

Protilátka anti-K blokuje vyšetření antigenu

Blocking of antigen caused by anti-K antibody

Tylečková J., Tůmová K., Lejdarová H.

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

SOUHRN: Hemolytické onemocnění plodu a novorozence v důsledku protilátek anti-K je nepříliš časté onemocnění, které ale může být příčinou závažné fetální anémie. Imunohematologické vyšetření a jeho správné vyhodnocení mají zásadní význam pro zajištění léčby. Jednou z komplikací při laboratorním stanovení může být získání falešně negativního výsledku při typizaci erytrocytárního antigenu ve vzorku fetální nebo novorozenecké krve, a to v důsledku protilátky blokuje daný antigen. Na to může upozornit výsledek vyšetření silně pozitivního přímého antiglobulinového testu při chybějícím průkazu antigenu odpovídajícího dané protilátce. Tato práce popisuje uvedenou situaci, se kterou jsme se setkali při přípravě intrauterinní transfuze těhotné ženě s Kell pozitivním plodem a protilátkou anti-K.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokován antigen – mateřská anti-K – hemolytické onemocnění plodu a novorozence – antierytrocytární protilátky

SUMMARY: Haemolytic disease of the foetus and new-born due to anti-K antibodies is rare, but can cause severe foetal anaemia. Correct evaluation of immune-haematological tests is essential for providing proper treatment. One of the complications of laboratory testing can be a false negative result of erythrocyte antigen typing in a sample of foetal or new-born blood, due to an antibody blocking the antigen. This can be suspected in the event of a strongly positive direct antiglobulin test and the absence of the antigen corresponding to the identified antibody. This case report describes the situation we encountered when preparing an intrauterine transfusion for a pregnant woman with a Kell positive foetus and an anti-K antibody.

KEY WORDS: blocked antigen – maternal anti-K – haemolytic disease of the foetus and new-born – red blood cell antibodies

ÚVOD

Hemolytické onemocnění plodu a novorozence (*hemolytic disease of the fetus and newborn* – HDFN) je komplikace, která může provázet inkompatibilní těhotenství, pokud se liší krevné skupinové znaky matky a plodu. Příčinou nemoci jsou mateřské imunní protilátky, které jsou aktivně transportovány receptory placenty do krevního oběhu plodu a při jeho antigenní odlišnosti mohou být pro plod nebezpečné, mohou vést k fagocytóze a destrukci fetálních erytrocytů. Onemocnění mívá různý průběh, závažný bývá při imunizaci matky antigeny systému Rh a Kell [1]. Speciická protilátka může při vysokých titrech komplikovat průkaz antigenu na fetálních/novorozeneckých erytrocytech, pokud obsadí příslušná antigenní místa a brání tím účinku diagnostického séra. Antigen může být následně chybně určen jako negativní a v souvislosti s vy-

šetřením RhD může vést k nesprávnému stanovení krevní skupiny, zvláště při nezalosti těhotenské anamnézy.

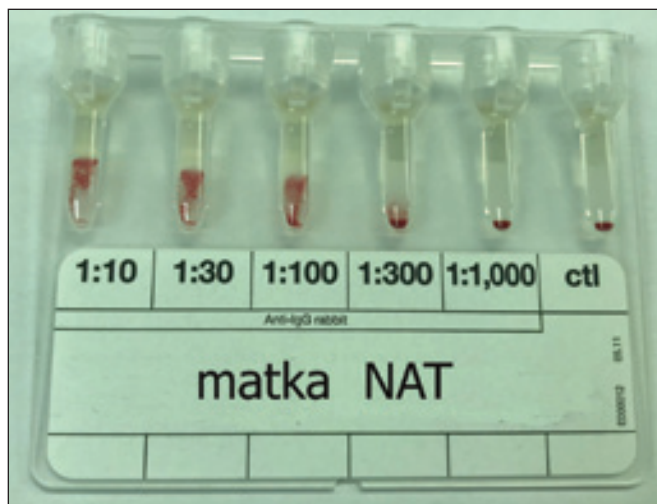
Kell protilátky

HDFN v důsledku protilátek anti-Kell bývá málo časté, protilátky proti Kell antigenu však bývají v pozadí asi 10 % případů závažné fetální anémie [2]. V etiologii nemoci mají zvláštní pozici podobně, jako je tomu u krevních skupin M nebo Jr^a. Kell glykoprotein (CD238) tvoří nejméně 35 antigenů, k nejznámějším patří méně častý antigen K (KEL1) a v populaci často se vyskytující antigen k (KEL2). Kell glykoprotein se vyskytuje již časně na erytroidních progenitorových buňkách (*burst forming unit erythroid*, *colony forming unit erythroid*) a může být cílem protilátky, která na tyto prekursor působí přímou supresí cestou apoptotických procesů nebo inhibicí formování cytoskeletu erytrocytů. Uplatňuje

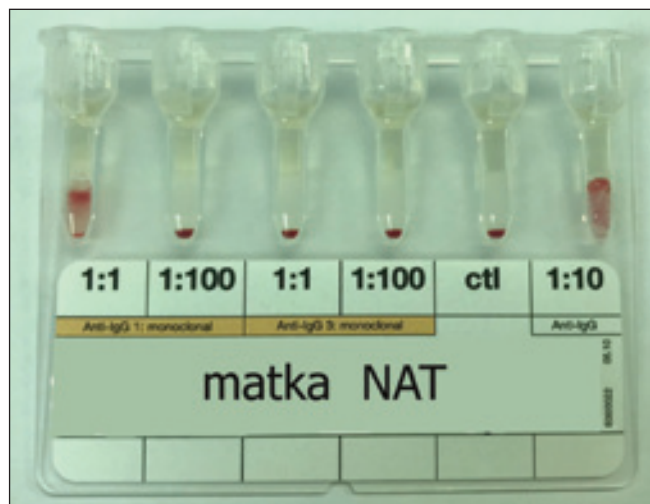
se také klasická cesta hemolýzy časných progenitorů erytrocytů. Tyto procesy mohou vést k rozvoji závažné fetální anémie s nízkým počtem retikulocytů a normoblastů, v séru bývá snižená hodnota bilirubinu. Se závažností HDFN nemusí korelovat množství mateřské protilátky; i při nízkých titrech bývá plod těžce anemický. Proto byl stanovený titr 4 jako kritická hodnota pro monitorování protilátky anti-K [3–6].

Imunohematologické vyšetření

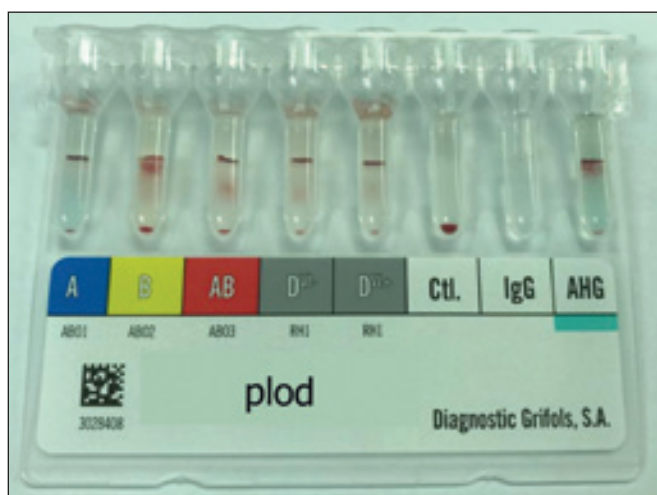
Při vážném průběhu nemoci klinický stav vyžaduje korekci anémie transfuzí erytrocytů a při tom má imunohematologické vyšetření a jeho správné vyhodnocení velký význam. K rutinnímu vyšetření vzorku fetální nebo novorozenecké krve patří kromě stanovení krevní skupiny ABO, antigenu D a vyšetření přímého antiglobulinového testu (PAT) také typizace antigenu odpovídajícího



Obr. 1. Kvantifikace IgG protilátky v plazmě matky (DAT IgG-Dilution BioRad, CC^w-Kk).



Obr. 2. Stanovení typu imunoglobulinu (DAT IgG1/IgG3 BioRad, C^w-Kk).



Obr. 3. Krevní skupina plodu (DG Gel Newborn Grifols).



Obr. 4. Screening protilátek plodu (DG Gel Neutral/Coombs Grifols).

mateřské protilátce, při nejasných nálezech další doplňující testy [1,7].

Jednou z málo častých komplikací bývá získání falešně negativního výsledku při typizaci erytrocytárního antigenu, a to v důsledku protilátky blokující daný antigen. Je to situace známá u RhD HDFN jako tzv. blokující D fenomén, může se však vyskytnout i v souvislosti s jinými protilátkami [8–10]. Příčinou zablokování antigenu je specifická protilátka, která se obvykle jako IgG nachází v mateřské plazmě ve vysokém titru, obsazuje příslušná antigenní místa na erytrocytech a vede k negativnímu výsledku při typování antigenu pomocí IgM diagnostických sér. Není vždy

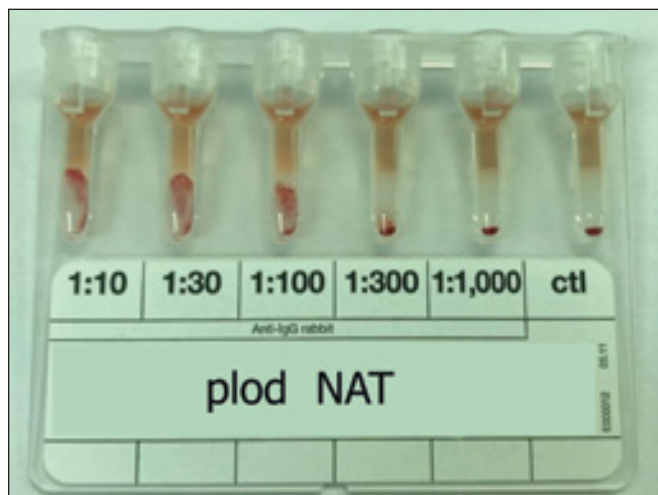
nutné, aby se protilátka vyskytovala ve vysokém titru, jako příčina nemožnosti určení antigenu je uváděna i protilátka anti-D v titru 32 [11]. První zmínka o blokáci antigenu se datuje do roku 1944: anti-D se zcela vážala na D antigen novorozeneckých erytrocytů, který nebylo možné sérologicky prokázat [12]. Podezření na problém vzniká tehdy, když je přítomna mateřská protilátka, zvláště ve vyšším titru, u dítěte je silně pozitivní PAT a vyšetřovaný antigen na jeho erytrocytech nelze prokázat.

KAZUISTIKA

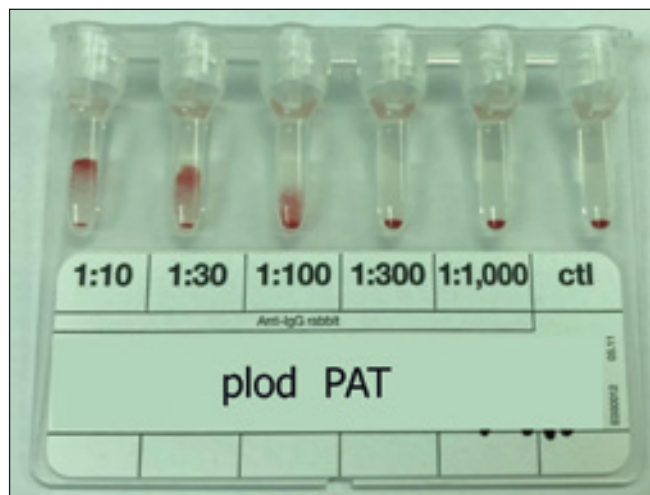
S uvedenou situací jsme se setkali při přípravě intrauterinní transfuze těhotné

ženě s protilátkou anti-K, dispenzarizované pro HDFN.

U ženy (čtvrtá gravidita, jeden porod) krevní skupiny B RhD pozitivní s erytrocytárním fenotypem C^w-ccEe K- byla ve 32. gestačním týdnu indikovaná dle výsledku dopplerovského vyšetření plodu intrauterinní transfuze. Pacientka byla sledovaná ve specializovaném centru perinatální péče pro anti-K protilátku (Identisera Diana, DG Gel Coombs Grifols), která reagovala v titru 512 (DG Gel Coombs Grifols, C^w-Kk), při IgG kvantifikaci dosahovala hodnoty 1 : 300 (DAT IgG-Dilution BioRad, C^w-Kk) (obr. 1), při stanovení typu imunoglobulinu se jednalo o IgG1 reagující v ředění 1 : 1 (DAT



Obr. 5. Kvantifikace IgG protilátky v plazmě plodu (DAT IgG-Dilution BioRad, C^w-Kk).



Obr. 6. Přímý antiglobulinový test plodu v ředění (DAT IgG-Dilution BioRad).

IgG1/IgG3 BioRad, C^w-Kk) (obr. 2). Kromě ní byla v plazmě určena ještě další protilátka anti-C^w v titru 32 (DG Gel Coombs, C^w+K-). Inkompatibilita v systému ABO byla vyšetřením imunních anti-A protilátek vyloučena.

Již dříve provedená typizace antigenů partnera ženy určila fenotyp jeho erytrocytů CcEe Kk, antigen C^w tehdy nebyl stanovován.

Fetální krev měla krevní skupinu AB RhD pozitivní (DG Gel Newborn Grifols) (obr. 3). Při screeningovém vyšetření antierytrocytárních protilátek ve fetální plazmě odpovídaly reakce s diagnostickými erytrocyty kombinací protilátek anti-K a anti-C^w, určených u matky. Obě protilátky reagovaly v LISS NAT i v enzymovém testu (DG Gel Neutral/Coombs Grifols) (obr. 4). Anti-K v plazmě fetu bylo možné prokázat při kvantifikaci IgG v ředění 1 : 300 (DAT IgG-Dilution BioRad, C^w-Kk) (obr. 5). Silně pozitivní byl přímý antiglobulinový test pro IgG do ředění 1 : 100 (DAT IgG-Dilution BioRad) (obr. 6), protilátka neaktivovala komplement (DC Screening II BioRad) a podařilo se ji prokázat v eluátu (Identisera Diana, DG Gel Coombs) po jejím uvolnění z PAT pozitivních fetálních erytrocytů (ELU Kit II Immucor).

Fetální Rh fenotyp byl C^w- ccEe (DG Gel Rh Pheno + Kell Grifols) (obr. 7). Problém nastal při sérologickém určení antigenu K,

který nebylo možné detekovat ani při opakovaném stanovení pomocí odlišných diagnostik (DG Gel Rh Pheno + Kell, komerční séra immuClone Anti-K IgM Immucor, Anti-Kell BAG, zkumavkový test).

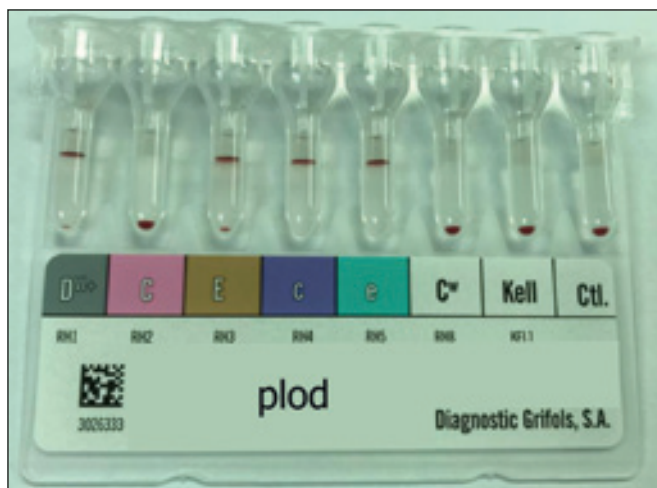
Požadovaná intrauterinní transfuze byla zajištěna erytrocyty 0 RhD negativními ccee C^w- K- kompatibilními s plazmou matky, deleukotizovanými, ozářenými gamma zářením a s hematokritem 0,808. Podání proběhlo bez komplikací. Další antenatální léčba nebyla nutná, ve 35. týdnu byl indukován porod. Parametry krevního obrazu novorozené holčičky již nevyžadovaly žádnou léčebnou korekci anémie: hodnota hemoglobinu byla vstupně 119 g/l (při propuštění 120 g/l), MCV 112,2 fl, celkový bilirubin vstupně 27,7 μmol/l (při propuštění vzrostl na 158,1 μmol/l).

Opakovaná imunohematologická vyšetření ze vzorku novorozenecké krve poskytla stejné výsledky jako vyšetření prenatalní. Novorozenec AB RhD pozitivní s Rh fenotypem R₂r a s mateřskou anti-K a anti-C^w protilátkou v plazmě neměl sérologicky vyšetřitelný antigen K. Uvolnění protilátky tepelnou a chlorochinovou elucí a následné vyšetření krvinek také neumožnilo antigen prokázat, proto byl vzorek předán do jiné laboratoře k molekulárně-biologickému určení erytrocytárních antigenů a fenotyp Kk byl potvrzený genotypovou predikcí.

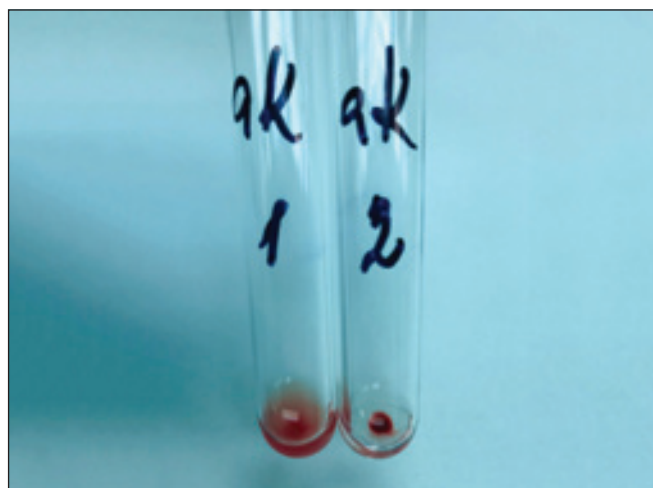
Pokusili jsme se blíže zjistit vlastnosti protilátky a adsorbovat ji na erytrocyty 0 Kk C^w- (erytrocyty dárce krve, opakovaně potvrzené antigeny Kell) a paralelně s tímto vyšetřením provést stejnou adsorpci jiné protilátky anti-K (dostupný krevní vzorek pacienta s protilátkou anti-K) na stejné erytrocyty. Tato další protilátka reagovala v titru 2 (DG Gel Coombs, Kk) a jednalo se o IgG imunoglobulin, který nedetekovala séra anti-IgG1 ani anti-IgG3 (DAT IgG1/IgG3 BioRad). Adsorpce obou těchto anti-K na Kk typ erytrocytů proběhla ve vodní lázni 37 °C s hodinovou inkubací úspěšně, kontrolní PAT byl u obou vzorků erytrocytů po adsorpci pozitivní: u vzorku těhotné PAT 4+, u vzorku pacienta PAT 2+ (vše DG Gel Coombs). Následně jsme u obou PAT pozitivních erytrocytů vyšetřili antigen K, který bylo možné prokázat jako pozitivní reakce na erytrocytech z druhé adsorpce (anti-K u vzorku patientského) (obr. 8). Protilátka adsorbovaná z plazmy těhotné blokovala správné určení antigenu, když byl výsledek vyšetření antigenu negativní.

ZÁVĚR

Hemolytické onemocnění fetu a novorozence je jednou z vážných příčin perinatální morbidit. U non-RhD aloimmunizací bývá jeho nejčastější příčinou protilátka, kterou si matka vytvořila na



Obr. 7. Rh fenotyp plodu (DG Gel Rh Pheno+Kell Grifols).



Obr. 8. Stanovení antigenu K na erythrocytech 0 Kk C^w- po adsorpci odlišných anti-K protilátek

základě předchozí transfuze erytrocytů, která je tak největším nezávislým rizikovým faktorem nemoci [13]. Při Kell-aloimunizaci má HDFN jiný charakter než u jiných typů imunizací, a to díky inhibičnímu vlivu protilátky na Kell- pozitivní erytroidní progenitory, na nichž je antigen již časně exprimován [7,10]. V klinickém obraze nemoci tak dominuje anémie, nikoli biochemické parametry charakteristické pro hemolýzu. Při vysokých titrech protilátky tato může být komplikací imunohematologického vyšetření, pokud blokuje účinek diagnostického séra a neumožní správné stanovení antigenu. Tzv. blokující fenomén býval častěji vidět v době používání diagnostických sér s nepřímo aglutinujícími IgG protilátkami; u IgM monoklonálních diagnostických sér je vzácný. Došetření zaměřené tímto směrem je indikované vždy, když je přítomna mateřská protilátka, zvláště ve vysokém titru, a je silně pozitivní PAT u dítěte, u kterého nebyl prokázán erythrocytární antigen korespondující protilátce. K potvrzení nálezu může pomoci uvolnění (eluce) protilátky z krvinek, které opsonizuje, její identifikace a následné určení antigenu na ošetřených krvinkách. Test však nemusí být vždy úspěšný; kyselá eluce, která bývá většinou spolehlivá pro odstranění IgG protilátek, má limitované použití při typování antigenu: antigeny Kell jsou při ní destruované. Pří-

nosem vyšetření je proto genotypizace, která pomocí molekulárně-biologické metody výsledek potvrdí.

Literatura

1. Masopust J, Banzetová H, Dušková D, Pejchalová A, Písačka M, Štolba P. Prenatální a postnatální imunohematologické vyšetření. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2008;1:7–18.
2. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky E, Murray NA, Roberts I. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *New Engl J Med*. 1998;19:798–803.
3. Hitoshi O, Denomme GA, Shoichi I, Atsushi I, Nollet KE, Hiroyasu Y. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jra cases. *Transf Apher Sci*. 2020;59(5):102949. Publikováno elektronicky 2020 Sep 16. PMID: 32994126.
4. Keneth JM. Kell aloimunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu. *Gynekologie po promoci*. 2009;1:24–31.
5. Daniel G, Hadley A. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*. 2003;43(1):115–116.
6. Slootweg YM, Lindenburg IT, Koelewijn JM, Kamp IL, Oepkes D, Haas M. Predicting anti-Kell mediated hemolytic disease of the fetus and newborn, diagnostic accuracy of laboratory management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):393e1-393e8. Publikováno elektronicky 2018 Jul 29. PMID: 30063902.
7. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:146–151.
8. Jain A, Kumawat V, Marwaha N. Blocked D phenomenon and relevance of maternal serologic testing. *Immunohematol*. 2015;31(3): 116–189.

9. Lee E., Redman M, Owen I. Blocking of fetal K antigens on cord red cells by maternal anti-K. *Transfusion Med*. 2009;19:139–140.

10. Novoselac J, Raos M, Tomac G, Lukić M, Golubić Čepulić B. K antigens on neonatal red blood cells blocked by anti-K with titer of 32. *Immunohematol*. 2020;35(2): 54–57.

11. Lee E. Blocked D phenomenon. *Blood Transf*. 2013; 11(1):10–11.

12. Raos M. Blocked K antigen. *Immunohematology Case Studies 2019*. Transfusion Medicine Division Clinical Department of Transfusion Medicine and Transplantation Biology University Clinical Hospital Zagreb; dostupné z https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/3_Raos_ISBT_Immunohematology_WP_Case_Study_2.pdf

13. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Haas M, Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116:655–664

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

JT – příprava finální verze rukopisu
 KT – spoluautor, fotodokumentace
 HL – revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik a publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 14. 9. 2022.

Přijato po recenzi dne: 6. 12. 2022.

*Mgr. Jana Tylečková
 Transfuzní a tkáňové oddělení
 FN Brno*

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: tyleckova.jana@fnbrno.cz

Revoluce v léčbě mnohočetného myelomu*

MOŽNOST ZMĚNY JE VE VAŠICH RUKÁCH¹

Pro široké spektrum pacientů s relabujícím
a refrakterním mnohočetným myelomem,
kteří již byli léčeni třemi třídami léčiv**^{2,3}

Ve své třídě první bispecifická protilátka
proti BCMAxCD3 schopná přesměrování
T-lymfocytů pro R/R MM^{2,3}

BCMA, antigen zrání B-lymfocytů; CD, diferenční skupina; R/R MM, relabující a refrakterní mnohočetný myelom.

ZJISTIT VÍCE





Vysoká účinnost³

ORR
63%

mPFS
11,3
měsíce

mTTR
1,2
měsíce



Zvládnutelný bezpečnostní profil³



Jednoduché, subkutánní podání^{2,3}

ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progresce; mTTR, medián času do první odpovědi.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku a léčivé formy:** TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok, TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok. **Léčivá látka:** Teklistamab. **Indikace:** Přípravek indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4). Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže). Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 3 a bod 4.4). Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předchází step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4). Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpoždění dávek může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulka 1) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8). U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití. Starší osoby (65 let a starší) Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání. Více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, včetně tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávat v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS), • pokud pacient dostal přípravek TECVAYLI poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TECVAYLI podány premedikační léčivé přípravky. Po léčbě přípravkem TECVAYLI se mohou objevit závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pacienti je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky neurologických toxicit a bezodkladně léčit. Pacienti je nutno poučit, aby v případě výskytu známk nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TECVAYLI vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno podávat profylaktické antimikrobiální látky. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Více viz SmPC. **Interakce:** S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí. Počáteční uvolnění cytokinů spojené s nasazením léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakcí se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první udržovací dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivé látky (např. cyklosporin). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. V klinických studiích pacienti (muži) s partnerkou ve fertilním věku používali během léčby a 3 měsíce po poslední dávce teklistamabu účinnou antikoncepci. O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu u těhotenství. Je známo, že lidský IgG prostupuje po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenesen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinémií, proto je nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů. Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojení nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacienty poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně tři měsíce po poslední dávce nekojily. O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv. V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienti je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhybali řízení dopravních prostředků a obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinémie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anemie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), pyrexie (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), cellulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být nasazena příslušná léčba. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml), EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 18 měsíců. **Velikost balení:** 3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička, 1,7 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 153 mg teklistamabu (90 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022 **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznámete se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

ZJISTIT VÍCE



SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: **Janssen-Cilag s.r.o.**, Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel.: +420 227 012 227; www.janssen.com/czech

* Přípravek TECVAYLI® je moderní imunoterapie nové generace pro léčbu mnohočetného myelomu⁴

** Pacienti, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38,

a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění²

▼ Roztok připravený k použití pro subkutánní podání²

† Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Je proto důležité hlásit jakékoli podezření na nežádoucí účinky týkající se přípravku TECVAYLI®.

1. Kumar S et al. Blood Cancer J 2022; 12:98.

2. Souhrn údajů o přípravku TECVAYLI®

3. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.

4. Sunder-Plassmann V et al. Expert Opin Pharmacother 2022; doi:10.1080/14656566.2022.2101362