

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Monoklonální gamapatie jsou nesmírně zajímavou, ale také značně diverzifikovanou skupinou onemocnění zahrnující projevy celé řady diagnostických jednotek. Společně jsou charakterizovány patologickou produkcí paraproteinu (kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu, volných lehkých řetězců nebo vzácně těžkých řetězců). Část monoklonálních gamapatií je primárně maligních – nejčastěji se vyskytující zástupcem je mnohočetný myelom se všemi jeho subtypy, dále Waldenströмова makroglobulinemie, paraprotein ale mohou produkovat i maligní buňky chronické lymfatické leukemie a low-grade non-hodgkinských lymfomů vycházejících z B linie. Primární AL amyloidóza je dalším možným projevem onemocnění, které je charakterizováno poškozením orgánů a tkání v důsledku depozice lehkých řetězců. Diferenciální diagnostika nemocí asociovaných s monoklonální gamapatií je široká, zahrnuje mimo jiné POEMS syndrom, Castlemanovu nemoc, revmatoidní onemocnění, Schnitzlerův syndrom, získaný C1q deficit, senzomotorickou neuropatii nebo capillary leak syndrom. Monoklonální gamapatie nejasného (či spíše neurčeného) významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) je pak potenciálně premaligním stavem definovaným přítomností monoklonálního imunoglobulinu, limitovanou infiltrací plazmocytů

v kostní dřeni a nepřítomností orgánového postižení.

V problematice monoklonálních gamapatií došlo k významnému pokroku mimo jiné díky dlouholeté systematické práci lékařů Mayo Clinic. Samotný termín MGUS zavedl Dr. Robert A. Kyle, známý pro svůj přínos v oblasti výzkumu mnohočetného myelomu. Pro diagnostiku monoklonálních gamapatií je klíčová separace monoklonálního imunoglobulinu pomocí elektroforézy a jeho identifikace protilátkou pomocí imunofixace. Diagnostika často zahrnuje biopsii kostní dřene se stanovením míry její infiltrace klonálními plazmatickými buňkami. V této souvislosti nemohu nezmínit historicky významnou metodu – stanovení plasma cell labeling index (PCLI) – vyvinutou na Mayo Clinic. Jednalo se o imunofluorescenční identifikaci procenta proliferujících plazmocytů v nátěru kostní dřene pomocí inkorporace bromodeoxyuridinu a jeho detekce monoklonální protilátkou. Adaptace detekce PCLI byla vyvinuta následně i pro flowcytometrickou aplikaci za pomoci barvení propidium iodidem. PCLI byl parametrem, který kupříkladu významně koreloval s rizikem progresivního myelomu (smoldering myeloma) do plně vyjádřené nemoci. Jeho hodnota nad 0,4 % korelovala rovněž s rizikem transformace MGUS do mnohočetného myelomu.

MGUS je relativně časté onemocnění a setká se s ním řada lékařů. Proto je

třeba vědět, jak o pacienty s touto diagnózou pečovat. V průměru je riziko maligní transformace MGUS velmi nízké a pohybuje se kolem 1 % za rok u mladších nemocných. O to lépe je tedy nutné identifikovat ty pacienty, kteří mají riziko transformace do maligního onemocnění zvýšené. Z publikovaných dat bylo zřejmé, že vypracování validních prediktivních modelů bude při nízkém procentu transformace do malignity velmi obtížné a bude vyžadovat velké soubory nemocných. První publikovaný a nejjednodušší Mayo model zahrnoval koncentraci monoklonálního imunoglobulinu, non-IgG izotyp a abnormální poměr volných lehkých řetězců. Další uveřejněný model již obsahoval parametr fenotypizace plazmatických buněk (identifikaci fyziologických a abnormálních plazmocytů) a identifikaci aneuploidních změn. Je potěšující, že byl vytvořen i český model zahrnující tyto parametry – procento infiltrace kostní dřene plazmocytů, imunoparézu (tedy potlačení sekrece fyziologických imunoglobulinů) a hodnotu hemoglobinu. Přehledový článek uveřejněný v tomto čísle poskytuje čtenáři také praktický návod, jaká má být diagnostická logistika u tohoto onemocnění, a jak je vhodné pacienty s diagnózou MGUS dispenzarizovat.

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno*



Od 1. dne chemoterapie v trojkombinaci PREVENCE CINIV¹

EMEND[®]

aprepitant



Zkrácené informace o léčivém přípravku

Emend 125 mg tvrdé tobolky a Emend 80 mg tvrdé tobolky. Složení: Jedna 125 mg tobolka

obsahuje aprepitantum 125 mg, jedna 80 mg tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg. Pomocná látka se známým účinkem: 125 mg sacharózy (ve 125 mg tobolce), 80 mg sacharózy (v 80 mg tobolce). **Indikace:** Prevence nauzey a zvracení spojených s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a dospívajících od 12 let věku. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka je 125 mg perorálně jednou denně před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den ráno. Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku. Přípravek EMEND lze užívat bez ohledu na jídlo. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. **Interakce na CYP3A4:** EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin. Navíc je nutno k podávání současně s irinotekanem přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu. **Současné podávání s warfarinem:** U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 14 dnů po každé 3-denní léčbě přípravkem EMEND. **Účinnost hormonálních kontraceptiv** se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat nehormonální záložní antikoncepční metody. **Pomocné látky:** Přípravek EMEND obsahuje sacharózu. Pacientům se vzácnými dědičnými poruchami s fruktózovou intolerancí, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sacharázy-izomaltázy by neměl být tento lék podáván. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s deriváty námelových alkaloidů, může vést ke zvýšeným koncentracím těchto léčivých látek. **Kortikosteroidy: Dexamethason:** Obvyklou dávku perorálně podaného dexamethasonu je nutno při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg snížit přibližně o 50 %. **Methylprednisolon:** Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku perorálně podávaného methylprednisolonu přibližně o 50 %. **Chemoterapeutika:** Nemůže se vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). Doporučuje se opatrnost a je vhodné tyto pacienty důsledně sledovat. K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že uvedené kombinace povedou ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aprepitantu. Je nutno vyvarovat se současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede k snížení plazmatických koncentrací aprepitantu. Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje. **Upozornění:** Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po užití se mohou objevit závratě a únava. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytávka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %). *Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem aprepitantu než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byla škytávka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí (1,1 % versus 0,0 %). **Druh obalu a obsah balení*:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blistr obsahující jednu 80mg tobolku. Hliníkový blistr obsahující dvě 80mg tobolky. 5 hliníkových blistrů, každý obsahující jednu 80mg tobolku. Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie; dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo*:** EU/1/03/262/001, EU/1/03/262/002, EU/1/03/262/003, EU/1/03/262/004, EU/1/03/262/005, EU/1/03/262/006. **Datum revize textu:** 23.3.2016.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

1. SPC léčivého přípravku Emend.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

04-2018-ONCO-1214899-0000