2021;194(4):784-788. doi: 10.1111/bjh.17541.

75. Richard S, Jagannath S, Cho HJ, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):31-45. doi: 10.1080/17474086.2021.1858790.

76. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022;139(4):492-501. doi: 10.1182/blood.2020010439.

77. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-141. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.

78. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(11):785-798. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.005.

79. Cavo M, Dimopoulos MA, San-Miguel J, et al. Comparative Efficacy of Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) With or Without Daratumumab Versus VMP Alone in the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Propensity Score Matching of ALCYONE and VISTA Phase III Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):480-489. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.018.

80. Parasrampur DA, He J, Zhang L, et al. Comparison of efficacy from two different dosing regimens of bortezomib: an exposure-response analysis. *Br J Haematol*. 2020;189(5):860-868. doi: 10.1111/bjh.16446.

81. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.

82. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378-1390. doi:10.1016/S1470-2045(21)00428-9.

83. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality

of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e874-e883. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30356-2.

84. Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica.* 2021;106(8):2257-2260. doi: 10.3324/haematol.2020.261842.

85. Mohyuddin GR, Mian H. Daratumumab in newly diagnosed MM – incorporating lessons learnt from CASSIOPEIA, MAIA and beyond. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):3-4. doi: 10.1038/s41571-021-00581-2.

86. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dex- amethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-2115.

87. Jain A, Ramasamy K. Evolving Role of Daratumumab: From Backbencher to Frontline Agent. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(9):572-587. doi:10.1016/j.clml.2020.03.010.

88. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582-1596. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6.

89. Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia.* 2022;36(4):1066-1077. doi: 10.1038/s41375-021-01488-8.

90. Faith D, Rifkin R, Costello C, Hájek R. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Annals of hematology.* 2021;100(9):2325-2337.

91. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288.

92. Voorhees PM, Rodriguez C, Reeves B, et al. Daratumumab plus RVD for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. *Blood Adv.* 2021;5(4):1092-1096. doi:10.1182/bloodadvances.2020003642.

93. Nooka AK, Kaufman JL, Rodriguez C, et al. Daratumumab plus lenalidomide/bortezomib/dexamethasone in Black patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma in GRIFFIN. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):63. doi: 10.1038/s41408-022-00653-1.

94. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol.* 2019;185(3):492-502. doi: 10.1111/bjh.15806.

95. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma: final results of the LYRA study. *Leuk Lymphoma.* 2022;1-10. doi: 10.1080/10428194.2022.2076847.

96. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):862-868. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0611.

97. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 13;JCO2101935. doi: 10.1200/JCO.21.01935.

98. NCCN Guidelines Version 4.2022, Multiple Myeloma, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed 1.22.2022.

99. Giri S, Grimshaw A, Bal S. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-

risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1759-1765. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.

100. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):115-120. doi: 10.1186/s13045-020-00948-5.

101. Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R, et al. Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2022 Apr 24;oyac067. doi: 10.1093/oncolo/oyac067.

102. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer J.* 2020 Nov 3;10(11):111. doi: 10.1038/s41408-020-00375-2.

103. Wang Y, Li Y, Chai Y. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(8):3000605211038135. doi: 10.1177/03000605211038135.

104. Landgren O, Weisel K, Rosinol L, et al. Subgroup analysis based on cytogenetic risk in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the CANDOR study. *Br J Haematol.* 2022 May 24. doi: 10.1111/bjh.18233.

105. Rene CG, Achiam MP, Salomo M, et al. Extramedullary relapse in a patient with multiple myeloma: a rare cause of gastrointestinal perforation and massive bleeding. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e243663. doi:10.1136/bcr-2021-243663.

106. Uslu A, Seval GC, Merter M. Pleural Involvement Upon Relapse of Myeloma Responding to Daratumumab Plus Carfilzomib: A Case Presentation and Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(3):e267-e271. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.017.

107. Mohamed M, Alhillan A, Gupta V, Nahum K, et al. Relapsing Cutaneous Multiple Myeloma Responding to Immunotherapy: A Rare Case Report. *J Med Cases.* 2019;10(10):305-308. doi: 10.14740/jmc3382.

108. Gozzetti A, Cerase A, Bocchia M. Daratumumab efficacy in extramedullary orbital myeloma. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3652-3653. doi: 10.1002/ccr3.3458.

109. Moreno DF, Clapés V, Soler JA, et al. Real-World Evidence of Daratumumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients and Efficacy on Soft-Tissue Plasmacytomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Apr 17: S2152-2650(22)00126-4. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.014.

110. Jelinek T, Ševčíková T, Žihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia.* 2022;36(1):288-291.

111. Jelinek T, Maisnar V, Pour L, et al. Adjusted comparison of daratumumab monotherapy versus real-world historical control data from the Czech Republic in heavily pretreated and highly refractory multiple myeloma patients. *Current medical research and opinion.* 2018;34(5):775-783.

112. Harvanová L, Štulajterová V, Guman T, et al. A Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. *Neoplasma.* 2021;68(3):626-630. doi: 10.4149/neo_2021_201113N1223.

113. Vela-Ojeda J, Gómez-Almaguer D, Espinoza-Zamora R, et al. Prescription Patterns of Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: A Multicenter Experience in Mexico. *Arch Med Res.* 2021;52(6):627-634. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.02.008.

114. Pick M, Vainstein V, Goldschmidt N, et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis. *Eur J Haematol.* 2018;100(5):494-501. doi: 10.1111/ejh.13046.

115. Zajec M, Frerichs KA, van Duijn MM, et al. Cerebrospinal Fluid Penetration of Daratumumab in Leptomeningeal Multiple Myeloma. *Hemasphere.* 2020;4(4):e413. doi: 10.1097/

HS9.0000000000000413.

116. Elhassadi E, Murphy M, Hacking D, et al. Durable treatment response of relapsing CNS plasmacytoma using intrathecal chemotherapy, radiotherapy, and Daratumumab. *Clin Case Rep.* 2018;6(4):723-728. doi: 10.1002/ccr3.1451.

117. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;1(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.

118. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: A multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid.* 2020;27(3):163-167.

119. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase II of daratumumab in previously treated systemic light chain amyloidosis (AL) patients. *Blood.* 2020;135:1531.

120. Sanchirawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood.* 2020;135(18):1541-1547. doi: 10.1182/blood.2019004436.

121. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71-80. doi:10.1182/blood.2019004460.

122. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.

123. Sanchirawala V, Palladini G, Minnema MC, et al. Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. *Am J Hematol.* 2022;97(6):719-730. doi: 10.1002/ajh.26536.

124. Kaufman GP, Cerchione C. Beyond Andromeda: Improving Therapy for Light Chain Amyloidosis. *Front Oncol.* 2021;10:624573. doi: 10.3389/fonc.2020.624573.

125. Theodorakakou F, Dimopoulos MA, Kastiris E. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211058334. doi: 10.1177/20406207211058334.

126. Janssen Biotech Darzalex+ Faspro (daratumumab and hyaluronidase- fihj)[package insert]. U.S. food and drug administration. Accessed from: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+ Faspro-pi.pdf>. 2022; 20 January.

127. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood.* 2020;135(18):1517-1530. doi: 10.1182/blood.2019003633.

128. Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am J Hematol.* 2020;95(8):900-905. doi: 10.1002/ajh.25828.

129. Sammartano V, Antonoli E, Buda G, et al. Daratumumab in AL Amyloidosis: A Real-Life Experience of the “RTM” (Regional Tuscany Myeloma Network). *J Pers Med.* 2022 Mar 17;12(3):484. doi: 10.3390/jpm12030484. PMID: 35330483; PMCID: PMC8952680.

130. Mar E, Taylor K, Mollee P. Response of factor X deficiency to daratumumab in the treatment of AL amyloidosis: a novel finding. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e240631.

131. Chaulagain CP, Herlitz LC, Fu J, et al. How We Manage Systemic Immunoglobulin Heavy Chain Amyloidosis (AH Amyloidosis) and Immunoglobulin Heavy-and-Light-Chain Amyloidosis (AL Amyloidosis). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):e826-e831. doi: 10.1016/j.clml.2020.06.017.

132. Shimamura Y, Ogawa Y, Takizawa H, et al. Light Chain Deposition Disease Diagnosed Using Computed Tomography-Guided Kidney Biopsy. *Cureus.* 2021;13(5):e15102. doi: 10.7759/cureus.15102.

133. Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.*

2021;28(4):259-266. doi: 10.1080/13506129.2021.1971192.

134. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv.* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.

135. Molina-Andújar A, Tovar N, Cuadrado E, et al. Kidney Transplantation in Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 6 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):755-759. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.337.

136. Tsuchida T, Suzuki T, Terao T, et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):40. doi: 10.1186/s12882-021-02246-9.

137. Wiklik-Dziadek M, Jaworek-Troć J, Jurczyszyn A. Amyloidosis, extramedullary plasmacytoma, and light chain deposition disease: impressive results of daratumumab therapy. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):297-298. doi:10.20452/pamw.15806.

138. Almaani S, Parikh SV, Satoskar AA, et al. Daratumumab in Patients With Bortezomib-Refractory Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2203-2206. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.008.

139. Coltoff A, Bomback A, Shirazian S, et al. Treatment of Monoclonal Gammopathy-associated C3 Glomerulopathy With Daratumumab-based Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 21(8):e674-e677. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.011.

140. Torrealba J, Gattineni J, Hendricks AR. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin G Lambda Deposits: Report of the First Pediatric Case. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018;8(1):70-75. doi: 10.1159/000488641.

141. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1163-1173. doi: 10.1681/ASN.2020101541.

142. Contejean A, Larousserie F, Bouscary D, et al. A clonal mass revealing a disseminated crystal storing histiocytosis secondary to indolent multiple myeloma: a case report with literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):239. doi: 10.1186/s12876-020-01364-2.

143. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.

144. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol.* 2021;193(1):113-118. doi: 10.1111/bjh.17052.

145. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci.* 2021;42(11):4489-4501. doi: 10.1007/s10072-021-05583-7.

146. Tiew HW, Sampath VS, Gallardo CA, et al. Single-agent daratumumab for refractory POEMS syndrome. *Am J Hematol.* 2022;97(6):E189-E191. doi: 10.1002/ajh.26517.

147. Leung B, Nelson T, Willenberg R, et al. Failure of Daratumumab Therapy for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, Skin Changes Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2021;23(1):56-58. doi: 10.1097/CND.0000000000000370.

148. Gavriatopoulou M, Ntanasios-Stathopoulos I, et al. Upfront Daratumumab With Lenalidomide and Dexamethasone for POEMS Syndrome. *Hemasphere.* 2020;4(3):e381. doi: 10.1097/H59.0000000000000381.

149. Khan M, Stone K, van Rhee F. Daratumumab for POEMS Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):542-544. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.001.

150. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB, Serin I. First-line Usage of Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Combination in a Case of Castleman Disease Variant of Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome (CD-POEMS). *Hemasphere.* 2022;6(7):e728. doi: 10.1097/H59.0000000000000728.

151. Mathew Thomas V, Gilreath JA, et al. Daratumumab as

a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Haemophilia.* 2021;27(4):e563-e566. doi: 10.1111/hae.14323.

152. Nicol C, Raj L, Guillerm G, et al. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoproliferative disorders: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;8(5):900-904. doi: 10.1002/ccr3.2770.

153. Jeryczynski G, Agis H, Eichinger-Hasenauer S, et al. Successful treatment of acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: Breaking a dangerous bond. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(11-12):478-482. doi: 10.1007/s00508-022-02012-3.

154. Pinchover LB, Alsharif R, Bernal T. Acquired haemophilia a secondary to multiple myeloma: management of a patient with a mechanical mitral valve. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e230798. doi: 10.1136/bcr-2019-230798.

155. Krečak I, Ruščić I, Zlatović JJ, et al. Paraneoplastic aortitis in a patient with relapsed multiple myeloma successfully treated with daratumumab, bortezomib and dexamethasone. *Ann Hematol.* 2021;100(6):1623-1624. doi: 10.1007/s00277-020-04369-9.

156. Jian Xu, Wenqi Liu, Fengjuan Fan, et al. TEMPI Syndrome: Update on Clinical Features, Management, and Pathogenesis Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:886961. doi: 10.3389/fendo.2022.886961

157. Zhang X, Fang M. TEMPI Syndrome: Erythrocytosis in Plasma Cell Dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(11):724-730. doi: 10.1016/j.clml.2018.07.284.

158. Sykes DB, Schroyens W. Complete Responses in the TEMPI Syndrome after Treatment with Daratumumab. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2240-2242. doi: 10.1056/NEJMc1804415.

159. Lor M, Cheng M, Liang B, et al. Cheng CE. TEMPI Syndrome With Progressive Telangiectasias Associated With Pulmonary Deterioration. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1379-1380. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2668.

160. Frerichs KA, Verkleij CPM, Bosman PWC, et al. CD38-targeted therapy with daratumumab reduces autoantibody levels in multiple myeloma patients. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100022. doi:10.1016/j.jtauto.2019.100022.

161. Rieger MJ, Stolz SM, Ludwig S, et al. Daratumumab in rituximab-refractory autoimmune hemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2021;194(5):931-934. doi: 10.1111/bjh.17655.

162. Ofra Y. Daratumumab: new indications revolving around "off-targets". *Haematologica.* 2021;106(12):3032-3033. doi: 10.3324/haematol.2021.279487.

163. Jain A, Gupta DK. Daratumumab for refractory warm autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2021;100(5):1351-1353. doi: 10.1007/s00277-020-04063-w.

164. Khandelwal P, Teusink-Cross A, et al. Daratumumab for the management of autoimmune cytopenias in children and young adults: a case series. *Br J Haematol.* 2021;194(5):e84-e89. doi: 10.1111/bjh.17565.

165. Cooling L, Hagan S. Daratumumab in combination with standard treatment for autoimmune hemolytic anemia in a pediatric patient. *Transfusion.* 2019;59(12):3801-3802. doi: 10.1111/trf.15539.

166. Migdady Y, Edirwickrema A, Jackson RP, et al. Successful treatment of thrombocytopenia with daratumumab after allogeneic transplant: a case report and literature review. *Blood Adv.* 2020;4(5):815-818. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001215.

167. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):993-997. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005124.

168. Gangat N, Bleeker J, Lynch D, et al. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. *Haematologica.* 2022 Jun 9. doi: 10.3324/haematol.2022.281398.

169. Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Front Immunol.* 2021;12:649441. doi: 10.3389/fimmu.2021.649441.

170. Tomkins O, Berentsen S, Arulogun S, et al. Daratumum-

ab for disabling cold agglutinin disease refractory to B-cell directed therapy. *Am J Hematol.* 2020; Jul 11. doi: 10.1002/ajh.25932.

171. Asawapanumas T, Chanswangphuwana C, Watanaboonongcharoen P, et al. Daratumumab as a Frontline Immunosuppression for Pure Red Cell Aplasia after Major ABO-mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Leuk Res Rep.* 2022;17:100314. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100314.

172. Bathini S, Holtzman NG, Koka R, et al. Refractory post-allogeneic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. *Am J Hematol.* 2019;94(8):E216-E219. doi: 10.1002/ajh.25515.

173. Gangat N, Bleeker J, Lynch D, et al. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. *Haematologica.* 2022. doi: 10.3324/haematol.2022.281398.

174. Henig I, Yehudai-Ofir D, Zohar Y, et al. Pure Red Cell Aplasia following ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Resolution with Daratumumab Treatment. *Acta Haematol.* 2021;144(6):683-687. doi: 10.1159/000515257.

175. Jeyaraman P, Borah P, Rajput P, et al. Daratumumab for pure red cell aplasia post ABO incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant for aplastic anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;88:102464. doi: 10.1016/j.bcmd.2020.102464.

176. Martino R, García-Cadenas I, Esquirol A. Daratumumab may be the most effective treatment for post-engraftment pure red cell aplasia due to persistent anti-donor isohemagglutinins after major ABO-mismatched allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2):282-285. doi: 10.1038/s41409-021-01507-7.

177. Rautenberg C, Kaivers J, Germing U, et al. Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1191-1193. doi: 10.1038/s41409-019-0664-4.

178. Salas MQ, Alahmari A, Lipton JH. Successful treatment of refractory red cell aplasia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with daratumumab. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):145-147. doi: 10.1111/iejh.13343.

179. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(19):2550-2553. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020883.

180. Cole S, Walsh A, Yin X, et al. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):85. doi: 10.1186/s13075-018-1578-z.

181. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325. PMID: 32937047.

182. Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:39-54. doi:10.2147/TCRM.S252592.

183. Humbel M, Bellanger F, Fluder N, et al. Restoration of NK Cell Cytotoxic Function With Elopuzumab and Daratumumab Promotes Elimination of Circulating Plasma Cells in Patients With SLE. *Front Immunol.* 2021;12:645478. doi: 10.3389/fimmu.2021.645478.

184. Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1847-1854. doi: 10.1111/ene.15266.

185. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *J Neurol.* 2020;267(2):317-323. doi: 10.1007/s00415-019-09585-6.

186. Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2022;1-9. doi: 10.1007/s13311-021-01178-4.

187. Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, et al. Daratumumab in a Patient With Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:602102. doi: 10.3389/fneur.2020.602102.

188. Dossier C, Prim B, Moreau C, et al. A global antiB cell

- strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1175-1182. doi: 10.1007/s00467-020-04811-0.
189. Majeranowski A, Okrój M. Regarding: A global anti-B cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1651-1652. doi: 10.1007/s00467-021-04981-5.
190. Benoit SW, Khandelwal P, Grimley MS. A case of treatment-resistant membranous nephropathy associated with graft versus host disease successfully treated with daratumumab. *Pediatr Transplant.* 2022;26(4):e14263. doi: 10.1111/petr.14263.
191. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft rejection. *Transplantation.* 2021;105(2):451-457. doi: 10.1097/TP.0000000000003247.
192. Ejaz K, Roback JD, Stowell SR, et al. Sullivan HC. Daratumumab: Beyond Multiple Myeloma. *Transfus Med Rev.* 2021;35(3):36-43. doi: 10.1016/j.tmr.2021.06.002.
193. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.
194. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(1):8. doi: 10.1007/s11912-019-0754-x.
195. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res.* 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
196. Žárská M, Vrabel D, Bezdekova R, et al. Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Disease. *Klin Onkol.* 2019;32(1):40-46.
197. Parrondo RD, Moustafa MA, Reeder C, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(5):355-360. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.002.
198. Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. *Am J Hematol.* 2020;95(2):E34-E35. doi: 10.1002/ajh.25676.
199. Yang CL, Jiang NG, Zhang L, et al. Relapsed/refractory multiple myeloma-transformed plasma-cell leukemia successfully treated with daratumumab followed by autologous stem cell transplantation. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:2040620721989578. doi: 10.1177/2040620721989578.
200. Ueno T, Sugio Y, Ohta T, et al. Successful upfront cord blood transplantation for plasma cell leukemia in the first complete response after daratumumab therapy. *Int J Hematol.* 2021;113(6):941-944. doi: 10.1007/s12185-021-03082-1.
201. Glavey SV, Flanagan L, Bleach R, et al. Secondary plasma cell leukaemia treated with single agent venetoclax. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e242-e245. doi: 10.1111/bjh.16858.
202. Dittus C, Miller JA, Wehbie R, et al. Daratumumab with ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment of relapsed plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol.* 2022. doi: 10.1111/bjh.18228.
203. Roché P, Venton G, Berda-Haddad Y, et al. Could daratumumab induce the maturation of plasmablasts in Plasmablastic lymphoma? Potential therapeutic applications. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):589-592. doi: 10.1111/ejh.13584. Epub 2021; PMID: 33469987.
204. Kathrotiya M, Radhakrishnan VS, Bhavé SJ, et al. Relapsed plasmablastic lymphoma in a HIV-negative patient: Pushing the envelope. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):873-877. doi: 10.1002/ccr3.3673.
205. Ramadas P, Williams M, Duggan DB. Plasmablastic Lymphoma or Plasmablastic Myeloma: A Case of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Case Rep Hematol.* 2021;4354941.
206. Iversen KF, Holdgaard PC, Preiss B, et al. Daratumumab for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. A single-case report. *Haematologica.* 2019;104(9):e432-e433. doi: 10.3324/haematol.2018.214635.
207. Paulus A, Manna A, Akhtar S, et al. Targeting CD38 with daratumumab is lethal to Waldenström macroglobulinaemia cells. *Br J Haematol.* 2018;183(2):196-211. doi: 10.1111/bjh.15515.
208. Castillo JJ, Libby EN, Ansell SM, et al. Multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with previously treated Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv.* 2020;4(20):5089-5092. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003087.
209. Vidal-Crespo A, Matas-Céspedes A, Rodríguez V, et al. Daratumumab displays in vitro and in vivo anti-tumor activity in models of B-cell non-Hodgkin lymphoma and improves responses to standard chemo-immunotherapy regimens. *Haematologica.* 2020;105(4):1032-1041. doi: 10.3324/haematol.2018.211904.
210. Mustafa N, Nee AHF, Chooi JY, et al. Determinants of response to daratumumab in Epstein-Barr virus-positive natural killer and T-cell lymphoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(7):e002123. doi: 10.1136/jitc-2020-002123.
211. Vočková P, Svatoň M, Pokorná E, et al. Anti-CD38 Therapy with Daratumumab for Relapsed/Refractory CD20-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Folia biologica.* 2020;66(1):17-23.
212. Salles G, Gopal AK, Minnema MC, et al. Phase 2 Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(5):275-284. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.013.
213. Panaampon J, Kariya R, Okada S. Efficacy and mechanism of the anti-CD38 monoclonal antibody Daratumumab against primary effusion lymphoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(5):1017-1031. doi: 10.1007/s00262-021-03054-8.
214. Shah NN, Singavi AK, Harrington A. Daratumumab in Primary Effusion Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;379(7):689-690. doi: 10.1056/NEJMc1806295.
215. Huang H, Zhu J, Yao M, et al. Daratumumab monotherapy for patients with relapsed or refractory natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: an open-label, single-arm, multicenter, phase 2 study. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):25-30. doi: 10.1186/s13045-020-01020-y.
216. Aeppli S, Driessen C, Graf L, Hitz F. Systemic treatment of a patient with relapsed and refractory extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL) and meningeosis leukemica with daratumumab. *Hematol Oncol.* 2018;36(4):713-714. doi: 10.1002/hon.2533.
217. Písačka M, Králová M. Daratumumab – terapeutická monoklonální protilátka jako zdroj komplikací při imunohematologických vyšetřeních. *Transfuzie a hematologie dnes.* 2016;22(Suppl. 2): p. 29.
218. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion.* 2015;55:1545-1554.
219. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion.* 2015;55:1555-1562.
220. Sullivan HC, Gerner-Smidt C, Nooka AK, et al. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood.* 2017;129:3033-3037.
221. Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs.* 2016;76:853-867.
222. McCudden C, Axel A, Slaets D, et al. Assessing clinical response in multiple myeloma (MM) patients treated with monoclonal antibodies (mAbs): Validation of a daratumumab IFE reflex assay (DIRA) to distinguish malignant M-protein from therapeutic antibody. *J Clin Oncol.* 2015;33:8590-8594.
223. Immunofixation, Daratumumab-Specific, Serum. 2020. Available from: <https://www.labcorp.com/tests/123218/immunofixation-daratumumab-specific-serum>.
224. Mills JR, Kohlhagen MC, Willich MAV, et al. A universal solution for eliminating false positives in myeloma due to therapeutic monoclonal antibody interference. *Blood* 2018;132:670-672.
225. Vakili H, Koorse Germans S, et al. Complete Depletion of Daratumumab Interference in Serum Samples from Plasma Cell Myeloma Patients Improves the Detection of Endogenous M-Proteins in a Preliminary Study. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):219. doi: 10.3390/diagnostics10040219.
226. Geirnaert M, Howarth J, Martin K, et al. A multicenter review of infusion-related reactions to daratumumab for relapsed multiple myeloma in the real world setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):907-910. doi: 10.1177/1078155220967738.
227. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019;134:668-677.
228. Nooka AK, Gleason C, Sargeant MO, et al. Managing Infusion Reactions to New Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Daratumumab and Elotuzumab. *J Oncol Pract.* 2018;14(7):414-422. doi: 10.1200/JOP.18.00143.
229. Moore DC, Arnall JR, Thompson DL, et al. Evaluation of Montelukast for the Prevention of Infusion-related Reactions With Daratumumab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(10):e777-e781. doi: 10.1016/j.clml.2020.05.024.
230. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in relapsed or relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e370-e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3.
231. Chari A, Rodríguez-Otero P, Maisnar V. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *British journal of haematology.* 2021;192(5):869-878.
232. Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2019;185(1):187-189. <https://doi.org/10.1111/bjh.15433>.
233. Burns EA, Ensor JE, Anand K, et al. Opportunistic Infections in Patients Receiving Daratumumab Regimens for Multiple Myeloma (MM) Blood. 2021;138(Supplement 1):4740. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152068>.
234. Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211927. doi: 10.1371/journal.pone.0211927.
235. Lee SK, Sung PS, Park SS, et al. Reactivation of Resolved Hepatitis B After Daratumumab for Multiple Myeloma. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):e1372-e1375. doi: 10.1093/cid/ciab302.
236. Frerichs KA, Bosman PWC, Nijhof IS, et al. Cytomegalovirus Reactivation in a Patient With Extensively Pretreated Multiple Myeloma During Daratumumab Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):e9-e11. doi: 10.1016/j.clml.2018.10.002.
237. Verpoorte-Botden IGP, Minnema MC, et al. EBV-related lymphoma after long-term daratumumab treatment: a case report. *Blood Cancer J.* 2020;10(11):113. doi: 10.1038/s41408-020-00379-y.
238. Reddy K, Htut M, Krishnan A, et al. Aseptic Meningitis as a Complication of Daratumumab Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(8):e333-e335. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.018.
239. Nakamura F, Nasu R. Prolonged severe neutropenia after the first daratumumab administration for multiple myeloma with baseline neutropenia. *Ann Hematol.* 2019;98(9):2231-2232. doi: 10.1007/s00277-019-03711-0.
240. Girmenia C, Cavo M, Corso A, et al. Management of infectious risk of daratumumab therapy in multiple myeloma: A consensus-based position paper from an ad hoc Italian expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;172:103623. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103623.
241. Braga BP, Prieto-González S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc).* 2019;152(12):502-507. doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.010.
242. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines

for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Interní Med J.* 2014;44(12b):1350-1363. doi: 10.1111/imj.12599.

243. Fei N, Shah N, Cumpston A, et al. Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster. Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int.* 2019;1(2):101-104. doi: 10.2991/chi.d.190329.001.

244. Wada-Shimosato Y, Tanoshima R, Hiratoko K, et al. Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(3):e13061. doi: 10.1111/tid.13061.

245. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 2):S83-S94. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.022.

246. Khan S, Vaisman A, Hota SS, Bennett S, Trudel S, Reece D, Tiedemann RE. *Listeria* Susceptibility in Patients With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab-Based Therapy. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):293-294. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5098.

247. Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, et al. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2019;98(8):1999-2001. doi: 10.1007/s00277-019-03645-7.

248. Terpos E, Engelhardt M, Cook G, et al. Management

of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* 2020;34(8):2000-2011. doi: 10.1038/s41375-020-0876-z.

249. Kuzume A, Tabata R, Terao T, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with multiple myeloma and severe renal failure. *Br J Haematol.* 2021;193(4):e33-e36. doi: 10.1111/bjh.17412.

250. Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, et al. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma. *Haematologica.* 2018;103(6):e277-e278. doi:10.3324/haematol.2018.191122.

251. Jeyaraman P, Bhasin A, Dayal N, et al. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma. *Blood Res.* 2020;55(1):65-67. doi: 10.5045/br.2020.55.1.65.

252. Saengsirinavin AO, Wutthayakorn W, Chansangpet S, et al. Acute bilateral angle closure induced by monoclonal antibody (Daratumumab) infusion. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;22:101079. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101079.

253. Nadeau Nguyen M, Chambers W, Dores GM, et al. Association of Daratumumab Use With Ocular Events in a Case Series of US Adults. *JAMA Oncol.* e221634. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1634.

254. Cho J, Siegel N, Subramanian ML, et al. Rapidly progressive neovascular glaucoma from cytomegalovirus retinitis in non-human immunodeficiency virus patient. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(1):62-64. doi: 10.1097/ICB.0000000000000734.

255. Minařík J, Novák J, Flodr P, et al. CD38-negative relapse in multiple myeloma after daratumumab-based chemotherapy. *European journal of haematology.* 2017;99(2):186-189.

256. Nijhof IS, Casneuf T, Van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood, Am J Hematol.* 2016;128:959-970.

257. Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, et al. Mechanisms of resistance to anti-CD38 daratumumab in multiple myeloma. *Cells.* 2020;9(1):167-170.

258. Wang Y, Zhang Y, Hughes T, et al. Fratricide of NK cells in daratumumab therapy for multiple myeloma overcome by ex vivo-expanded autologous NK cells. *Clin Cancer Res.* 2018;24:4006-4017.

259. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell.* 2010;142:699-713.

260. Rendtew Danielsen JM, Knudsen LM, Dahl IM, et al. Dysregulation of CD47 and the ligands thrombospondin 1 and 2 in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138:756-760.

261. Syed YY. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs.* 2019;79(4):447-454. doi: 10.1007/s40265-019-01080-6.

262. Bapatla A, Kaul A, Dhalla PS, et al. Role of Daratumumab in Combination With Standard Therapies in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Cureus.* 2021;13(6):e15440. doi: 10.7759/cureus.15440.

263. Lamb YN. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs.* 2020;80(14):1455-1464. doi: 10.1007/s40265-020-01385-x.