

# Biologická léčba u systémových amyloidóz

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Nemocných se systémovými formami amyloidóz v posledních letech přibývá, což je dáno jednak lepší diagnostikou onemocnění, jednak také stárnutím populace (některé formy amyloidóz se vyskytují především ve starším věku). V tomto přehledovém článku se zaměříme na jejich léčbu zejména novějšími a biologickými léky.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** AA amyloidóza - AL amyloidóza - ATTR amyloidóza - daratumumab - tafamidis - tocilizumab - venetoclax

## Léčba AL amyloidózy

Systémová amyloidóza způsobená ukládáním lehkých řetězců (AL amyloidóza) kappa či lambda je nejčastějším typem ze všech systémových amyloidóz. Výskyt AL amyloidózy se zvyšuje s věkem, kdy u starších jedinců detekujeme zvýšený výskyt monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) i mnohočetného myelomu (MM) a produkované lehké řetězce (LC) mají větší amyloidogenní potenciál. Onemocnění se vyznačuje pozvolnou monoklonální proliferací plazmocytů v kostní dřeni provázenou tkáňovou depozicí bílkovinného nerozpustného fibrilárního materiálu, tj. amyloidu, jehož prekursorem jsou právě LC. Častěji se ve tkáních deponuje LC lambda (tříkrát častěji) nežli kappa, nezřídka tvoří fibrilární precursor jen jejich fragmenty. Tyto cirkulující prekursorů můžeme prokázat v séru a/nebo v moči postižených jedinců. Vysoká tkáňová toxicita amyloidogenních LC vede zejména v případě poškození srdce či ledvin k významnému zvýšení morbidity a mortality nemocných.<sup>1</sup> Základem léčby je dosažení co nejlepší hematologické odpovědi (kompletní odpovědi [CR] či velmi dobré parciální odpovědi [VGPR]), ideálně eliminace klonu plazmatických buněk s vymizením produkce LC; jedině tak lze zajistit i následnou orgánovou odpověď a případnou regresi či vymizení amyloidových depozit. Léčba musí být včasná a často i dlouhodobá, jelikož riziko rekurence není malé. Kromě zajištění eliminace klonu se ale v současnosti otevírá i možnost rychlejšího odbourávání již vzniklých amyloidových depozit pomocí nových molekul, které interagují s amyloidovými fibrilami. Kombinace obou těchto léčebných strategií může snížit vysokou mortalitu nemoc-

ných se závažnějším orgánovým poškozením, a to zejména v průběhu prvních 12 měsíců léčby.

**Zlatým standardem** léčby až do roku 2020 byly dvoj- či trojkombinace léků založené na proteazomových inhibitech (PI) spolu s alkylačním cytostatikem a/nebo kortikoidy. K těm nejčastěji používaným léčebným režimům patřily kombinace: cyklofosfamid-bortezomib-dexametazon (CyBorD), bortezomib-melfalan-dexametazon (BMDex), bortezomib-thalidomid-dexametazon (BTD), ve druhé linii pak karfilzomib-dexametazon či ixazomib-dexametazon. U relabujících forem onemocnění se většinou volily režimy obsahující imunomodulační látky, jako například lenalidomid či pomalidomid v kombinaci s dexametazonem (s cyklofosfamidem nebo bez něj).<sup>2,3</sup>

V roce 2021 byla publikována velká randomizovaná studie s daratumumabem, která ukázala významný potenciál této biologické léčby.<sup>4</sup> Čtyřkombinace daratumumab + cyklofosfamid-bortezomib-dexametazon (Dara + CyBorD) je také první a jedinou léčebnou kombinací, která byla americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Agency, FDA) v roce 2021 schválena jako první linie terapie u nemocných s AL amyloidózou.

## Daratumumab

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu IgG<sub>1k</sub> proti antigenu CD38, který je univerzálně exprimován na plazmablastech a plazmocitech. Výše zmíněná studie s daratumumabem byla nazvána ANDROMEDA a stala se milníkem v terapii nemocných s nově zjištěnou AL amyloidózou; jednalo se o randomizovanou klinickou studii

fáze 3, která porovnávala subkutánní daratumumab spolu s CyBorD proti CyBorD. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou AL amyloidózou stadia I–IIIa, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1. U nemocných ve zkušebním rameni bylo indikováno podání šesti cyklů Dara + CyBorD s následnou monoterapií daratumumabem do doby progrese, intolerance či celkové délky 24 měsíců; nemocní v rameni s CyBorD dostali celkem šest cyklů této léčby. Celkem bylo zařazeno 388 pacientů s mediánem sledování 11,4 měsíce. Celková léčebná odpověď byla 91,8 % v rameni s Dara + CyBorD oproti 76,7 % v rameni kontrolním, přičemž míra VGPR/CR byla 78,5 % vs. 49,2 % (četnost samotné CR činila 53,3 % vs. 18,1 %). Srdeční a renální odpověď byla registrována u 41,5 % vs. 22,2 %, resp. 53 % vs. 23,9 %. Nemocní v rameni s Dara + CyBorD měli nižší riziko fatálního selhání orgánů, hematologické progrese či úmrtí (poměr rizik [HR] 0,58; 95% CI 0,36–0,93;  $p = 0,02$ ). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 a 4 ve zkušebním rameni byly lymfopenie (13 %), pneumonie (7,8 %), srdeční selhání (6,2 %) a průjem (5,7 %).<sup>4,5</sup> Na podkladě výsledků této studie je režim Dara + CyBorD indikován jako terapie první linie pro nemocné s nově diagnostikovanou AL amyloidózou. V případě nemocných s relabující/refrakterní AL amyloidózou byla rovněž publikována řada prací dokazujících efekt daratumumabu v monoterapii či kombinační léčbě.<sup>6–9</sup>

### Isatuximab

Isatuximab je chimérická IgG<sub>1</sub> monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou váže stejně jako daratumumab na antigen CD38, ale na jiný epitop, takže vazebné místo není stejné. Data z klinické studie fáze II, publikovaná zatím jenom jako abstrakt, ukazují na jeho slibný efekt u již předléčených nemocných. Aktuálně běží studie s isatuximabem u vysoce rizikových dosud neléčených nemocných s AL amyloidózou.<sup>10</sup>

### Elotuzumab

Elotuzumab je humanizovaná protilátka typu IgG<sub>1k</sub> cílená proti SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule family member F7), který je exprimován nejen na plazmocytech, ale také na některých lymfocytech (NK buňky, NK-T nebo CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty). Elotuzumab prokázal účinnost v léčbě MM, proto se logicky zvažuje i jeho potenciál v léčbě AL amyloidózy. Tento přípravek ale nevykazuje klinický efekt v monoterapii, podává se v kombinaci s imunomodulačními přípravky (lenalidomid, pomalidomid), jejichž efekt zvyšuje. Data o jeho účinku u AL amyloidózy pocházejí jen z kazuistických sdělení.<sup>16</sup> Nyní probíhá klinická studie fáze II s elotuzumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem jako druhá linie léčby u nemocných s AL amyloidózou.

### Další molekuly v klinických studiích či ve vývoji

**Venetoclax** je perorální inhibitor BCL-2 indukující apoptózu nádorových buněk a je užíván v léčbě nemocných

s chronickou lymfocytární leukemií a non-Hodgkinovými lymfomy. Je známo, že až 50 % nemocných s AL amyloidózou je nositeli t(11;14), a současně máme důkazy pro to, že tito nemocní hůře reagují na léčbu bortezomibem. Proto je venetoclax využíván v léčbě nemocných s AL amyloidózou s přítomnou t(11;14). Sidiqi a spol. hodnotili efekt venetoclaxu v monoterapii či kombinaci s dexametazonem a ev. bortezomibem u 11 nemocných s relabující/refrakterní amyloidózou. U osmi nemocných bylo možno hodnotit efekt terapie, přičemž čtyři nemocní dosáhli CR, tři nemocní VGPR a jeden nemocný na terapii neodpověděl. Míra léčebné odpovědi byla tedy 88 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byly dyspepsie.<sup>11</sup> V další, větší retrospektivní studii bylo hodnoceno 43 nemocných s refrakterní/relabující AL amyloidózou léčených režimy s venetoclaxem. V souboru bylo 31 nemocných nositeli t(11;14), u 11 naopak translokace prokázána nebyla. Pacienti s t(11;14) měli vyšší míru celkové léčebné odpovědi (81 % vs. 40 %) i vyšší míru odpovědi VGPR/CR (78 % vs. 30 %). Mediánu přežití nebylo u pacientů s t(11;14) dosaženo oproti mediánu 6,7 měsíce ve druhé skupině. Organová léčebná odpověď byla zaznamenána v 38 %, zejména u nemocných s t(11;14). Nežádoucí účinky léčby stupně 3 a vyššího byly zaznamenány u 19 % pacientů, přičemž u 7 % pacientů se jednalo o infekční komplikace.<sup>12</sup> Efekt venetoclaxu u nemocných s relapsem AL amyloidózy a t(11;14) byl potvrzen i jinými pracemi.

Mezi další slibné molekuly patří i humanizovaná myší monoklonální protilátka typu 2A4 (původně označovaná jako NEOD001, nyní **birtamimab**), která se cíleně váže na kryptický epitop amyloidových AL fibril, který se odhaluje u špatně prostorově uspořádaných či agregovaných volných lehkých řetězců (FLC). Po vazbě s birtamimabem jsou jak solubilní, tak nesolubilní agregáty FLC následně odstraňovány fagocytózou. Iniciální studie fáze I/II zahrnující 69 nemocných s relapsem AL amyloidózy hovořila o organové odpovědi u 60 % nemocných.<sup>13</sup> Nicméně studie fáze III s názvem VITAL srovnávající efekt birtamimabu vs. placebo spolu se standardní léčbou byla na jaře roku 2018 zastavena pro neúčinnost. Následně proběhla *post hoc* analýza dat ze studie a ukázalo se, že z léčby profitovali jedinci s klasifikací Mayo Clinic IV (tedy pacienti velmi riziková s dominantně srdečním postižením)<sup>14</sup> a právě na ně se zaměřuje i nová, aktuálně probíhající studie.

Další zkoušenou protilátkou je **CAEL-101**, chimérická protilátka IgG<sub>1</sub> reagující s chybně prostorově uspořádanými AL fibrilami, kdy po vazbě CAEL-101 na fibrilu dojde k usnadnění opsonizace a proteolýzy vzniklé fibrily. Iniciální studie fáze Ia/b zahrnovala 27 nemocných s perzistujícím organovým postižením a léčebné schéma obsahovalo čtyři aplikace protilátky v týdenních intervalech. Organová léčebná odpověď byla zaznamenána u 63 % nemocných, zejména u těch se srdečním postižením.<sup>15</sup> Studie fáze II hodnotící bezpečnost a toleranci CAEL-101 byla v kombinaci s režimem CyBorD u 13 nemocných s posti-

žením srdce a ledvin. Studie prokázala dobrou toleranci terapie, u hodnotitelné kohorty nemocných i orgánovou léčebnou odpověď. Nábor do nové studie fáze III v současné době probíhá.

### Léčba AA amyloidózy

Základem léčby AA amyloidózy je vždy léčba vyvolávajícího onemocnění. Klasické choroby vedoucí v minulosti k rozvoji AA amyloidózy, jako jsou revmatoidní artritida (RA), ankylozující spondyloartritida (AS) či nespecifické střevní záněty (IBD), jsou dnes dobře léčeny biologickou léčbou, a tak lze konstatovat, že v rozvinutých zemích (včetně ČR) amyloidóz z těchto příčin ubývá. Přibývá ale „netradičních“ příčin, mezi které patří např. dna, autoinflamatorní syndromy, vaskulitidy nebo chronické nehojící se defekty (včetně syndromu diabetické nohy či dekubitů). Jednou z těchto netradičních příčin může být i monstrózní obezita, která je většinou doprovázena inflamací s mírným zvýšením hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) a amyloidu A v séru (SAA). V poslední době se také zvyšuje počet nemocných trpících AA amyloidózou, u nichž nejsme schopni identifikovat primární onemocnění, a kde je tedy velmi obtížné primární příčinu odstranit či léčit. Jako zcela nová příčina AA amyloidózy byla v nedávné době odhalena mutace v promotoru genu pro SAA1, která je spojena s rozvojem autozomálně dominantně dědičné AA amyloidózy manifestující se především postižením ledvin.<sup>16</sup>

### Základní léčba

Mezi tradiční léky používané v léčbě AA amyloidózy patří antirevmatické léky modifikující chorobu (DMARD), které můžeme rozdělit na nebiologické a biologické, a dále ostatní léky, jež nespecificky potlačují inflamaci. Mezi ně řadíme např. glukokortikoidy či alkylační cytostatika jako cyklofosfamid nebo chlorambucil. Tyto léky je ale potřeba podávat dlouhodobě, což může vést k celé řadě nežádoucích, dobře známých účinků, z nichž za nejzávažnější lze považovat sekundární malignity. Navíc fungují pouze na omezený okruh vyvolávajících onemocnění. Poněkud stranou stojí kolchicin, alkaloid s antiinflamatorním efektem, který stabilizuje intracelulární mikrotubuly a tlumí aktivitu inflamazomu.<sup>17</sup> Je základním kamenem léčby familiární středomořské horečky (FMF), kde snižuje frekvenci atak a současně tlumí produkci SAA. Účinný ale může být i u některých dalších forem AA amyloidózy, zejména neznámého původu. Minimální doporučená dávka je 1 µg/den. Vyšší dávky jsou obvykle spojeny s gastrointestinální intolerancí a průjmy.

Do skupiny nebiologických DMARD můžeme zařadit především antimetabolit metotrexát (MTX), sulfasalazin, leflunomid či hydroxychlorochin. MTX spolu s kortikoidy je základem léčby RA, kde se postupně titruje dávka do maximálně tolerovatelné a dostačující ke kontrole klinického stavu. Lék je většinou velmi dobře tolerován; nežádoucí účinky, jako jsou útlum kostní dřeně, zvýšené

hodnoty jaterních testů a plicní toxicita, je nicméně potřeba pečlivě monitorovat.<sup>18</sup>

### Biologická léčba

#### Inhibitory interleukinu 1 (IL-1)

Z přípravků blokujících IL-1 se v současné klinické praxi používají tři: anakinra, canakinumab a rilonacept, který je registrován jen ve Spojených státech amerických.

**Anakinra** je rekombinantní neglykosylovaný analog antagonisty receptoru pro IL-1, který blokuje účinek jak IL-1α, tak i IL-1β. V České republice je možné anakinru použít k léčbě několika onemocnění, která všechna mohou vést k rozvoji AA amyloidózy:

- systémové juvenilní idiopatické artritidy u pacientů ve věku od dvou let s hmotností 10 kg nebo větší a k léčbě Stillovy nemoci dospělých;
- periodického syndromu asociovaného s kryopyrinem (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od dvou let s hmotností 10 kg nebo větší, včetně: a) Muckleova-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického, kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky kromě kopřivky indukované chladem. Podává se většinou jednou denně jako podkožní injekce, kdy často bývá aplikace spojena se zarudnutím podkoží.

**Canakinumab** je monoklonální protilátka proti IL-1β, která specificky blokuje vazbu IL-1β s receptorem IL-1. Je možné ho použít ve stejných indikacích, jako jsou uvedeny u anakinry v bodě 2. Podává se rovněž podkožní injekcí jednou za 4–8 týdnů (v závislosti na diagnóze).

Ve světě jsou oba přípravky, zejména pak anakinra, používány také v léčbě FMF a periodického syndromu asociovaného s receptorem tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) (TRAPS).

#### Inhibitory interleukinu 6 (IL-6)

Nejznámějším představitelem této skupiny je **tocilizumab**, který se váže specificky jak na rozpustnou, tak i na membránovou část receptoru pro IL-6 (sIL-6R a mIL-6R), a tím blokuje jeho efekt v organismu. IL-6 hraje klíčovou roli v syntéze SAA játry, jelikož je schopen zvýšit expresi mRNA pro izoformy SAA1 i SAA2. V ČR je schválen pro léčbu RA refrakterní na podávání inhibitorů TNFα, nicméně používá se také pro léčbu multicentrické Castlemanovy choroby nebo familiárních forem AA amyloidózy. Účinný je také u nemocných s FMF refrakterních na léčbu kolchicinem. O jeho účinnosti máme jen retrospektivní data či kazuistická sledování, prospektivní studie neexistují. **Siltuximab** je chimérická monoklonální protilátka vázající IL-6. Používá se v léčbě Castlemanovy choroby. **Sarilumab** je protilátka proti IL-6R a je schválen pro léčbu RA.



**Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ )**

V léčbě AA amyloidózy se z této skupiny léků používají zejména *etanercept*, *infliximab*, *certolizumab* a *adalimumab*. Inhibitory TNF $\alpha$  jsou schopny redukovat koncentrace SAA v séru inhibicí transkripce genu SAA1 na úrovni hepatocytů a útlumem aktivity makrofágů. Jejich efekt byl zaznamenán zejména u nemocných s RA a Crohnovou chorobou.

Žádný z výše uvedených biologických přípravků nemá data z prospektivních randomizovaných studií, informace o účinnosti máme k dispozici z retrospektivních sledování či kazuistik. Nicméně existují určité signály, že léčba tocilizumabem může být efektivnější v potlačení symptomů AA amyloidózy než inhibitory TNF $\alpha$  (95,5 % vs. 74,1 % orgánových odpovědí), jak ukázala nerandomizovaná data z národního přehledu u nemocných v Japonsku.<sup>19</sup> Pokles proteinurie je závislý na celkovém poklesu parametrů zánětu; nejlepšího orgánového efektu lze dosáhnout, pokud během léčby dojde k normalizaci hodnot CRP a koncentrace SAA pod 10 mg/l.<sup>20,21</sup> Pokud se podaří léčbou udržet parametry zánětu na této úrovni, může po určité době (několika měsících) dojít k regresi amyloidových depozit ve tkáních.

**Další alternativy léčby**

Mezi další molekuly testované v léčbě AA amyloidózy patří eprodisát sodný, který funguje jako mimetikum glykosaminoglykanů (GAG). Tento lék blokuje vazebná místa GAG na amyloidových fibrilách a tímto mechanismem brání vzniku amyloidových depozit. Původní slibné výsledky ale nebyly potvrzeny následnou randomizovanou studií, kde eprodisát neprokázal efekt na zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Ani další léky se zajímavým mechanismem působení však nepřinesly požadované výsledky, či byly dokonce spojeny se závažnými nežádoucími účinky, které vedly k ukončení studií. Mezi tyto léky patří např. miridesap, známý také jako CPHPC, který se váže na pomocný protein SAP (sérový amyloid P) nezbytný pro formování amyloidových depozit. Vazbou na SAP snižuje jeho koncentraci v séru a zabraňuje jeho depozici ve tkáních. Potencovat jeho efekt na úrovni tkání mělo podání monoklonální IgG<sub>1</sub> anti-SAP protilátky dezamizumabu. Několik studií kombinujících tyto léky ale bylo zastaveno pro neúčinnost a neuspokojivý poměr rizik a přínosů.<sup>22</sup>

**Léčba ATTR amyloidózy**

ATTR amyloidóza je onemocnění, kde prekursorem je transthyretin (TTR), protein fungující jako transportér pro tyroxin a retinol. TTR cirkuluje v séru jako tetramer. Pokud ale dojde k jeho destabilizaci a rozštěpení na monomery, mohou se stát prekursorem pro tvorbu amyloidových fibril. Depozita amyloidu může tvořit buď divoký typ TTR (wild type, wATTR), který se vyskytuje u starších jedinců, zejména mužů a dominantně postiženým orgánem je srdce. Hereditární forma ATTR amyloidózy (hATTR; někdy také označovaná jako variantní – vATTR) postihuje mladší jedince a je způsobena mutacemi v genu

pro TTR, kterých je v současné době popsáno více než 130. Typ mutace určuje fenotyp onemocnění, takže například mutace *Val30Met* (substituce methioninu za valin na pozici 30) je spojena s dominantně neurologickým postižením (periferní neuropatie), zatímco mutace *Val122Ile* způsobuje transthyretinovou kardiomyopatii (ATTR-CM). Se zlepšením znalostí o tomto onemocnění a díky lepší diagnostice je v současné době odhalováno stále více jedinců s touto diagnózou, zejména pak wATTR-CM.

Základní skupiny léků, které se dnes používají v léčbě ATTR amyloidózy, zahrnují jednak **stabilizátory TTR**, tedy léky, které brání rozštěpení tetramerů na monomery; sem patří např. tafamidis, acoramidis, diflunisal či tolcapone. Druhou skupinu tvoří tzv. **silencery TTR**, které utlumují syntézu TTR v hepatocytech prostřednictvím ovlivnění přepisu genu. Do této skupiny patří malé interferující RNA (siRNA), jako je patisiran, vutrisiran či revusiran, dále antisense oligonukleotidy (ASO), jako je inotersen a eplontersen, a nejnovějšími jsou léky založené na technologii editace genů CRISPR Cas9. Poslední skupinu představují **anti-TTR monoklonální protilátky** (např. N1006), které se selektivně vážejí jen na patologické agregáty TTR, aniž by ovlivňovaly nativní tetramery TTR. Zabraňují zejména tvorbě insolubilních agregátů a depozici amyloidu ve tkáních. Účinné jsou jak u wATTR, tak u hATTR. V klinických studiích prokázaly efekt zejména v kombinaci s tafamidisem.

Blíže si představíme tafamidis, patisiran a inotersen, které jsou registrovány v ČR.

**Tafamidis**

Tafamidis byl prvním lékem schváleným pro léčbu jak wATTR, tak hATTR. Zpočátku byl schválen pro léčbu ATTR polyneuropatie (studie ATTR-PN), kde významným způsobem ovlivnil oba primární cílové ukazatele studie – postižení dolních končetin při neuropatii NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, lékařem vyhodnocované neurologické vyšetření dolních končetin) a skóre kvality života Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, pacientem hlášený výsledek, celková kvalita života [TQOL]).<sup>23</sup> V současné době ho lze použít již i pro léčbu ATTR-CM na základě výsledků studie ATTR-ACT a její extenze LTE.<sup>24</sup> Účinky tafamidisu zde byly hodnoceny v dvojité zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se třemi rameny u 441 pacientů s ATTR-CM jak divokého typu, tak dědičné povahy. Devadesát procent jedinců byli muži a medián věku činil 75 let. Primární analýza prokázala významnou redukci mortality ( $p = 0,0006$ ) z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních příčin ve skupině s poolovanou megluminovou solí tafamidisu v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebu. Léčba zmírňovala i další symptomy onemocnění, jak ukázaly výsledky šestiminutového testu chůze či kvalita života posuzovaná dotazníkem Kansas City pro kardiomyopatie. Lék je dostupný ve formě tablet.

**Patisiran**

Účinnost patisiranu byla studována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 225 pacientů s hATTR amyloidózou a symptomatickou polyneuropatií (studie APOLLO).<sup>25</sup> Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání přípravku Onpattro® v dávce 300 µg na kg nebo placebo jednou za každé tři týdny po dobu 18 měsíců. Na konci léčby byl sledován významný efekt léčby ( $p < 0,001$ ) na všechny primární cílové ukazatele studie, které zahrnovaly jak hodnocení funkční zdatnosti pacientů, tak dotazníková šetření. U pacientů s předem definovaným onemocněním srdce prokázaly centrálně hodnocené echokardiogramy snížení tloušťky stěny levé srdeční komory i longitudinálního napětí u léčby patisiranem oproti placebo. Nyní probíhá studie APOLLO-B s patisiranem, která se zaměřuje na ovlivnění ATTR-CM u nemocných předtím neléčených jinou terapií.

Lék se podává jako intravenózní infuze jedenkrát za tři týdny. Nutná je premedikace pro časté reakce spojené s infuzí, jako jsou bolesti v zádech, flush, bolesti břicha či nauzea. S ohledem na mechanismus účinku léku je potřeba během léčby substituovat vitamin A a provádět pravidelné oční kontroly.

**Inotersen**

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii NEURO-TTR bylo zahrnuto 172 léčených pacientů s hATTR polyneuropatií (hATTR-PN). Studie

hodnotila inotersen podávaný v dávce 284 mg jako jedna subkutánní injekce jednou týdně po dobu 65 týdnů léčby.<sup>26</sup> Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 pro inotersen nebo placebo. Primárními cílovými ukazateli byly změna od výchozího stavu do 66. týdne v kompozitním skóre modifikovaného testu Neuropathy Impairment Score + 7 testů (mNIS+7) a celkové skóre dotazníku Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Na konci léčby byl doložen statisticky významný efekt léčby na všechny primární cílové ukazatele studie, které zahrnovaly jak hodnocení funkční zdatnosti pacientů, tak dotazníková šetření. V této studii byl také v léčebné skupině inotersenu pozorován robustní pokles cirkulujících koncentrací TTR během 15měsíčního léčebného období, s průměrnými procentuálními změnami od výchozí hodnoty TTR v séru v rozmezí 68–74 %, zatímco ve skupině s placebem se průměrná sérová koncentrace TTR snížila o 8,5 % ve třetím týdnu a pak zůstala celkem konstantní.

Lék se podává jako subkutánní injekce aplikovaná jednou za týden. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který může při této léčbě ohrozit pacienta, je trombocytopenie, proto se dávkování řídí hodnotami trombocytů. S ohledem na mechanismus účinku léku je potřeba během léčby substituovat vitamin A a provádět pravidelné oční kontroly.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem MZ  
ČR-RVO-VFN64165.*

**LITERATURA**

- Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *New Engl J Med* 2007;356:2413–2415.
- Wechalekar D, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023;30:3–17.
- Pika T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfúze Hematol dnes* 2022;28(Suppl. 1):6–40.
- Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46–58.
- Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of Andromeda. *Blood* 2020;136:71–80.
- Santhorawala 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;135:1541–1547.
- Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135:1531–1540.
- Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette LA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130:900–902.
- Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020;135:1517–1530.
- Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies. *JACC: Cardio-oncology* 2021;3:467–487.
- Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2020;10:55.
- Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11:10.
- Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEO001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol* 2016;34:1097–1103.
- Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, et al. Results of the phase 3 VITAL study of NEO001 (Birtamimab) plus standard of care in patients with light chain (AL) amyloidosis suggest survival benefit for Mayo stage IV patients. *Blood* 2019;134:3166.
- Edwards CV, Rao N, Bhutani D, et al. Phase 1a/b Study of Monoclonal Antibody CAEL-101 (11-1F4) in Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 2021;138:2632–2641.
- Sikora J, Kmochova T, Musalkova D, et al. A mutation in SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney Int* 2022;101:349–359.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–350.
- Maetzel A, Wong A, Strand V, et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:975–981.
- Okuda Y. AA amyloidosis – benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol* 2019;29:268–274.
- Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient

- with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002;46:2571–2573
21. Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. *Kidney Int* 2023;103:473–484.
22. Nevone A, Merlini G, Nuvolone M. Treating protein misfolding diseases: therapeutic successes against systemic amyloidoses. *Front Pharmacol* 2020;11:1024.
23. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–792.
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTRACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
25. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
26. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk IL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.