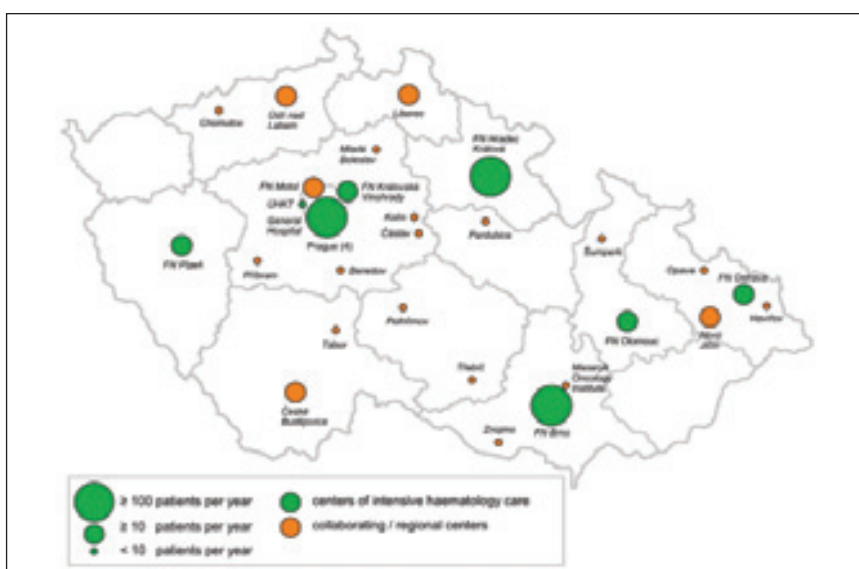


Transfuze a hematologie *časopis*

ČASOPIS SPOLEČNOSTI PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ, ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU



Časopis je indexován v Bibliovigilance, EMBASE/Excerpta Medica a v EBSCO-Academic Search Complete.
Indexováno a excerpováno v databázi SCOPUS.
Excerpováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA.

Generační změna terapie klasického Hodgkinova lymfomu

A. Sýkorová et al.

Léčba nemocných s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem v podmínkách České republiky v roce 2025

D. Belada et K. Polgárová

Treatment of relapsed/ refractory diffuse large B-cell lymphoma and the real-world data perspective

P. Vodička et M. Trněný

Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025

F. Folber et al.





TERAPIE CLL. JEDNODUŠE.

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL)

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delecce 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimuniterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současně použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravku obsahujícího třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsanými v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika TLS. **Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:** Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. **Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. **Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci:** Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progresse onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu (CrCl < 15 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapít vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepsa, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. **Přerušit léčbu a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:** K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušit léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušit léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušit léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušit léčby, byla neutropenie (5 %). V pediatrické studii M13-833 u 140 pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními malignitami nebyla zjištěna žádná nová rizika ani problémy týkající se bezpečnosti. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz. SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. **Uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 nebo 360 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet), EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet), EU/1/16/1138/008 (360 tablet). **Poslední revize textu:** 07/2025. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku [pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.](#)

*V+X = schválené kombinované režimy s venetoklaxem pro léčbu CLL: pro 1L CLL je to kombinace V+O (VENCLYXTO + obinutuzumab) a pro 2L+ CLL kombinace V+R (VENCLYXTO + rituximab). U všech těchto kombinací je třeba se řídit SPC obou kombinovaných léčivých přípravků.

1L = první linie; 2L+ = druhá a vyšší linie; CLL = chronická lymfocytární leukémie.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku VENCLYXTO.

Úplné znění SPC přípravku Venclyxto je k dispozici na adrese: <https://www.abbvie.cz/our-science/products.htm>.

Cílená a buněčná terapie v léčbě lymfomů – nová éra napříč diagnózami

Vážená čtenářko, vážený čtenáři, ještě nedávno léčbě lymfomů dominovala klasická chemoterapie, případně doplněná monoklonální protilátkou. Dnes ale stojíme uprostřed rychlé proměny – cílené léky, bispecifické protilátky a buněčná terapie CAR-T mění standardní algoritmy napříč téměř všemi diagnostickými jednotkami.

Na „první revoluci“ v podobě anti-CD20 protilátek navazuje druhá vlna cílené léčby: nové monoklonální protilátky a imunokonjugáty, malé molekuly zasahující klíčové signální dráhy a imunomodulační léčba. U řady pacientů dnes dokážeme roli chemoterapie omezit nebo ji zcela nahradit „chemo-free“ režimy, často časově omezenými.

Ještě výraznějším krokem je nástup buněčné terapie. CAR-T lymfocyty se během několika let posunuly z experimentu do standardní praxe u agresivních i indolentních lymfomů. U části nemocných s DLBCL se stávají standardní léčebnou možností už ve 2. linii, u folikulárního lymfomu či lymfomu z buněk pláště přinášejí šanci na hluboké, dlouhodobé odpovědi i u vysoce předléčených pacientů. CAR-T se tak stávají třetím pilířem léčby vedle

chemoterapie a klasické imunoterapie – s ohledem na logistiku, specifickou toxicitu i nároky na organizační zázemí.

Nástup těchto modalit je patrný napříč diagnózami: u klasického Hodgkinova lymfomu se brentuximab vedotin a inhibitory kontrolních bodů imunity posouvají do první linie léčby, u indolentních B-buněčných lymfomů se prosazují „chemo-free“ strategie kombinující anti-CD20 protilátky s cílenými léky a u agresivních lymfomů dochází k rychlé změně celého algoritmu u nemocných s relabovanou a refrakterní chorobou.

Spolu s novými možnostmi však přicházejí nové otázky: jak správně indikovat nákladné a komplexní terapie, jak zvládat jejich specifickou toxicitu, jak zajistit dostupnost v rámci sítě center a regionálních pracovišť a jak hodnotit dlouhodobý přínos v reálné praxi.

Toto speciální číslo časopisu věnované lymfomům ukazuje tento posun na konkrétních příkladech: věnuje se moderní léčbě Hodgkinova lymfomu, „chemo-free“ přístupům u folikulárního lymfomu a lymfomů marginální zóny, CAR-T terapii i možnostem léčby relabovaného a refrakterního DLBCL v podmínkách ČR. Zahr-



nuje i důležitá doporučení managementu komplikací spojených s buněčnou (CAR-T) terapií. A v neposlední řadě na kazuistickém sdělení ilustruje moderní léčebný přístup v praxi. Přináší články z pera předních českých expertů na danou problematiku a věříme, že poskytne čtenářům srozumitelný průřez dynamicky se měnící oblasti a podpoří diskuzi o tom, jak tyto inovace co nejlépe převést do každodenní péče o naše pacienty.

Vít Procházka
editor speciálního čísla TaHD

PŘEKONEJTE VAŠE OČEKÁVÁNÍ

R/R=relapsed/refractory.

Indikace

ABECMA[®] (idecabtagene vicleuce^l) je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na maturační antigen B-buněk (BCMA), která je určena k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti-CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresse onemocnění.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O 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 léčivého přípravku: Abecma 260 – 500 x 10⁶ buněk infuzní disperze. **Složení:** Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje idecabtagen vicleuce^l, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti BCMA chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-positivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom nebo více infuzních vácích s buněčnou disperzí obsahujících 260 až 500 x 10⁶ životaschopných CAR-positivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí léčby zahrnující imunomodulátor, inhibitor proteazomu a protilátku anti CD38 a při poslední léčbě u nich došlo k projevům progresse onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek musí být podáván v kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Přípravek Abecma je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze disperze CAR+ životaschopných T-lymfocytů. Cílová dávka je 420 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů v rozmezí od 260 do 500 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m²/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m²/den je nutné podávat po dobu 3 dnů. **Premedikace:** Paracetamol (500 až 1 000 mg perorálně) a difenhydramin (12,5 mg i.v. nebo 25 až 50 mg perorálně) nebo jiné H1-antihistaminika přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Abecma. **Sledování po infuzi:** Pacienty je nutné sledovat po dobu prvních 10 dní po infuzi ve zdravotnickém zařízení. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti (do 2 hodin cesty) zdravotnického zařízení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta musí být uchovávané po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Pacienti s aktivní poruchou centrálního nervového systému nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce vyžadují zvláštní pozornost. Nedoporučuje se podávat přípravek pacientům během 4 měsíců po alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT). Byly hlášeny případy, kdy CRS souvisel s nálezy hemofagocytující lymfohistiocytózy/syndromu aktivace makrofágů (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) a projevy syndromů se mohou překrývat. Po podání přípravku Abecma byla zaznamenána infekce cytomegalovirem (CMV) vedoucí k pneumonii a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Abecma se může objevit aplazie plazmatických buněk a hypogamaglobulinémie. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienty je nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity včetně T-buněčného původu, které se mohou u pacientů léčených přípravkem Abecma rozvinout. Pacienti léčení přípravkem Abecma nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Abecma a do zotavení imunity po léčbě přípravkem Abecma. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Abecma se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Abecma na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, anémie, trombocytopenie, infekce – nespecifikovaný patogen, hypofosfatemie, průjem, leukopenie, hypokalemie, únava, nauzea, lymfopenie, pyrexie, virové infekce, bolest hlavy, hypokalcemie, hypomagnesemie a artralgie. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byly neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, hypofosfatemie, infekce – nespecifikovaný patogen, febrilní neutropenie, virová infekce, pneumonie, hypertenze, hypokalcemie a bakteriální infekce. Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány během úvodních 8 týdnů po infuzi. **Podmínky uchování:** přípravek musí být uchovávan v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je nutné objem přípravku určeného k infuzi uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) a přípravek se nesmí znovu zmrazovat. Vak musí být podán během 1 hodiny od začátku rozmrazování. **Velikost balení:** 10–30 ml (50ml vak), 30–70 ml (250ml vak) nebo 55–100 ml (500ml vak) buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1539/001. **Poslední revize textu:** 09/2025.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2012-CZ-2500032

Obsah

Editorial

- Cílená a buněčná terapie v léčbě lymfomů – nová éra napříč diagnózami** 247
Procházka V.

Souhrnné/edukační práce | Review/Educational Papers

- Generační změna terapie klasického Hodgkinova lymfomu** 252
Generational shift of the treatment of classical Hodgkin lymphoma
Sýkorová A., Móciková H., Procházka V.

- Léčba nemocných s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem v podmínkách České republiky v roce 2025** 269
Treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the Czech Republic in 2025
Belada D., Polgárová K.

- Léčba lymfomů CAR-T lymfocyty** 279
CAR-T lymphocytes in lymphoma treatment
Folber F., Pytlík R.

- Moderní terapeutické postupy v léčbě relabovaného a refrakterního lymfomu marginální zóny** 287
Modern therapeutic approaches in the treatment of relapsed and refractory marginal zone lymphoma
Duraš J., Procházka V., Sýkorová A.

- Folikulární lymfom – proměna léčebného paradigmatu směrem k chemo-free přístupům** 297
Follicular lymphoma – current perspective on treatment with emphasis on chemo-free strategies
Procházka V., Steinerová K.

Původní práce | Original Papers

- Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and the real-world data perspective** 305
Léčba relabovaného/refrakterního difuzního velkobuněčného B lymfomu v perspektivě dat z reálného světa
Vodička P., Trněný M.

Kazuistiky | Case Reports

- Early isolated central nervous system relapse of mantle cell lymphoma successfully treated with ibrutinib and CAR T-cell therapy** 311
Časný izolovaný relaps lymfomu z buněk pláště v centrální nervové soustavě úspěšně léčen pomocí ibrutinibu a T-lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem
Hrušková A., Sotkowská R., Papajik T., Obr A.

Fotografie na obálce: Vodička P. Haematology centres in the Czech Republic by annual contribution to the NiHiL registry.



FABHALTA®

iptakopan



**PERORALNÍ
MONOTERAPIE
PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ
HEMOGLOBINURIE¹**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Zkrácená informace o léčivém přípravku • **FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky** • **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu. **Indikace:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. * K léčbě dospělých pacientů s glomerulopatií C3 složky komplementu (C3G) v kombinaci s inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) nebo u pacientů s intolerancí inhibitoru RAS nebo u kterých je inhibitor RAS kontraindikován. * **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg užívaná perorálně dvakrát denně. Zdravotnickí pracovníci musí pacienty poučit o důležitosti dodržování dávkovacího schématu. U pacientů s PNH je to důležité kvůli minimalizaci rizika hemolýzy. Použití iptakopanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud riziko odkladu léčby nepřeváží riziko vzniku infekce způsobené těmito opouzdřenými bakteriemi. Pacienti s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, při zahájení léčby. **Zvláštní upozornění/opatření:** Použití inhibitorů komplementu, jako je iptakopan, může predisponovat jedince k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Zároveň se doporučuje očkovat pacienty proti bakterií *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína dostupná. Vakcíny mají být podány nejméně 2 týdny před podáním první dávky iptakopanu. Pokud musí být léčba zahájena před vakcinací, pacienti mají být očkováni co nejdříve a je třeba jim poskytnout antibakteriální profylaxi do 2 týdnů po podání vakcíny. Pacienti mají být informováni a sledováni s ohledem na časné známky a příznaky závažné infekce a mají být okamžitě vyšetřeni a léčeni, pokud existuje podezření na infekci. Pacienti s PNH mají být pravidelně sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin laktátdehydrogenázy. Pokud musí být léčba ukončena, mají být pacienti s PNH pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce. Pokud dojde po vysazení iptakopanu k hemolýze, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby. * Pacienti s C3G léčení imunosupresivou mohou při léčbě iptakopanem vykazovat mírné snížení proteinurie, což je u těchto pacientů pravděpodobně spojeno s povahou C3G, která je víc rezistentní na léčbu. * Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABHALTA, se musí ujistit, že obdrželi a jsou obeznámeni s edukačními materiály pro lékaře. **Interakce:** Současné podávání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3 se nedoporučuje vzhledem k možné snížené účinnosti iptakopanu. Opatrnosti je třeba v případě, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP2C8 a CYP3A4, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání iptakopanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Použití iptakopanu u těhotných žen nebo žen, které plánují otěhotnět, je možné zvážit pouze na základě pečlivého posouzení rizika a přínosů, pokud je to nezbytné. Není známo, zda se iptakopan vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, průjem. Časté: Infekce močových cest, bronchitida, * pneumokoková infekce*, snížený počet trombocytů, závrať, bolest břicha, nauzea, artralgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Balení obsahuje 56 tvrdých tobolek. **Registrační číslo:** EU/1/24/1802/002. **Datum registrace:** 17. 5. 2024. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.9.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada přípravku dosud nebyla stanovena. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Fabhalta.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ/FA-11408221-1/11/2025

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Doporučené postupy | Guidelines**Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomou a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025**

317

Guidelines for the management of adverse events following CD19 CAR-T cell therapy in adult patients with lymphomas and acute lymphoblastic leukaemia – consensus of expert panel from certified centres in Czechia and Slovakia for 2025

Folber F., Benkš F., Čemusová B., Vydra J., Polgárová K., Trněný M., Víšek B., Horáček J. M., Šrámek J., Jindra P., Mihályová J., Kaščák M., Rusiňáková Z., Vranovský A., Čerňan M., Szotkowski T., Řivnáčová V., Móciková H., Sýkora J., Guman T., Belada D., Doubek M., Drgoňa L., Lesný P.

Zprávy z konferencí | Congress Reports**European Congress on Thrombosis and Haemostasis 2025 – využitá příležitost**

327

Gumulec J., Demel I., Drbohlavová E., Blatný J.

Komentář k článku**Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí**

331

Polák P.

Komentář autorů k reakci na článek Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

533

Drbohlavová E.

Erratum

534

+ GEMOX

NOVÁ LÉČEBNÁ MOŽNOST PRO DOSPĚLÉ PACIENTY NEVHODNÉ K ASCT VE 2L+ DLBCL NOS.^{1,2}

▼ **COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok**
COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok

Základní informace o přípravku:

Účinná látka: glofitamabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/23/1742/001, EU/1/23/1742/002. **Indikace:** Přípravek Columvi je v kombinaci s gemcitabinem a oxaliplatinou (GemOx) indikován k léčbě dospělých pacientů s blíže neurčeným relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (R/R DLBCL NOS), kteří nejsou vhodní k autologní transplantaci krvetvorných buněk (ASCT). Přípravek Columvi je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** Před léčbou přípravkem Columvi jsou pacienti premedikováni intravenózním dexamethasonem, perorálním analgetikem/antipyretikem a antihistaminikem. Další podrobnosti naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) Columvi. **Předléčba obinutuzumabem:** V den 1 prvního cyklu je všem pacientům podána jednorázová dávka obinutuzumabu 1000 mg. **Léčba glofitamabem v monoterapii:** Doporučená dávka glofitamabu je v den 8 prvního cyklu 2,5 mg, v den 15 prvního cyklu 10 mg a v den 1 druhého až dvanáctého cyklu 30 mg. Maximální doporučená délka léčby přípravkem Columvi je 12 cyklů nebo do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. Každý cyklus trvá 21 dnů. **Léčba glofitamabem v kombinaci s GemOx:** Doporučená dávka glofitamabu je v den 8 prvního cyklu 2,5 mg, v den 15 prvního cyklu 10 mg a v den 1 druhého až dvanáctého cyklu 30 mg. Doporučená dávka gemcitabinu je v den 2 prvního cyklu a v den 2 druhého až osmého cyklu 1000 mg/m². Doporučená dávka oxaliplatinu je v den 2 prvního cyklu a v den 1 druhého až osmého cyklu 100 mg/m². Doporučená délka léčby přípravkem Columvi v kombinaci s GemOx je 8 cyklů, po nichž následují 4 cykly přípravkem Columvi v monoterapii, celkem maximálně 12 cyklů léčby přípravkem Columvi nebo do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. Každý cyklus trvá 21 dnů. Ke snížení rizika infekce se u pacientů také doporučuje profylaxe. **Sledování pacientů:** Pokud je přípravek Columvi podáván jako monoterapie, musí být během všech infuzí a nejméně 10 hodin po skončení infuze první dávky přípravku Columvi u všech pacientů sledovány možné známky a příznaky syndromu z uvolnění cytokinů (CRS). Pokud je přípravek Columvi podáván v kombinaci s GemOx, během všech infuzí a po dobu 4 hodin po skončení infuze první dávky přípravku Columvi musí být u pacientů sledovány možné známky a příznaky CRS. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, obinutuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. Konkrétní kontraindikace obinutuzumabu viz Souhrn údajů o přípravku (SPC) Gazyvaro. **Významné interakce:** Neočekávají se žádné interakce přípravku Columvi prostřednictvím enzymů ze skupiny cytochromu P450, jiných metabolických enzymů či transportérů. Při zahájení léčby přípravkem Columvi u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím je třeba pacienty sledovat. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky jsou CRS, neutropenie, anémie, trombocytopenie, lymfopenie, průjem, nauzea, zvracení, horečka, vyrážka, periferní neuropatie, zvýšená aspartátaminotransferáza a zvýšená alaninaminotransferáza. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt CRS včetně život ohrožujících reakcí. Nejčastějšími projevy CRS byly horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice a hypoxie. U pacientů je třeba vyšetřit jiné možné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce nebo sepsi. CRS je třeba léčit na základě pacientova klinického obrazu a podle doporučení k léčbě CRS uvedených v Tabulce 4 SPC Columvi. Reakce související s podáním infuze mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS. Po použití přípravku Columvi byly souběžně s výskytem CRS hlášeny zvýšené hodnoty jaterních testů. Před infuzí přípravku Columvi v cyklu 1 a 2 musí být k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro případ výskytu CRS. Během 8 hodin od podání předchozí dávky tocilizumabu musí být zajištěn přístup k dodatečné dávce tocilizumabu. Po léčbě přípravkem Columvi se vyskytly závažné případy ICANS, který může být život ohrožující nebo fatální. K nástupu ICANS může dojít souběžně s CRS, po ustoupení CRS nebo bez přítomnosti CRS. Mezi klinické známky a příznaky ICANS mohou mimo jiné patřit zmatenost, snížená úroveň vědomí, dezorientace, epileptické záchvaty, afázie a dysgrafie. Po podání přípravku Columvi je třeba pacienty sledovat z hlediska známek a příznaků ICANS a případně je okamžitě léčit. Při prvních známkách nebo příznacích ICANS postupujte podle pokynů k léčbě ICANS uvedených v Tabulce 5 SPC Columvi. Předepisující lékař musí pacienta poučit o riziku výskytu, známkách a příznacích CRS a ICANS. Pacientům je třeba vydat kartu pacienta a poučit je, aby měli kartu neustále při sobě. U pacientů léčených přípravkem Columvi se vyskytly závažné infekce, včetně oportunních infekcí. Během léčby přípravkem Columvi byla hlášena febrilní neutropenie. Přípravek Columvi nesmí být podáván pacientům s aktivní infekcí. Imunizace živými vakcínami během léčby přípravkem Columvi se nedoporučuje. U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt znovuzvplanutí nádorového onemocnění a syndromu nádorového rozpadu. Přípravek Columvi obsahuje polysorbát, které mohou způsobit alergické reakce. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců - neotevřená injekční lahvička. **Dostupná balení:** COLUMVI 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok, COLUMVI 10 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum registrace:** 7. 7. 2023. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 24. 7. 2025. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.sukl.cz>**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/uzlo/uploads/attachments/Lecebna_doporuceni_2025_interaktivni_obsah_-_final.pdf](https://www.sukl.cz/uzlo/uploads/attachments/Lecebna_doporuceni_2025_interaktivni_obsah_-_final.pdf), 2. Abramson JS, et al. Glofitamab plus gemcitabin and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404:1940–54.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci léčba dospělých pacientů s R/R DLBCL po nejméně dvou liniích systémové léčby. Léčivý přípravek není hrazen v kombinaci s GemOx v indikaci léčba dospělých pacientů s R/R DLBCL NOS po úvodní linii léčby, kteří nejsou vhodní k ASCT. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Columvi nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Vysvětlivky: GemOx, gemcitabin a oxaliplatin; ASCT, autologní transplantace krvetvorných buněk; 2L+, druhá linie a další; DLBCL NOS, blíže neurčený relabující nebo refrakterní difúzní velkobuněčný B-lymfom.

Reference: 1. David Belada, Marek Trněný a kol. autorů Kooperativní lymfomové skupiny: Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy - XV. vydání (dostupné na: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/Lecebna_doporuceni_2025_interaktivni_obsah_-_final.pdf), 2. Abramson JS, et al. Glofitamab plus gemcitabin and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404:1940–54.

Generační změna terapie klasického Hodgkinova lymfomu

Generational shift of the treatment of classical Hodgkin lymphoma

Sýkorová A.¹, Móciková H.², Procházka V.³

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

³ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) je v moderní hematoonkologii často vnímán jako příběh úspěchu, a to zejména u pacientů mladších 60 let, kde současné léčebné postupy umožňují vyléčení u přibližně 80–90 % nemocných v závislosti na klinickém stádiu. Tento pokrok je výsledkem dlouhodobého výzkumu a zavedení účinných kombinací chemoterapie a radioterapie. Za touto statistikou se však skrývají významné výzvy: akutní i pozdní toxicita standardní léčby a omezené možnosti efektivní terapie pro starší pacienty či nemocné s relabujícím/refrakterním (R/R) průběhem. Klasický HL tak zůstává dynamickým polem vývoje, kde hledání rovnováhy mezi účinností a tolerancí léčby pokračuje. V posledních letech jsme svědky zásadní generační změny v terapeutickém přístupu k léčbě tohoto typu lymfomu, která je poháněna rozvojem cílené léčby a imunoterapie. Nové léky, jako jsou imunokonjugát (brentuximab vedotin) a inhibitory kontrolních bodů imunity (tzv. *immune checkpoint inhibitors* – nivolumab, pembrolizumab), změnily léčebné paradigma zejména ve 3. a vyšší linii léčby a postupně v současné době nově nacházejí své místo i v 1. a 2. linii. Tento posun přináší nejen nové možnosti pro zvýšení účinnosti terapie především u starších nemocných a u R/R formy nemoci, ale také potenciál pro snížení toxicity a zlepšení kvality života mladších pacientů. Cílem tohoto sdělení je shrnout současné poznatky o implementaci inovativních přístupů do 1. a 2. linie léčby cHL a diskutovat jejich dopad na klinickou praxi v kontextu měnícího se terapeutického paradigmatu v rámci moderní personalizované medicíny v českých podmínkách.

KLÍČOVÁ SLOVA: klasický Hodgkinův lymfom – léčba – prognóza – nové léky

SUMMARY: Classical Hodgkin lymphoma (cHL) has long been regarded as a model of success in modern haemato-oncology, particularly among patients younger than 60 years, where contemporary treatment strategies achieve cure rates of approximately 80–90%, depending on clinical stage. These excellent outcomes are the result of decades of clinical research and the development of highly effective chemo-radiotherapy treatments. However, significant challenges remain, including acute and late treatment-related toxicities, as well as the limited therapeutic options for older patients and those with relapsed or refractory (R/R) disease. Consequently, cHL continues to represent an evolving therapeutic landscape, with ongoing efforts focused on optimizing the balance between efficacy and long-term tolerability. In recent years, the field has undergone a paradigm shift with the advent of targeted agents and immunotherapy. Notably, the introduction of the antibody–drug conjugate brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) have reshaped treatment algorithms. Initially reserved for use in later lines of therapy, these agents are now being incorporated increasingly into first- and second-line of treatment. This evolution offers not only the perspective of improved efficacy in older patients and those with R/R disease, but also the potential to mitigate toxicity and enhance quality of life in younger patients. This review provides an overview of the latest evidence on integrating these novel approaches into frontline and second-line treatment of cHL. It also highlights their implications for clinical practice, with particular attention to the evolving therapeutic paradigm and the growing role of personalized medicine within the Czech healthcare context.

KEY WORDS: classical Hodgkin lymphoma – treatment – prognosis – novel agents

ÚVOD

Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) je maligní B – buněčné lymfoproliferativní onemocnění. Charakteristickým histopatologickým rysem je přítomnost tzv. Reedové-Sternbergových buněk, které představují transformované B-buňky,

kteří prošly germinálním centrem, ale mají porušenou expresi typických B-buněčných markerů (CD20). Klonální buněčná populace tvoří pouze malou část nádorové masy – většinu infiltrace představují reaktivní buňky mikroprostředí, což odráží charakteristickou interakci

mezi nádorovými buňkami a imunitním systémem, která je klíčová pro biologii a léčbu cHL [1]. Mezi faktory, které jsou s tímto typem lymfomu prokazatelně spojeny, patří genetická zátěž, expozice virům s abnormální imunitní odpovědí (virus Epstein-Barrové – EBV)

Tab. 1. Určení klinického stadia podle rizikových faktorů dle německé skupiny GHSG.

Rizikové faktory (GHSG)	Stádium (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
žádný	počáteční stádia		pokročilá stádia	
≥ 3 oblasti uzlin	intermediární stádia			
vysoká FW				
MMT				
E-postižení				

a imunosuprese [2–4]. Infekce EBV je detekována u přibližně 30–50 % případů a je spojena s horší prognózou zejména u starších pacientů [4]. Výskyt HL převažuje u mužů (1,3 : 1). Prevalence HL setrvale narůstá, počet žijících osob vzrostl v roce 2021 o 2,2 %. Věkové složení pacientů je charakteristické dvěma vrcholy výskytu (25–44 a 60–69 let). V období 2017–2021 byl v ČR střední věk nově diagnostikovaných nemocných 44 let, 50 % pacientů bylo ve věku 30–64 let. V posledních letech se léčba tohoto typu lymfomu výrazně mění [5]. Tradiční chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT), které dříve zajišťovaly vysokou míru vyléčení, jsou stále častěji kombinovány s moderními cílenými přístupy a imunoterapií. Tyto změny vycházejí z lepšího porozumění biologie onemocnění a snahy o omezení akutní i pozdní toxicity, zároveň usilují o vyšší účinnost a lepší snášenlivost u relaps/refrakterní (R/R) formy lymfomu a u starších pacientů.

VSTUPNÍ VYŠETŘENÍ A RIZIKOVÉ FAKTORY

Správné vstupní vyšetření a přesné určení klinického stadia (KS) představují klíčový krok pro volbu adekvátní léčby, nicméně v současné době při stanovení diagnózy dosud nedokážeme spolehlivě určit, kteří pacienti na léčbu budou odpovídat a u kterých dojde k jejímu selhání. Základním vyšetřením pro určení KS je PET/CT, které přesně určí rozsah lymfomu i případné postižení kostní dřeně (KD) a tím nahrazuje nutnost její biopsie [6,7]. Standardní vstupní vyšetření dále zahrnuje vyšetření krve –

krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, sedimentaci erytrocytů (FW), vyšetření renálních a jaterních funkcí, CRP, testování na HIV a hepatitidy B/C a event. vyšetření PCR EBV z krve. Před zahájením terapie se posuzují kardiální a plicní funkce vzhledem k možné toxicitě CHT. U mladších pacientů je vhodné zvážit kryokonzervaci spermatu u mužů a farmakologickou ochranu gonád u žen s cílem minimalizovat ztrátu plodnosti v důsledku léčby.

V ČR se určuje KS a rizikové faktory (RF) dle Německé studijní skupiny pro HL (German Hodgkin Study Group – GHSG). K RF patří masivní mediastinální tumor (MMT) nebo *bulk* ≥ 10 cm, extranodální postižení (EN), vysoká sedimentace (FW; u B symptomů > 30/h, bez B symptomů > 50/h) a postižení ≥ 3 oblastí lymfatických uzlin. GHSG definuje 3 terapeutické skupiny: časné (časné příznivé), intermediární (časné nepříznivé) a pokročilá stádium (tab. 1) [8].

Mezinárodní prognostický index IPS (*International Prognostic Score*) je nástrojem pro stratifikaci rizika pacientů s pokročilým cHL [9]. Na základě 7 faktorů (věk, pohlaví, klinické stádium, hodnota hemoglobinu, počet lymfocytů a leukocytů, hodnota albuminu) umožňuje predikci přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS). Vyšetření biomarkerů (*thymus and activation-regulated chemokine* – TARC, volná cirkulující DNA) a role měření celkového objemu nádorové tkáně s metabolickou aktivitou (*total metabolic tumor volume* – TMTV) pomocí PET/CT jsou důležitým tématem v oblasti vývoje personalizované terapie

a jejich význam se vyhodnocuje v rámci prospektivních studií, ale standardně se v praxi zatím nevyužívají [10–19].

V budoucnu by měly pomáhat lépe stratifikovat pacienty do rizikových skupin. V současné době se v ČR vyhodnocuje grantový projekt zaměřený na význam cirkulující nádorové DNA pro biologii cHL při diagnóze, v průběhu / na konci léčby a v době relapsu/progrese.

SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ

V ČR se léčba většinou řídí doporučeními GHSG, která na základě rozsáhlých klinických studií a dlouholetých zkušeností stanovuje moderní léčebné postupy. Hlavním cílem GHSG je maximalizovat léčebný efekt a zároveň minimalizovat pozdní nežádoucí účinky terapie. Ve studiích HD9 a HD12 byl u pacientů s pokročilým stádiem zaveden intenzivnější režim eskalovaný (e) BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), který oproti režimu ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) přinesl lepší kontrolu onemocnění, ale byl spojen s vyšší toxicitou [20,21]. Následné studie HD15 a HD18 pak využily průběžná PET/CT vyšetření (tzv. interim PET/CT, iPET) k individualizaci léčby, což umožnilo snížit toxicitu léčby bez ztráty její účinnosti [22,23]. U pacientů s časným stádiem a příznivým rizikem je standardním režimem nadále ABVD [24].

U mladých pacientů je léčba obecně dobře tolerována, nicméně právě po intenzivních režimech typu eBEACOPP se může objevit nezanedbatelná akutní toxicita [25,26]. Vzhledem k dlouhodo-

bému přežití u mladých nemocných představuje hlavní problém zejména pozdní toxicita – sekundární malignity, kardiovaskulární komplikace, plicní postižení, neuropatie, endokrinní poruchy či infertilita [27–33]. Naproti tomu u starších nemocných dominuje akutní toxicita během léčby, která je zhoršená přítomností komorbidit a často vede k nutnosti redukce dávek či vynechání některých cytostatik, což se může projevit sníženou účinností terapie [34,35]. Pozdní následky se u této skupiny uplatňují méně výrazně vzhledem ke kratší očekávané době přežití.

Díky CHT, případně v kombinaci s RT, je dnes možné vyléčit > 90 % pacientů v časném stádiu a 85–90 % v pokročilém stádiu < 60 let [24,25,36,37]. Dle studií GHSG (HD10, HD17, HD18 studie) je 10leté PFS a OS u časných stádií (≤ 75 let) 87 % a 94 %, 5leté PFS a OS u časných nepříznivých (intermediárních) stádií (≤ 60 let) 95,1 %, resp. 98,6 %, a u pokročilých stádií (≤ 60 let) 93 % a 98,1 % [24,25,37]. Naopak u starších pacientů (> 60 let) jsou výsledky horší, s častějšími relapsy a mortalitou kolem 35 % [38,39]. GHSG prezentovala u této skupiny nemocných 5leté OS 65 % (HR = 3,9) a podobné výsledky ukázala i česká analýza z roku 2020 (5leté PFS a OS 65,7 %, resp. 70,5 %) [40,41].

Ačkoli by se mohlo zdát, že léčba u mladších nemocných dosáhla svého vrcholu, v posledních letech prošla zásadní proměnou díky hlubšímu porozumění biologie tohoto onemocnění. Aktuální trendy se dále zaměřují na integraci cílených léčiv a imunoterapii, jako jsou brentuximab vedotin (BV; proti antigenu CD30) nebo inhibitory kontrolních bodů (nivolumab, pembrolizumab; blokáce interakce mezi receptorem PD-1 [programmed cell death protein] na T-lymfocytech a ligandem programované buněčné smrti PD-L1/PD-L2 [programmed cell death ligand] na lymfomových buňkách) s cílem dále zlepšit účinnost a snížit pozdní následky konvenční CHT a RT [42–44]. Brentuximab vedotin cíleně ničí nádorové buňky, ni-

volumab (N) a pembrolizumab obnovují imunitní odpověď. Tyto léky se osvědčily v monoterapii ve 3. a vyšší linii léčby, kde jsou současným zavedeným léčebným standardem a postupně se zavádějí v kombinaci s CHT i do časnějších linií léčby [26,43–47]. PET-adaptovaná léčba navíc umožňuje přizpůsobit intenzitu terapie podle časné odpovědi. Kombinace CHT a cílené léčby/imunoterapie v 1. i 2. linii již v současné době nahrazují některé dosavadní protokoly a začínají se testovat v 1. linii léčby i režimy bez cytostatik (tzv. *chemo-free* režimy).

ČASNÉ STÁDIUM CHL

Časně (časné příznivé) stádium

V tomto stádiu se nejčastěji nacházejí mladší nemocní (20–40 let). Prognóza je obecně velmi dobrá. Role RT v léčbě časného stádia je i nadále předmětem intenzivních odborných debat. Před zavedením PET vyšetření studie GHSG HD10 stanovila jako optimální léčbu 2 cykly chemoterapie ABVD následovanou RT na postižená místa (*involved field* – IFRT) v dávce 20 Gy, přičemž dosažené 10leté PFS činilo 87 % [24]. Studie GHSG HD13 ukázala, že u časných příznivých stádií nelze bezpečně redukovat počet cytostatik v režimu ABVD, protože to vedlo k horším výsledkům [48]. Použití časného PET v průběhu terapie k rozhodování o potřebě RT po CHT bylo testováno ve třech klíčových studiích: UK-NCRI RAPID, EORTC/LYSA/FIL H10 a GHSG HD16 [36,49–51]. V těchto studiích měli pacienti s iPET negativním výsledkem lepší PFS než iPET pozitivní pacienti. Ve všech třech studiích se konzistentně potvrdilo, že iPET pozitivní pacienti mají vyšší riziko relapsu než pacienti s PET negativitou. Všechny tři studie prokázaly výhodu RT ve smyslu lepšího PFS o 7–12 %, bez rozdílu v celkovém přežití [36,49–51]. Ukázalo se, že u pacientů s časným stádiem ve studii H10 vedlo vynechání RT u PET negativních nemocných ke snížení 5letého PFS z 99 % na 87,1 %. Výsledkem ve studii H10 bylo výrazně vyšší riziko relapsu u nemocných bez RT a studie mu-

sela být předčasně ukončena [50]. Cílem studie HD16 bylo ověřit, zda je možné u pacientů s negativním iPET (po 2 cyklech ABVD) vynechat následnou RT a tím snížit riziko pozdní toxicity. U pacientů s iPET-negativitou byla randomizace ke sledování nebo k RT (20 Gy). Pětileté PFS bylo vyšší při zachování RT (93,4 vs. 86,1 %) a ukázalo se, že i přes negativní iPET2 RT významně přispívá k dlouhodobé kontrole onemocnění a její vynechání je spojeno s vyšším rizikem relapsu [49].

Přes jasnou superioritu kombinované modality (CHT a RT) z hlediska rizika relapsu může vynechání RT přinést některým pacientům dlouhodobé výhody, které se liší dle věku, pohlaví a lokalizace onemocnění. Jakékoli rozhodnutí o vynechání RT by tak mělo být včas konzultováno s radiačním onkologem, aby bylo možné zvážit rizika vs. přínosy. Pokud je RT vynechána u iPET negativních pacientů, je vhodné podat celkem 3–4 cykly režimu ABVD. Ve studii H10 byla u pacientů s časným a intermediárním stádiem s pozitivitou iPET vyšetření léčba intenzifikována na eBEACOPP s následnou RT. Výsledky ukázaly signifikantní zvýšení 5letého PFS z 77,4 % na 90,6 % a OS z 89,3 % na 96 % v ramenu s eskalací (OS $p = 0,062$), přestože se objevilo více časně toxicity. Studie H10 tedy poskytla důkaz, že u pacientů s časným stádiem, kteří nedosáhnou negativního iPET po ABVD, je intenzifikace CHT přínosná [50]. Studie pro časně stádium a studie zkoumající možnost deeskalace léčby s cílem omezit RT integrací nových léčiv jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě jsou shrnuty v tab. 3.

Časně nepříznivé (intermediární) stádium (< 60 let)

Intermediární stádium HL, označované i jako časně nepříznivé stádium, představuje skupinu pacientů s lokalizovaným onemocněním (stádia I–II), kteří ale mají RF, jež zvyšují pravděpodobnost relapsu. Mezi tyto faktory patří MMT, zvýšená sedimentace, postižení ≥ 3 lymfatických oblastí a EN postižení. Výjimku tvoří pa-

Tab. 2. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
Časné a intermediární stadium		
HD10²⁴ A: 2× ABVD + IFRT 20 Gy B: 2× ABVD + IFRT 30 Gy C: 4× ABVD + IFRT 20 Gy D: 4× ABVD + IFRT 30 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	10letý PFS ve všech ramenech 87 %
HD13⁴⁸ A: 2× ABVD + IFRF 30 Gy B: 2× ABV + IFRT 30 Gy C: 2× AVD + IFRT 30 Gy D: 2× AV + IFRT 30 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	5letý PFS 93,5 %; 82,1 % 89,6 %; 98,1 %
HD16⁴⁹ 2× ABVD, PET2: standard: + IFRT 20 Gy bez ohledu na iPET2 PET2-: sledování PET2+: IFRT 20 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	5letý PFS: lepší PFS při zachování RT (s RT 93,4 vs. 86,1 % bez RT)
HD19 6× pembrolizumab + ISRT 20 Gy	18–75 let KS I-II bez RF (časné)	výsledky nejsou k dispozici
RAPID⁵¹ 3× ABVD, PET2: PET2-: IFRT 30 Gy vs. bez IFRT PET2+: 4. cyklus ABVD + IFRT 30 Gy	16–75 let KS IA/IIA bez „bulky“	3leté PFS PET2-: 94,6 % (RT) vs. 90,8 % (bez RT), PET2+: 87,6 %
EORTC/LYSA/FIL H 10⁵⁰ 2× ABVD, PET2: kontrola: 1× ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) PET2-: 2× ABVD bez RT PET2+: 2× eBEACOPP + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) (intenzifikace)	15–70 let KS I a II bez RF dle EORTC (časné)	5leté PFS PET2-: 99 %, PET2+: 77,4 % 87,10% 90,60% (PET2+ pacienti byli hodnoceni společně: časné + intermediární)
SGN35-027 (PART C)⁵⁵ 4× BV-nivolumab-doxorubicin-dakarbazin (bez RT)	18–77 let KS I a II bez bulky	1letý PFS 100 % výsledky zatím nejsou k dispozici
AHOD 2131⁵⁷ 2× ABVD, PET2: PET2-: 2× ABVD vs. 4× BV-nivolumab (bez RT) PET2+: 2× eBEACOPP + ISRT vs. 4× BV-nivolumab + ISRT	5–60 let KS I a II bez RF (časné)	
RADAR⁵⁶ 2× ABVD, PET2: PET2-: 1× ABVD bez RT PET2+: 2× ABVD + ISRT vs. 2× brentuximab vedotin-AVD, PET2: PET2-: 1× BV-AVD bez RT PET2+: 2× BV-AVD + ISRT	16–69 let KS IA/IIA bez bulky	výsledky zatím nejsou k dispozici
2× BV-AVD, PET2:⁵⁸ PET2-: 2× BV-AVD PET2+: 4× BV-AVD	≥ 18 let I a II, „non bulky“ (časné a intermediární)	3letý PFS: 94 %
2× BV-AD, PET2:⁵⁹ PET2-: 2× BV-AD PET2+: 4× BV-AD	≥ 18 let KS I a II, „non bulky“ (časné a inter- mediární)	5letý PFS: 91 %
HD11²⁴ A: 4× ABVD + IFRT 30 Gy B: 4× ABVD + IFRT 20 Gy C: 4× bBEACOPP + IFRT 30 Gy D: 4× bBEACOPP + IFRT 20 Gy	16–75 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	10letý PFS 83,3 %, 74,6 %, 82,9 %, 81,9 %
HD14⁵⁴ 4× ABVD + IFRT 30 Gy 2× eBEACOPP + 2× ABVD + IFRT 30 Gy	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	5leté PFS 89,10% 95,40%

Tab. 2 – pokračování. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
HD17³⁷ 2× eBEACOPP + 2× ABVD, PET4; PET2+: IFR 30 Gy nebo INRT 30 Gy PET2-: IFRT 30 Gy nebo bez RT	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	5leté PFS u PET2-: 95,1 % (bez RT) vs. 97,3 % (s RT)
NIVAHL⁴⁵ 4× N-AVD + ISRT 30 Gy 4× N + 2× N-AVD + 2× AVD + ISRT 30 Gy	18–60 let (intermediární)	3leté PFS 98% 100%
EORTC/LYSA/FIL H10⁵⁰ 2× ABVD, PET2: kontrola: 2× ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) PET2-: 4× ABVD bez RT PET2+: 2× eBEACOPP + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) (intenzifikace)	15–70 let KS I a II s RF dle EORTC kritérií (intermediární)	5leté PFS 92,10% 89,60% PET2 + pacienti byli hodnoceni společně (časné + intermediární)
4× BV+AVD, PET4: ± RT⁶⁰ PET4-: 4 kohorty – 1.–3. kohorta s různou intenzitou RT 20–30 Gy, 4. kohorta bez RT	KS I a II s RF vč. bulky (intermediární)	2leté PFS 93,1 %, 96,6 %, 89,7 %, 96,6 % pro kohorty 1–4
HD20 (INDIE)⁶³ 2× tislelizumab, PET2: PET2-: 4× tislelizumab ± ISRT 30 Gy PET2+: 4× tislelizumab-AVD ± ISRT 30 Gy	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	výsledky zatím nejsou k dispozici
AHOD 2131⁵⁷ 2× ABVD, PET2: PET2-: 4× AVD vs. 4× BV-nivolumab (bez RT) PET2+: 2× eBEACOPP + ISRT vs. 4× BV-nivolumab + ISRT	5–60 let KS I a II s RF (intermediární)	výsledky zatím nejsou k dispozici
Pokročilé stadium		
HD9²⁰ 4× COPP/4× ABVD ± RT 8× bazální BEACOPP ± RT 8× eBEACOPP ± RT	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	10leté FFTF: 64 % 70 % 82 %
HD12²¹ A: 8× eBEACOPP + RT 30 Gy B: 8× eBEACOPP, dále bez RT C: 4× eBEACOPP + 4× bazální BEACOPP + RT 30 Gy D: 4× eBEACOPP + 4× bazální BEACOPP, dále bez RT	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	5leté PFS 88,50% 86,50% 86,60% 83,50%
HD15²² 8× eBEACOPP + IFRT 30 Gy u PET+ 6× eBEACOPP + IFRT 30 Gy u PET+ 8× bazální BEACOPP14 + IFRT 30 Gy u PET+	18–60 let KS IIB (EN, MMT), III a IV	5leté FFTF 84,40% 89,30% 85,40%
HD18^{23,25} 2× eBEACOPP, PET2: PET2-: 6× eBEACOPP, B: PET2-: 2× eBEACOPP PET2+: 6× eBEACOPP, PET2+: 6× eBEACOPP + rituximab	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	5leté PFS PET2-: 4 vs. 6 cyklů 92,2 % vs. 95,4 % PET2+: 89,7 % bez rituximabu vs. 88,1 % s rituximabem
HD21²⁶ A: 2× eBEACOPP, PET2: PET2-: 2× eBEACOPP ± ISRT 30 Gy, PET2+: 4× eBEACOPP B: 2× BrECADD, PET2: PET2-: 2× BrECADD ± ISRT 30 Gy PET2+: 4× BrECADD ± ISRT 30 Gy		4leté PFS A: 90,9 vs. B: 94,3 %
RATHL¹¹³ 2× ABVD, PET2: PET2-: 4× ABVD vs. 4× AVD PET2+: 4× eBEACOPP nebo 6× bBEACOPP14	18–79 let KS II–IV (pokročilé)	7leté PFS: 85,7 % ABVD vs. 84,4 % AVD 67,50 %

Tab. 2 – pokračování. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
SWOG1826⁴⁶ 6× N-AVD vs. 6× BV-AVD ± IFRT 30 Gy	≥ 12 let (12–83 let) KS III, IV (pokročilé)	2leté PFS 92 % vs. 83 %
ECHELON-1^{66,67} 6× ABVD vs. 6× BV-AVD	nad 18 let (18–83 let) KS III, IV (pokročilé)	7leté PFS 74,5 vs. 82,3 % (7leté OS: 88,8 vs. 93,5 %)
Starší nemocní ≥ 60 let		
BV monoterapie⁷⁸	≥ 60 let	2leté PFS 30 %
BV-bendamustin⁷⁹ BV-dakarbazin⁷⁹	≥ 60 let ≥ 60 let	medián PFS 40,3 měsíce medián PFS 46,8 měsíců
BV-AVD sekvenční podání:⁸⁰ 2× BV – 6× AVD – 4× BV	60–88 let pokročilé 82 %	2leté PFS 84 %
BV-CAP (BV, CF, adriamycin, predniso/ion)⁸²	60–84 let (pokročilé 94 %)	1leté PFS 74 %
HD21 BrECADD⁷⁶ 2× BrECADD, PET2: PET2–: 2× BrECADD ± IFRT 30 Gy PET2+: 4× BrECADD ± IFRT 30 Gy	61–75 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV (pokročilé)	1leté a 2leté PFS 95,1 % a 91,5 %
SWOG1826 – subanalýza 6× N-AVD vs. 6× BV-AVD ± IFRT 30–36 Gy	60–87 let KS III a IV (pokročilé)	2leté PFS N-AVD 89 % vs. BV-AVD 64 % 2leté OS N-AVD 96 % vs. BV-AVD 85 %
ECHELON-1^{66,67} 6× BV-AVD vs. 6× ABVD	60–83 let KS III a IV (pokročilé)	5leté PFS BV AVD 67,1 % vs. ABVD 61,6 %
RAtiFY¹¹⁴ 3× tislelizumab (T), PET: PET2–: časné: 2× T ± RT, udržovací terapie T na 2 roky intermediární: 2× T-AVD ± RT pokročilé: 4× T-AVD ± RT PET2+: časné a intermediární: 4× T-AVD ± RT pokročilé: 6× T-AVD ± RT	> 60 let (všechna stadia)	výsledky zatím nejsou k dispozici
Různé stadium a věk		
pembrolizumab + 2–6× AVD⁶¹	18–69 let (všechna stadia, pokročilé 60 %)	2leté PFS 97 %
pembrolizumab-AVD sekvenčně:⁶² 3× pembrolizumab + 4–6× AVD	21–77 let (intermediární a pokročilé, pokročilé 60 %)	2leté PFS 100 %

cienti s KS IIB, s MMT a/nebo EN postižením, kteří se terapeuticky řadí k pokročilým stádiím. Pacienti s intermediárním stádiem vyžadují intenzivnější terapeutický přístup ve srovnání s nemocnými s časným příznivým stádiem. Historicky byla standardem léčba kombinací 4 cyklů ABVD a IFRT 30 Gy podle studie HD 11 [24,52]. Randomizovaná studie HD14 kombinovala intenzivnější režim eBEACOPP s ABVD a RT a zlepšilo se 5leté PFS v experimentálním rameni [53]. Desetiletá data potvrzují benefit této es-

kalace CHT (10leté PFS 91,2 vs. 85,6 %; $p = 0,0001$) [54]. Studie GHSG HD17 byla klíčová pro změnu přístupu k léčbě intermediárního stádia, zejména pokud jde o vynechání RT u pacientů s negativním PET po 4 cyklech terapie. Výsledky ukázaly, že u pacientů s PET negativitou po 2 cyklech eBEACOPP a 2 cyklech ABVD bez RT bylo 5leté PFS srovnatelné se stejnou léčbou v kombinaci s RT. Rozdíl v OS mezi oběma skupinami byl minimální, což naznačuje, že vynechání RT nemělo negativní dopad na dlouho-

dobé přežití pacientů. Tato studie tedy prokázala, že u chemosenzitivních pacientů je možné vypustit RT bez významného snížení účinnosti léčby [37]. Dle studie EORTC/FIL/H10 lze alternativně eskalovat léčbu po režimu ABVD při iPET2 pozitivitě na eBEACOPP v kombinaci s RT [50]. Dle německé randomizované studie fáze II NIVAHL lze v 1. linii léčby použít kombinaci režimu AVD (adriamycin, vinblastin, dakarbazin) a nivolumabu v konkomitantním nebo sekvenčním podání s následnou RT s do-

Tab. 3. Souhrn doporučení léčby u nemocných s cHL ≤ 60 let a > 60 let [69].

Klinické stadium – časné	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I–II A/B bez RF	2× ABVD + 20 Gy ISRT	2× ABVD + ISRT 20 Gy při plicním postižení: 2× AVD + ISRT 20 Gy
Klinické stadium + RF – intermediární	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I–II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50 (A) nad 30 (B tj. s B symptomy) d. extranodální postižení pozn.: IIB s MMT a/nebo s EN postižením léčba jako pokročilá stádia	2× BEACOPDe + 2× ABVD a další postup dle PET4: PET4 negativita: bez RT PET4 pozitivita: ISRT 30 Gy pozn.: PET2 se neprovádí! alternativa: 2× ABVD a další postup dle PET2: PET2 negativita: 2× ABVD + IS RT 30 Gy PET2 pozitivita: 2× BEACOPPe (BEACOPDe) + ISRT 30 Gy 4× nivolumab-AVD + ISRT 30 Gy	2× ABVD + 2× AVD + IS RT 30 Gy při plicním postižení 4× AVD + ISRT 30 Gy alternativa: 4× nivolumab-AVD + ISRT 30 Gy
Klinické stadium + RF – pokročilé	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
III–IV A/B + IIB s MMT a/nebo s EN postižením	PET2 negativita: 4× BrECADD PET2 pozitivita: 6× BrECADD alternativní postupy: 6× nivolumab-AVD 6× BV-AVD při nedostupnosti nivolumabu/BV: 4–6× BEACOPDe do 59 let 2× ABVD + 4× BEACOPDe do 59let + RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS)	≤ 70(75) let fit pacienti PET2 negativita 4× BrECADD PET2 pozitivita: 6× BrECADD > 75 let nebo ≤ 75 let komorbidní 6× nivolumab-AVD 6× BV-AVD při nedostupnosti nivolumabu/ BV: 2× ABVD + 4× AVD – vynechání bleomyci- nu u PET2 negativity

A(B)VD – adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin; B – přítomnost B symptomu; BEACOPD – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, dakarbazin, prednison; BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; esk – eskalovaný; BrECADD – brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, adriamycin, dakarbazin, dexamethason; BV – brentuximab vedotin; protonová vs. fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity; EN – extranodální postižení; ISRT – involved site radioterapie; MMT – masivní mediastinální tumor; RF – rizikové faktory

sažením CR 83 % a 84 % a dlouhodobým 3letým PFS (pro všechny pacienty 99 %, v konkomitantní skupině 100 % a v sekvenční skupině 98 %). Tato léčba ale nemá v ČR úhradu zdravotní pojišťovny (ZP) [45,47]. Studie pro intermediární stádia a studie zkoumající možnost deeskalace léčby integrací nových léčiv jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě 1. linie jsou shrnuty v tab. 3.

Aktuální trendy v léčbě časného a intermediárního stádia

Zahrnují přístup s úpravou léčby dle PET vyšetření, jež umožňuje modifikovat in-

tenzitu terapie na základě časné léčebné odpovědi zejména ve vztahu k indikaci RT, a také začlenění nových cílených přípravků s cílem redukovat nutnost CHT a RT.

Studie SGN 35-027 (Part C) zkoumá v 1. linii léčby účinnost a bezpečnost kombinace BV s nivolumabem s deeskalací CHT (pouze AD – adriamycin, dakarbazin) s cílem dosáhnout vysoké míry remise a snížení potřeby CHT a RT u nemocných s KS I a II bez MMT [55]. Výsledky této studie jsou zatím slibné, ale krátký medián sledování neumožňuje posoudit dlouhodobou účinnost

a pozdní toxicitu. Vzhledem k malé, selektované populaci mladších pacientů (n = 154) nelze tyto závěry bez dalšího ověřování zobecnit na širší populaci časných stádií HL, zejména na starší či komorbidní nemocné.

Studie RADAR zkoumá začlenění BV v průběhu 1. linie léčby u nemocných s KS I a IIA stádiem bez MMT a testuje režim BV-AVD s PET řízenou terapií s otázkou úpravy nebo vynechání RT u iPET negativních nemocných [56].

AHOD 2131 je randomizovaná studie fáze III hodnotící PET řízenou léčbu u pacientů s časným příznivým a interme-

diárním stádiem, kdy po 2 cyklech ABVD u PET2 negativních nemocných je testována kombinace **BV-nivolumab** s cílem redukce RT, zatímco PET2 pozitivní nemocní přecházejí na intenzivnější režim (eBEACOPP s RT). Studie sleduje možnost snížení intenzity CHT a RT, výsledky zatím nejsou k dispozici [57].

Abramson a kol. testovali v 1. linii léčby režim **BV-AVD** s cílem vynechat RT u pacientů s „non-bulky“ časným/intermediárním stádiem. Léčba 4x BV-AVD vedla k dosažení kompletní remise (CR) v 91,2 % případů a 3leté PFS a OS byly 94 % a 97 %. Vysoká míra toxicity *grade* 3 a 4 (neutropenie 62 %, febrilní neutropenie 35 % a periferní sensorická neuropatie 24 %) však byla u této skupiny níže rizikových pacientů hodnocena jako neakceptovatelná [58]. Naopak režim BV-AD (4–6 cyklů) u následné kohorty nemocných prokázal vysokou účinnost (CR 97 %, 5leté PFS 91 %) při výrazně příznivějším bezpečnostním profilu [59]. Tento režim se jeví jako potenciálně vhodná alternativa k BV-AVD, zejména pro pacienty s intermediárním stádiem.

Kumar et al. v podobné studii hodnotili účinnost a bezpečnost kombinace **BV-AVD** u nově diagnostikovaných pacientů s časným nepříznivým (intermediárním) stádiem vč. „bulky“ postižení. Pacienti dostali 4 cykly BV-AVD a následně byla aplikace RT řízena výsledkem PET/CT po 4. cyklu. PET-negativní pacienti byli zařazeni do 4 kohort s různou intenzitou RT, vč. kohorty bez RT (kohorta 4). PET-4 negativity bylo dosaženo u 83–93 % pacientů napříč kohortami, 2leté PFS bylo 90–97 % a OS 99 %. Léčba byla dobře tolerována, nejčastější toxicitou byla periferní neuropatie (54 %) a neutropenie (44 %), většinou nízkého stupně. Ačkoli byla neutropenie častá, výskyt febrilní neutropenie byl nízký (8 %) – podle protokolu všichni pacienti povinně dostávali podporu růstovým faktorem (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF). Výsledky ukazují, že BV-AVD je účinný režim umožňující u části pacientů bezpečně snížit

nebo vynechat RT bez ztráty léčebného efektu [60].

Probíhající klinické studie testují u různého rizika HL vč. časného a intermediárního stádia kombinace **antiPD-1 terapie (nivolumab a pembrolizumab) s chemoterapií AVD** či sekvenční podání antiPD-1 terapie před AVD v kombinaci s/bez RT. Tyto režimy se jeví jako perspektivní, zejména u rizikových pacientů v intermediárním stádiu, u nichž by mohly přinést vyšší léčebnou účinnost při zachování nízké toxicity [47,61,62].

Možností vyléčení časných stádií bez CHT se zabývají 2 plánované PET řízené studie GHSG HD19 pro časné příznivé stádium a HD20 pro časné nepříznivé (intermediární) stádium (studie INDIE) [63].

POKROČILÉ STÁDIUM (< 60 LET)

Léčba pokročilého stádia představuje dlouhodobou výzvu spočívající v nutnosti dosažení trvalé remise při současném omezení pozdní toxicity léčby. Standardem léčby u nemocných do 55–60 let byl po desetiletí režim eBEACOPP. Výhodou této intenzivní terapie je vysoká míra CR, delší PFS oproti režimu ABVD a vynikající dlouhodobé přežití, nevýhodou je ale průvodní akutní/pozdní toxicita. Německá skupina ve svých dalších studiích prokázala možnost snížení z 8 na 4 cykly u pacientů, kteří po 2 cyklech eBEACOPP dosáhli PET negativity a vynechání RT u PET negativních nemocných po skončení CHT [21–23,25]. Multicentrická randomizovaná otevřená studie fáze III-GHSG HD 21 srovnávala režim eBEACOPP s režimem BrECADD [26]. Režim **BrECADD** je modifikovaný eBEACOPP, ve kterém jsou bleomycin a vinkristin nahrazeny BV, dávky etoposidu a adriamycinu jsou upraveny, cyklofosfamid zůstává beze změn, prednison je nahrazen dexamethasonem a ke snížení gonadální toxicity je prokarbazin nahrazen dakarbazinem [26,64]. Studie HD 21 byla koncipována jako léčba upravená dle iPET po 2 cyklech: pacienti s negativním iPET (po 2 cyklech) byli léčeni men-

ším počtem cyklů (4 vs. 6). Výsledky ukázaly, že režim BrECADD prokázal lepší účinnost oproti eBEACOPP – 4leté PFS bylo 94,3 vs. 90,9 % (HR 0,66; $p = 0,035$), obdobné výsledky byly zaznamenány i u podskupin bez ohledu na výsledek iPET po 2 cyklech. Čtyřleté PFS u pacientů léčených režimem BrECADD bylo 96,8 % (95 % CI 95,0–98,5) u pacientů s iPET2 negativitou a 90,3 % (95 % CI 86,6–94,3) s iPET2 pozitivitou. Režim BrECADD je podstatně lépe tolerován než eBEACOPP – o 20 % více nemocných dokončilo terapii v plných dávkách oproti pacientům léčeným eBEACOPP. Závažná nehematologická toxicita byla u obou režimů srovnatelná (BrECADD 19 % vs. eBEACOPP 17 %), u režimu BrECADD došlo ke snížení hematologické toxicity (min. 1x transfuze 52 vs. 24 %, min. 1x substituce trombocytů 34 % vs. 17 %). Nižší výskyt periferní neuropatie byl pozorován v rameni s režimem BrECADD oproti eBEACOPP (39 vs. 49 %, *grade* 2 6 vs. 14 %, *grade* 3 1 % a 2 %) [26].

U režimu BrECADD byla zaznamenána výrazně vyšší míra obnovy gonadální funkce (dle parametru folikulostimulačního hormonu) po 4 letech ve srovnání s eBEACOPP (95,3 % ve skupině BrECADD vs. 73,3 % ve skupině eBEACOPP; HR 1,69 [95% CI 1,34–2,14] u žen; 85,6 % vs. 39,7 %, HR 3,28 [2,51–4,30] u mužů). Studie tak potvrdila lepší účinnost režimu BrECADD při současném zlepšení bezpečnostního profilu, což má zásadní význam zejména pro mladší pacienty [65].

Zcela novým směrem se vydala americká randomizovaná studie fáze III S1826, která porovnávala účinnost a bezpečnost kombinace **nivolumabu** s AVD (N-AVD) oproti režimu BV v kombinaci s AVD v 1. linii u pacientů ve stádiu III/IV [46]. Režim BV-AVD byl dosud standardní léčbou v USA pro pacienty s pokročilým stádiem na základě výsledků randomizované studie fáze III ECHE-LON-1 [66]. Sedmiletá data studie ECHE-LON-1 ukázala pokračující signifikantní benefit PFS a OS pro režim BV [67].

Studie S1826 zahrnovala adolescenty, dospělé, vč. nemocných ≥ 60 let a pro-

kázala významně lepší 2leté PFS režimu N-AVD oproti režimu BV-AVD: 92 % (95% CI 89–94) vs. 83 % (95% CI 79–86); HR 0,45 (95% CI 0,30–0,65); $p < 0,001$ [46]. Zajímavé je, že zlepšení bylo konzistentní napříč podskupinami, vč. pacientů se špatnou prognózou. Režim N-AVD tak zlepšuje výsledky pokročilého stádia cHL u všech pacientů bez ohledu na EBV status nebo histologický podtyp [68].

Výsledky obou studií podporují změnu paradigmatu v léčbě 1. linie cHL. Studie HD21 ukazuje na možnost deescalace CHT při zachování léčebné účinnosti a snížení toxicity léčby, studie S1826 staví do popředí imunoterapii v kombinaci s méně intenzivní CHT [26,46]. Výsledky těchto 2 studií nelze mezi sebou porovnávat z důvodu odlišných charakteristik nemocných a různé délky sledování. Do budoucna bude nutné se zaměřit na určení RF, které umožní lépe individualizovat volbu režimu podle charakteristik a prognózy konkrétního pacienta.

Pro klinickou praxi to znamená personalizovaný přístup, kdy může být terapie volena nejen podle stádia a prognostických faktorů, ale i s ohledem na věk, komorbiditu, preferenci pacienta a dostupnost moderních léků. Studie S1826 a HD21 ukazují, že režimy N-AVD či BrECADD se stávají novým standardem léčby pro pokročilá stádia a již jsou využívány v běžné praxi i v ČR. Žádný z těchto režimů zatím nemá v ČR úhradu ZP, ale 3. 6. 2025 Evropská léková komise schválila BV pro léčbu pacientů s pokročilým stádiem (IIB s RF, III a IV) v 1. linii do kombinace s chemoterapií ECADD (režim BrECADD). Vývoj léčby a přehled studií jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě 1. linie jsou shrnuty v tab. 3 [69].

ÚSKALÍ A NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY U PACIENTŮ ≥ 60 LET

Podíl starších nemocných s cHL ≥ 60 let se uvádí kolem 10–30 % [39], přičemž v ČR představuje kolem 11 % nemocných [41]. U této skupiny nemocných je celkové přežití výrazně nižší. Starší nemocní mají ve srovnání s mladšími pacienty odlišné biologické chování

tumoru, vyšší výskyt histologického subtypu se smíšenou buněčností a častější výskyt EBV positivity. Onemocnění bývá diagnostikováno většinou v pokročilém stádiu. U starších komorbidních nemocných není léčba optimalizována a měla by být individualizována pro obecně špatnou toleranci CHT a RT [38,39,41]. Budoucnost léčby cHL u této skupiny nemocných směřuje k individualizovanému přístupu (dle biologického věku, komorbidit i funkčního stavu nemocného) a ke snížení toxicity. Do popředí se dostává komplexní geriatrické hodnocení, které pomáhá určit toleranci léčby a přizpůsobit intenzitu terapie individuálním potřebám pacienta [70–72]. Současné polychemoterapeutické režimy jsou nahrazovány nebo doplňovány modernějšími cílenými přístupy v kombinaci s BV a imunoterapií se snahou minimalizovat toxicitu léčby, zvýšit její účinnost a zachovat kvalitu života.

Klasické režimy pro pokročilé stádium, jako ABVD či BEACOPP, jsou u starších pacientů hůře tolerované. Limitujícím faktorem je zejména plicní toxicita spojená s bleomycinem (BLT), dále kardiotoxicita antracyklinů, výrazná myelotoxicita a vyšší riziko infekčních komplikací. Riziko BLT se navíc zvyšuje s věkem, komorbiditami a renální dysfunkcí [35,73]. Starší nemocní by neměli dostat více jak 2 cykly bleomycinu pro riziko úmrtí z důvodu plicní toxicity [35]. Je kladen důraz na použití antracyklinu, protože jeho podání významně zlepšuje prognózu nemocných [38,39,41]. Použití antracyklinu je ale problematické u pacientů s kardiální komorbiditou, a to zejména s kardiálním selháváním a u pacientů ≥ 70 let. V již zmíněné studii ECHOLON-1 ukázala subanalýza zaměřená na starší pacienty ve stádiu III/IV, že léčba kombinací BV-AVD je v této specifické populaci spojena s výraznou toxicitou (myelotoxicita, neurotoxicita), a proto se u starších nemocných v běžné klinické praxi zpravidla nepoužívá [66]. Nedávno publikovanou průlomovou studií pro starší pacienty v pokročilém stádiu III/IV je americká akademická

studie S1826, která v subanalýze ($n=99$) ukázala, že kombinace 6 cyklů N-AVD má vyšší účinnost a je lépe tolerována než 6 cyklů BV-AVD [74,75]. V mediánu sledování 2,1 roku dosáhla skupina léčená N-AVD 2letého PFS 89 %, zatímco skupina s BV-AVD 64 % (HR 0,25, 95% CI 0,09–0,63; $p = 0,001$). Prodloužení PFS se promítlo již po 2 letech do delšího OS u nemocných léčených N-AVD (96 vs. 85 %, HR 0,16, 95 % CI 0,03–0,75; $p = 0,005$) [75]. Dvouleté EFS (*event free survival*) bylo 89 vs. 58 % (HR 0,18, 95 % CI 0,07–0,47, $p < 0,001$) a mortalita z jiných důvodů než relaps (non-relapsová mortalita) byla pozorována v 6 vs. 16 % u nemocných léčených N-AVD, resp. BV-AVD (sepsis/infekce 2 vs. 5, jiná malignita 0 vs. 1, jiné příčiny než lymfom 1 vs. 2). Ve skupině s BV-AVD bylo zaznamenáno více infekcí, septických komplikací a periferní neuropatie. Navíc 33 % pacientů v této skupině muselo léčbu předčasně ukončit kvůli nežádoucím účinkům, zatímco ve skupině s N-AVD to bylo pouze 10 % [75]. Na základě těchto výsledků se kombinace N-AVD jeví jako nová standardní léčba pro starší pacienty s pokročilým HL bez kardiálních komorbidit, která nabízí vyšší účinnost a lepší toleranci ve srovnání s dosavadními režimy (žádá se ZP o úhradu nivolumabu do kombinace AVD).

Na ISHL/ASH 2024 byla prezentována data o použití režimu BrECADD u starších nemocných (fáze II této studie zahrnovala i starší pacienty ve věku 61–75 let, $n = 85$, medián věku 66,5 let, KS IV 54 %, IPS ≥ 3 73 %, PS ECOG ≥ 1 bylo u 52 % pacientů). Medián CIRS-G byl 3 (0–10), jednalo se tedy převážně o fit nemocné. Po dvou cyklech BrECADD dosáhlo CR 59 % pacientů, což zkrátilo léčbu na 4 cykly u většiny z nich. Léčbu dokončilo dle plánu 87 % pacientů (CR 82 %) [76]. 2leté PFS bylo 91,5 % (95 % CI 85–98), což je srovnatelné s výsledky u mladších pacientů, 2leté OS bylo 90,7 % (95 % CI 83–98). Léčba byla obecně dobře tolerována a nebyla zaznamenána žádná úmrtí související s terapií. Toxicita léčby *grade* ≥ 3 byla významná – febrilní

Tab. 4. Záchranné režimy pro 2. linii léčby před autologní transplantací.

Režim	Počet	CR (%)	PFS (%)
ICE/GVD	97	77	78 % v 5 letech
BV+			
bendamustin ⁸⁷	55	74	70 % ve 2 letech
ICE ⁸⁸	45	74	80 % ve 2 letech
DHAP ⁸⁹	55	81	74 % ve 2 letech
gemcitabin ⁹⁰	42	67	neuveдено
BV-nivolumab⁹¹	91	67	77 % ve 3 letech
pembrolizumab-ICE⁹²	42	87	88 % ve 2 letech
pembrolizumab-GVD⁹³	39	95	100 % v 1 roce
nivolumab-ICE (NICE)⁹⁴		86	88 % ve 2 letech
BEGEV ⁹⁵	59	75 %	77 % v 5 letech
DHAP ⁹⁶	279	24 % (CT)	62 % ve 3 letech

BEGEV – bendamustin, gemcitabin, vinorelbin; BV – brentuximab vedotin; CR – kompletní remise; CT – CT vyšetření; DHAP – dexamethason, high dose Ara-C, cisplatina; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; ICE – ifosfamid, carboplatina, etoposid; PFS – doba do progresu

neutropenie u 55 %, infekce u 47 % a trombocytopenie u 86 % pacientů. Byla tak nutná častá redukce dávek. Režim BrECADD lze tedy bezpečně podat pouze u starších výkonnostně zdatných nemocných [76,77].

U polymorbidních a křehkých pacientů se zvažuje redukováná CHT nebo méně toxická léčba se začleněním nových léků. Monoterapie BV je spojená s nedostatečnou kontrolou nemoci [78], proto se nové léky zkoušejí kombinovat s CHT [61,62,79–83]. Studie pro starší nemocné vč. trendů se začleněním nových léků jsou shrnuty v tab. 2. Současné léčebné přístupy pro 1. linii léčby jsou uvedeny v tab. 3.

PRIMÁRNĚ REFRAKTERNÍ A RELABUJÍCÍ CHL – SOUČASNÉ LÉČEBNÉ STRATEGIE

Přibližně 10 % pacientů s CHL neodpoví na standardní 1. linii léčby a onemocní je primárně refrakterní. Relapsy se vyskytují u dalších 10–20 % pacientů po dosažení CR [84]. Primárně refrakterní průběh je obecně spojen s horší prognózou než relabující forma, klíčovým faktorem ovlivňujícím šanci na dlouhodobé přežití je citlivost na záchrannou CHT. Zásadní roli v léčbě těchto pacientů hraje intenzifikace terapie s autologní transplantací

periferních kmenových buněk (autoSCT), která zůstává standardem u mladších fit pacientů do 60–65 let. Vede k dlouhodobému PFS přibližně u 50 % pacientů s relapsem a u 30–40 % u pacientů s primárně refrakterním lymfomem [85,86]. Dosud nebyl stanoven žádný standardní záchranný režim před autoSCT, nejčastěji se používá režim DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatina) a ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Cílem záchranné léčby je zvýšit podíl pacientů, kteří dosáhnou CR před autoSCT, což vede ke zlepšení jejich dlouhodobé prognózy. Nedávné studie hodnotily, zda přidání nových léků k záchranné CHT může zlepšit míru CR před autoSCT (tab. 4) [87–96].

Kombinace pembrolizumabu s GVD (gemcitabin, vinorelbin, liposomální doxorubicin) nebo nivolumabu s režimem ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) prokázaly ve studiích fáze II vysoký podíl dosažení CR (pembrolizumab-GVD 95 %, n = 39, N-ICE 86 %, n = 35) u pacientů ve 2. linii před autoSCT [93,94]. Vzhledem k dobrým výsledkům této studie se zkoumá možnost vynechání autoSCT u pacientů s CR po záchranné terapii v kombinaci s novými léky. Moskowitz a kol. prezentovali na ISHL/ASH 2024 výsledky studie, která hodnotila u 24 nemocných s R/R CHL efekt udržovací tera-

pie pembrolizumabem (13 cyklů) místo autoSCT u pacientů, kteří po podání 2–4 cyklů režimu pembrolizumab-GVD dosáhli CR (primárně refrakterní lymfom 45 %, KS IV v relapsu 40 %, EN postižení 45 % případů). Onemocnění ve stádiu IV při zařazení do studie bylo významně spojeno s vyšším rizikem progresu (PFS 18 vs. 69 %; p = 0,03). Devět z deseti pacientů, u nichž došlo k progresi, úspěšně podstoupilo autoSCT a zůstává v remisi s mediánem 12,7 měsíce (rozmezí: 3,8–24,4) po transplantaci [97]. Podobně záchranné režimy s BV dosahují ve 2. linii lepších výsledků než samostatná CHT a řeší se, zda by někteří nemocní profitovali opět pouze z udržovací terapie BV bez autoSCT [98]. Tento vývoj znamená zásadní změnu oproti dřívější praxi a zdůrazňuje důležitost imunomodulačních strategií v terapii relapsu. Dané přístupy mohou v budoucnu změnit terapeutický algoritmus, zejména u vybraných pacientů s nízkým rizikem a s příznivou odpovědí, a potenciálně snížit toxicitu bez kompromitace účinnosti léčby. Nezodpovězenou otázkou zůstává význam BV a antiPD-1 terapie v relapsu, pokud se tato léčiva přesunou do 1. linie léčby v kombinaci s CHT. AntiPD-1 léčba a BV v kombinaci s CHT v relapsu před autoSCT v současné době nejsou hrazeny ZP.

V současné době po provedení autoSCT zůstává standardem péče pro pacienty s vysokým rizikem relapsu lymfomu konsolidační terapie BV (16 cyklů). Randomizovaná multicentrická studie fáze 3 AETHERA prokázala, že podávání BV po autoSCT významně prodlužuje PFS oproti placebo zejména u primárně refrakterních nemocných, s časným relapsem nebo EN postižením. Aktualizovaná data ze studie AETHERA potvrzují přetrvávající přínos BV (5leté PFS 59 vs. 41 %; HR 0,521, 95% CI 0,379–0,717) s trendem zlepšení OS, i když statisticky nevýznamným [85,99].

Probíhají studie, které porovnávají udržovací terapii BV po autoSCT s novějšími imunoterapeutickými strategiemi (udržovací antiPD-1 léčba). Armand a kol. publikovali výsledky studie fáze II, která hodnotila efektivitu udržovací léčby pembrolizumabem po autoSCT (8 cyklů) u 30 nemocných (90 % klinicky s vysokým rizikem relapsu). Léčbu dokončilo 77 % nemocných. PFS a OS v 18 měsících byly 82 % a 100 % [100]. V roce 2025 byla publikována metaanalýza 358 nemocných z 5 studií (1 pilotní studie, 2 studie fáze II, 2 retrospektivní studie, která hodnotila efekt udržovací terapie nivolumabem po autoSCT s mediánem sledování 14,5 měsíce (ORR 83 %, CR 39 % a PR 41 %) [101]. Léčba byla podávána 2–72 týdnů. Celkové přežití bylo 98 %, 94 % a 94 %, PFS 76 %, 74 % a 73 % v 6, 12 a 24 měsících. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřily únava (25 %), infuzní reakce (16 %), vyrážka (13 %) a nauzea (11 %) [101]. Z důvodu nedostatku randomizovaných studií je interpretace antiPD-1 udržovací terapie sporná a BV zatím zůstává jedinou terapií s prokázaným benefitem ve fázi III studií v této indikaci.

Role udržovací terapie u relabujícího/refrakterního Hodgkinova lymfomu po předchozí léčbě inovativními léčivými

Nastává doba, kdy stále více pacientů bude předléčeno novými léky (antiPD-1 terapie /BV) z časnějších léčeb-

ných linií, což bude představovat novou klinickou situaci, která nebyla zahrnuta ve studii AETHERA. U těchto pacientů se objevují otázky týkající se:

- a) potřeby další udržovací terapie, pokud pacient dosáhne hluboké remise po kombinaci antiPD1 léčby s CHT;
- b) bezpečnosti následné udržovací terapie – podání BV nebo opětovné nasazení antiPD-1 terapie po autoSCT u pacientů může vést k vyššímu riziku komplikací (např. pneumonitidy, hepatitidy, neuropatie), a proto se udržovací terapie v současné době doporučuje individualizovat.

Účinnost BV jako udržovací terapie po jeho předchozím podání není plně definována – některé analýzy naznačují sníženou efektivitu, pokud pacienti dostali více cyklů BV již před autoSCT, i když neexistuje jednoznačný důkaz rezistence. V těchto případech může být udržovací léčba BV po autoSCT stále přínosná, zejména pokud nebyla dosažena úplná odpověď po záchranném režimu před transplantací, ale délka a dávkování by měly být individuálně upraveny. Španělská retrospektivní studie BELIEVE prokázala u pacientů s CD30+ malignitami (n = 43), že opakovaná léčba BV může být účinnou a dobře tolerovanou léčbou pro nemocné s R/R lymfomem [102]. Dobrou toleranci opakované léčby BV potvrdila i retrospektivní studie skupiny EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), kde byl BV indikován v rámci udržovací terapie po autoSCT – 53 % nemocných bylo předléčeno BV před autoSCT [103].

Možnosti léčby relabujícího/refrakterního Hodgkinova lymfomu po selhání autologní transplantace

Pacienti s R/R lymfomem po autoSCT měli historicky špatnou prognózu, nicméně zavedením BV a antiPD-1 terapie se jejich prognóza zlepšuje [104]. Původní studie s BV byly prováděny v populaci pacientů po selhání autoSCT a prokázaly významnou klinickou ak-

tivitu. V klíčové studii fáze II u pacientů po selhání autoSCT byla ORR dosažena u 3/4 pacientů a 1/3 dosáhla CR [44]. Podobně antiPD-1 léčba v monoterapii vede k velmi vysokému podílu léčebných odpovědí [105,106]. Účinnost pembrolizumabu byla porovnávána v randomizované studii fáze III KEYNOTE 204 s účinností BV u R/R nemocných, kteří podstoupili alespoň 1 linii léčby s chemoterapií [107]. Pembrolizumab prokázal jasný přínos oproti BV – prodloužil medián PFS z 8,3 na 13,2 měsíce (HR = 0,65; 95% CI 0,48–0,88; p = 0,00271). Také dosáhl vyšší ORR (65,6 vs. 54,2 %) s delším trváním odpovědi (20,7 vs. 13,8 měsíce). Tento efekt se projevil napříč podskupinami, vč. pacientů s kontraindikací k autoSCT, u BV nepředléčených i primárně refrakterních nemocných [105–107]. To podporuje blokádu PD1 jako preferovanou volbu léčby pro pacienty s R/R průběhem po autoSCT nebo pro pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty k autoSCT. V ČR je aktuálně hrazena léčba nivolumabem do progresu onemocnění či do vzniku nepřijatelné toxicity u pacientů po selhání autoSCT. Pembrolizumab v monoterapii je hrazen u nemocných nevhodných k autoSCT, a to ve 3. a vyšší linii léčby, maximálně po dobu 35 cyklů.

Bude ale třeba ověřit efektivitu opakované terapie BV a antiPD-1 terapie po jejich použití v časnějších liniích. Fedorova a kol. publikovali data o opakované léčbě nivolumabem u R/R nemocných. Po ukončení terapie nivolumabem po dosažení CR dosáhl *retreatment* u 9 nemocných vysoké ORR (67 %, 6/9; 33 % CR 3/9) [108]. Ve studii KEYNOTE-087[109] u R/R HL odpovídalo při aktualizaci dat studie na opakovanou léčbu pembrolizumabem 6 z 8 nemocných (ORR 75 %, CR 50 %; 4/8).

Mezi další slibné přístupy u této skupiny pacientů patří kombinované strategie, CAR (chimérický antigenní receptor)-T buněčná terapie a léčba bispecifickými protilátkami [87,91,110,111]. Brentuximab vedotin byl kombinován se dvěma inhibitory kontrolních bodů imu-

Tab. 5. Léčebné možnosti pro nemocné s 1. relapsem/progresí CHL [69].**Nemocní s 1. relapsem/progresí (≤ 65 let) – vhodní k záchranné chemoterapii a ASCT****Záchranná („salvage“) chemoterapie: DHAP, ICE, BV + bendamustin, BV + ICE nebo BV + nivolumab, pembrolizumab + GVD, nivolumab + ICE**Při **dosažení CR (DS 1–3)** **BEAM/TEAM + ASCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem**Při **nedosažení CR, tj.: PR + SD (DS 4/5), PD** **chemoterapie 2. linie** (např. 2–3× BEGEV, GVD, IGEV)
– při dosažení CR/PR + **BEAM/TEAM + ASCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem**
– při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby**po ASCT zvážit konsolidaci BV – max. 16 cyklů dle přítomnosti RF:**nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
nejlepší odpověď PR/SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**B-symptomy u relapsu před ASCT **nebo**

2 nebo více předchozích záchranných terapií

→ zvýšený klinický přínos pro pacienty s RF ≥ 2

Nemocní s 1. relapsem/progresí (> 65 let) – nevhodní k salvage chemoterapii a ASCT

kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení chemoterapie (BEGEV, GVD, GemOx atd.)

nemocní s lokálním relapsem: ISRT**nemocní nevhodní k chemoterapii:** brentuximab vedotin podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok); nivolumab, pembrolizumab

autoSCT – autologní transplantace; ASCT – autologní transplantace; BEAM – BCNU (karmustin), etoposid, Ara-C; BEGEV – bendamustin, gemcitabin, vinorelbin; BV – brentuximab vedotin; CIHP – centrum intenzivní hematologické péče; CHT – chemoterapie; CR – kompletní remise; DHAP-dexamethason, high dose Ara-C, cisplatina; DS – Deauville score; ICE – ifosfamid, carboplatina, etoposid; GemOx – gemcitabin, oxaliplatin; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; IGEV – ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisolon; IS RT – involved site radioterapie; PD – progrese; PR – parciální remise; SD – stabilní onemocnění; TEAM – Thiotepa, etoposid, Ara-C, melphalan

Tab. 6. Léčebné možnosti pro nemocné s 2. relapsem/progresí CHL [69].**Nemocní s 2. relapsem/progresí**

kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení

Relaps/progrese po ASCT ± konsolidace BV**nivolumab do progrese**relaps po nivolumabu:
retreatment nivolumabemprogrese na nivolumabu či pembrolizumabu:
brentuximab vedotin (max. 16 cyklů)**Relaps/progrese po 2 liniích CHT a nevhodnosti ASCT****pembrolizumab max. 35 cyklů**relaps po pembrolizumabu:
retreatment pembrolizumabem**progrese po BV a nevhodní k BV:** Alogenní SCT; RT; bendamustin, everolimus, lenalidomid, GemOx, GVD

ASCT – autologní transplantace; BV – brentuximab vedotin; CIHP – centrum intenzivní hematologické péče; CHT – chemoterapie; GemOx – gemcitabin, oxaliplatin; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; RT – radioterapie

nity – nivolumabem a ipilimumabem – a účinnost trojkombinace byla velmi slibná [110]. CAR-T buněčná terapie je stále ve fázi raného vývoje, ale ukázala se jako bezpečná s velmi nadějnou klinickou aktivitou [111]. AFM13 (AFM – název léčiva německé firmy Affimed, 13. molekula v pořadí) je 1. zástupce třídy bispecifických protilátek CD30/CD16A, který umožňuje selektivní likvidaci CD30+ ná-

dorových buněk prostřednictvím aktivity a zapojení alogenních NK (*natural killers*) buněk. Když byl AFM13 kombinován s předaktivovanými alogenními NK buňkami odvozenými z pupečnickové krve a podáván pacientům s CD30+ lymfomy (z toho 37 z 42 pacientů mělo CHL), ORR a CR byly 92,8 % a 66,7 %, což naznačuje, že tato terapie může být slibnou budoucí možností léčby pro R/R HL [112]. Klinické

studie a inovativní přístupy, vč. kombinované imunoterapie a vysoce cílené terapie, představují důležitou perspektivu pro pacienty, u nichž selhala standardní léčba. Současné přístupy k léčbě R/R lymfomu jsou shrnuty v tab. 5 a 6.

ZÁVĚR

Léčba klasického HL výrazně pokročila díky zavedení cílené terapie a imuno-

terapie, které se nově uplatňují i v časnějších liniích léčby. V časných stádiích je snaha minimalizovat dlouhodobé následky terapie. U mladších pacientů s pokročilým stádiem zůstávají vysoce účinné kurativní režimy léčebným standardem, ale stále více se upřednostňují šetrnější varianty řízení PET vyšetřením, které snižují akutní i dlouhodobou toxicitu (BrECADD). U starších pacientů s častými komorbiditami je důležitý individualizovaný přístup s geriatrickým hodnocením a úpravou intenzity léčby tak, aby byla účinná a zároveň méně toxická. Imunoterapie v kombinaci s méně intenzivní CHT ve formě režimu N-AVD představuje novou a vhodnou volbu pro nemocné bez závažných kardiálních komorbidit a zlepšuje prognózu pacientů s častou EBV pozitivitou. Prediktivní význam PET/CT v éře vyvíjející se imunoterapie není zatím definován. V budoucnu by mohla být doplněna hodnocením TMTV v kombinaci s biomarkery pro podporu individualizovaného řízení léčby, přesnějšího sledování léčebné odpovědi, včasnou detekci minimální reziduální nemoci a relapsu/progrese. Budoucnost terapie tak směřuje k personalizovaným přístupům se začleněním imunoterapeutických přístupů zohledňujících biologii nádoru, věk a celkový stav pacienta s cílem snížit toxicitu, předcházet relapsům a zlepšit prognózu starších nemocných.

Literatura

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
- Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(3):401–416. doi:10.1016/s0950-3536(96)80018-7.
- Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer*. 1999;83(4):481–485. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19991112)83:4<481::aid-ijc8>3.0.co;2-5.
- Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):15–27. doi:10.1038/nrc2542.
- <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Zwarthoed C, El-Galaly TC, Canepari M, et al. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scans in Hodgkin lymphoma: results from an international collaborative study. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1249–1254. doi:10.2967/jnumed.116.184218.
- Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2003:225–247. doi:10.1182/asheducation-2003.1.225.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104.
- Maco M, Kupcova K, Herman V, et al. Circulating tumor DNA in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;101(11):2393–2403. doi:10.1007/s00277-022-04949-x.
- Spina V, Brusca G, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22):2413–2425. doi:10.1182/blood-2017-11-812073.
- Procházka V, Gawande RS, Cayci Z, et al. Positron emission tomography-based assessment of metabolic tumor volume predicts survival after autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(1):64–70. doi:10.1016/j.bbmt.2017.09.006.
- Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1735–1743. doi:10.1007/s00259-014-2783-x.
- Cottareau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 2018;131(13):1456–1463. doi:10.1182/blood-2017-07-795476.
- Rossi C, André M, Dupuis J, et al. High-risk stage IIB Hodgkin lymphoma treated in the H10 and AHL2011 trials: TMTV is a useful risk factor to stratify patients at baseline. *Haematologica*. 2022;107(12). doi:10.3324/haematol.2021.280004.
- Kredátusová A, Procházka V, Papajík T. Volná nádorová DNA u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfómom. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(3):135–142. doi:10.48095/cctahd-2022prolekare.cz9.
- Procházka V, Móciková H, Sýkorová A. Predictive role of the Hodgkin lymphoma-associated cytokines: a prospective study of the Czech Hodgkin Study Group. *Hemasphere*. 2022;3(6 Suppl):21. doi:10.1097/01.HS9.0000890756.00821.02.
- Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2013;88(2):113–115. doi:10.1002/ajh.23361.
- Guidetti A, Mazzocchi A, Miceli R, et al. Early reduction of serum TARC levels may predict for success of ABVD as frontline treatment in patients with Hodgkin Lymphoma. *Leuk Res*. 2017;62:91–97. doi:10.1016/j.leukres.2017.09.018.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548–4554. doi:10.1200/JCO.2008.19.8820.
- Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4234–4242. doi:10.1200/JCO.2010.33.9549.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9828):1791–1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017;390(10114):2790–2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):1999–2007. doi:10.1200/JCO.2016.70.9410.
- Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e398–e409. doi:10.1016/S2352-3026(21)00101-0.
- Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341–352. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1.

27. Shbib Dabaja B, Boyce-Fappiano D, Dong W, et al. Second malignancies in patients with Hodgkin's Lymphoma: Half a century of experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;35:64–69. doi:10.1016/j.ctro.2022.04.011.
28. van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl 1):60–66. doi:10.1002/hon.2402.
29. André MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med.* 2020;9(18):6565–6575. doi:10.1002/cam4.3298.
30. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86. doi:10.3389/fphar.2017.00086.
31. Lu Z, Teng Y, Ning X, Wang H, Feng W, Ou C. Long-term risk of cardiovascular disease mortality among classic Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2022;128(18):3330–3339. doi:10.1002/cncr.34375.
32. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–239. doi:10.1200/JCO.2012.44.3721.
33. Macklin-Doherty A, Jones M, Coulson P, et al. Risk of thyroid disorders in adult and childhood Hodgkin lymphoma survivors 40 years after treatment. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(3):562–572. doi:10.1080/10428194.2021.1999445.
34. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood.* 2012;119(3):692–695. doi:10.1182/blood-2011-09-378414.
35. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood.* 2016;127(18):2189–2192. doi:10.1182/blood-2015-11-681064.
36. Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2024;38(1):160–167. doi:10.1038/s41375-023-02064-y.
37. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
38. Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Front Oncol.* 2022;12:1017787. doi:10.3389/fonc.2022.1017787.
39. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncol Williston Park N.* 2008;22(12):1369–1379.
40. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5052–5060. doi:10.1200/JCO.2005.11.080.
41. Sykorova A, Mocikova H, Lukasova M, et al. Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res.* 2020;90:106311. doi:10.1016/j.leukres.2020.106311.
42. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311–319. doi:10.1056/NEJMoa1411087.
43. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428–1439. doi:10.1200/JCO.2017.76.0793.
44. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183–2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410.
45. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: the randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):872–880. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0750.
46. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1379–1389. doi:10.1056/NEJMoa2405888.
47. Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group phase II NIVAHL trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1193–1199. doi:10.1200/JCO.22.02355.
48. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1418–1427. doi:10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
49. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment of early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase 3 trial HD16 by the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):925–925. doi:10.1182/blood-2018-99-114519.
50. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
51. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598–1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648.
52. Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199–4206. doi:10.1200/JCO.2010.29.8018.
53. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907–913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807.
54. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021;8(4):e278–e288. doi:10.1016/S2352-3026(21)00029-6.
55. Lee HJ, Abramson JS, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine (AN+AD) for early stage classic Hodgkin lymphoma: interim efficacy and safety results from the single-arm phase 2 study (SGN35-027 Part C). *Blood.* 2022;140(Suppl 1):9399–9401. doi:10.1182/blood-2022-156576.
56. Radford J, Adedayo T, Ardavan A. RADAR: An international phase III, PET response-adapted, randomised trial in progress, comparing ABVD±ISRT with brentuximab vedotin+AVD±ISRT in patients with previously untreated limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2022;6(25):12–13. doi:10.1097/01.HS9.0000890668.27643.97.
57. Henderson TO, Hu B, Keller F, et al. AHOD2131: A randomized phase 3 response-adapted trial comparing standard therapy with immuno-oncology therapy for children and adults with newly diagnosed stage I and II classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3084–3084. doi:10.1182/blood-2023-189652.
58. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134(7):606–613. doi:10.1182/blood.2019001272.
59. Abramson JS, Bengtson E, Redd R, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin and dacarbazine in nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(7):1130–1136. doi:10.1182/bloodadvances.2022008420.
60. Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early-stage, unfavorable-risk Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2257–2265. doi:10.1200/JCO.21.00108.

61. Lynch RC, Ujjani CS, Poh C, et al. Concurrent pembrolizumab with AVD for untreated classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023;141(21):2576–2586. doi:10.1182/blood.2022019254.
62. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;137(10):1318–1326. doi:10.1182/blood.2020007400.
63. Bröckelmann P, Kaul H, Fuchs M. Trial in progress: individualized immunotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma – the investigator-initiated phase II GHSG INDIE trial. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl):29.
64. Santarsieri A, Mitchell E, Pham MH, et al. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. *Lancet Oncol*. 2025;26(1):98–109. doi:10.1016/S1470-2045(24)00598-9.
65. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, et al. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(8):1081–1090. doi:10.1016/S1470-2045(25)00262-1.
66. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–344. doi:10.1056/NEJMoa1708984.
67. Ansell SM, Straus DJ, Connors JM, et al. Seven-year overall survival analysis from ECHOLON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(16 Suppl):7053–7053.
68. Ahmad H Li, Herrera AF, Perry A. Impact of EBV status and histology on outcomes with nivolumab-AVD versus Bv-AVD in patients enrolled on SWOG S1826. *Suppl 18th Int Conf Malig Lymphoma Palazzo Dei Congr Lugano Switz 17–21 June 2025*. Vol 43;(S3). doi:https://doi.org/10.1002/hon.70093_20.
69. Belada D, Trněný M, a kolektiv autorů Koooperativní lymfomové skupiny. *Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XV. vydání*. Published online 2025.
70. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1824–1831. doi:10.1200/JCO.2007.10.6559.
71. Li D, Soto-Perez-de-Celis E, Hurria A. Geriatric assessment and tools for predicting treatment toxicity in older adults with cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 2017;23(4):206–210. doi:10.1097/PPO.0000000000000269.
72. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595–2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347.
73. Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):363–366. doi:10.1016/j.pupt.2005.01.007.
74. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD is better tolerated and improves progression-free survival compared to Bv-AVD in older patients (aged ≥ 60 years) with advanced stage Hodgkin lymphoma enrolled on SWOG S1826. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):181–181. doi:10.1182/blood-2023-180114.
75. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma enrolled on S1826. *J Clin Oncol*. 2025;0(0):JCO-25-00204. doi:10.1200/JCO-25-00204.
76. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, et al. PET-guided Brecadd in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: results of the phase 2 part of the GHSG HD21 trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):568–568. doi:10.1182/blood-2024-207946.
77. Ferdinandus J, Kaul H., Fossa A. T076: feasibility and efficacy of PET-guided BRECADD in older patients with advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: the older cohort of the international GHSG HD21 trial. *13th Int Symp Hodgkin Lymphoma Oct 2024*. Published online October 2024. doi:https://doi.org/10.1002/hem3.70012.
78. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798–2804. doi:10.1182/blood-2015-06-644336.
79. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829–2837. doi:10.1182/blood-2017-06-787200.
80. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(30). doi:10.1200/JCO.2018.79.0139.
81. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e808–e815. doi:10.1016/S2352-3026(20)30275-1.
82. Boell B, Fosså A, Goergen H, et al. B-CAP (brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone) in older patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: results of a phase II intergroup trial by the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):926–926. doi:10.1182/blood-2018-99-119363.
83. Böll B, Plütschow A, Bürkle C, et al. Doxorubicin, vinblastine, dacarbazine and lenalidomide for older Hodgkin lymphoma patients: final results of a German Hodgkin Study Group (GHSG) phase-I trial. *Br J Haematol*. 2019;185(1):42–52. doi:10.1111/bjh.15741.
84. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1478–1488. doi:10.1002/ajh.26717.
85. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853–1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)00165-9.
86. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2008:326–333. doi:10.1182/asheducation-2008.1.326.
87. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;189(3):e86–e90. doi:10.1111/bjh.16499.
88. Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e562–e571. doi:10.1016/S2352-3026(21)00170-8.
89. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica*. 2021;106(4):1129–1137. doi:10.3324/haematol.2019.243238.
90. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1229–1238. doi:10.1016/S1470-2045(18)30426-1.
91. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood*. 2021;138(6):427–438. doi:10.1182/blood.2020009178.
92. Bryan LJ, Casulo C, Allen PB, et al. Pembrolizumab added to ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: a multi-institutional phase 2 investigator-initiated nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):683–691. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7975.
93. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine

bine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3109–3117.

94. Mei M, Palmer J, Lee HJ, et al. Nivolumab plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide are a highly effective first salvage regimen in high-risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *HemaSphere.* 2025;9(5):e70126. doi:10.1002/hem3.70126.

95. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(1):136–140. doi:10.1182/bloodadvances.2019000984.

96. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074–5080. doi:10.1200/JCO.2010.30.5771.

97. Moskowitz A, Shah GL, Ganesan N, et al. Pembrolizumab maintenance instead of autologous hematopoietic cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma in complete response after pembrolizumab, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):569–569. doi:10.1182/blood-2024-202537.

98. Sureda Balarí AM, Nuñez Cespedes J, Terol Castera MJ, et al. The addition of brentuximab vedotin to ESHAP significantly increases the rate of metabolic complete remissions vs chemotherapy alone in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma. Final results of a phase IIb prospective randomized clinical trial (BRESELIBET). *Blood.* 2024;144(Suppl 1):3049–3049. doi:10.1182/blood-2024-211527.

99. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018;132(25):2639–2642. doi:10.1182/blood-2018-07-861641.

100. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2019;134(1):22–29. doi:10.1182/blood.2019000215.

101. Aijaz P, Basharat A, Akram U, et al. Outcomes with nivolumab maintenance after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2025;43(16 Suppl):e19037–e19037.

102. Sureda A, García-Sanz R, Domingo-Domech E, et al. Retreatment with brentuximab ve-

dotin in patients with relapsed/refractory CD30+malignancies: a retrospective medical chart review study in Spain – the BELIEVE study. *Cancers.* 2025;17(7). doi:10.3390/cancers17071137.

103. Martínez Muñoz MC, Khvedelidze I, Fekom M, et al. Outcomes of patients with Hodgkin lymphoma receiving brentuximab vedotin (BV) as maintenance therapy after ASCT according to previous exposure to BV a retrospective analysis of the EBMT Lymphoma Working Party in collaboration with Geltamo, FIL, Lysarc, and Turkish Lymphoma Group. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):1663–1663. doi:10.1182/blood-2024-205007.

104. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years. *Leukemia.* 2022;36(6):1646–1653. doi:10.1038/s41375-022-01563-8.

105. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2023;142(10):878–886. doi:10.1182/blood.2022019386.

106. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv.* 2023;7(20):6266–6274. doi:10.1182/bloodadvances.2023010334.

107. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512–524. doi:10.1016/S1470-2045(21)00005-X.

108. Fedorova LV, Lepik KV, Mikhailova NB, et al. Nivolumab discontinuation and retreatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2021;100(3):691–698. doi:10.1007/s00277-021-04429-8.

109. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125–2132. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316.

110. Diefenbach CS, Hong F, Ambinder RF, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e660–e670. doi:10.1016/S2352-3026(20)30221-0.

111. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and

refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3794–3804. doi:10.1200/JCO.20.01342.

112. Nieto Y, Banerjee P, Kaur I, et al. Innate cell engager (ICE⁺) AFM13 combined with preactivated and expanded (P+ E) cord blood (CB)-derived natural killer (NK) cells for patients with refractory CD30-positive lymphomas: final results. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):774–774.

113. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093.

114. ClinicalTrials.gov. Response adapted incorporation of tislelizumab into frontline therapy of older patients with Hodgkin lymphoma (RA-TiFY). Identifier: NCT05627115. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05627115>. Accessed 4 Aug 2025.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

Alice Sýkorová 60 %, Heidi Móciková 30 %, Vít Procházka 10 %. Celý rukopis napsala Alice Sýkorová, připomínkovala Heidi Móciková a Vít Procházka.

Prohlášení o konfliktu zájmů

AS – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme
HM – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme
VP – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme

Poděkování

Tato práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR – grantové číslo: NU22-03-00182, za podpory programu Cooperatio – výzkumná oblast onkologie a hematologie, dále za podpory MZČR – DRO (FNOL, 00098892).

Prohlášení o použití AI

AI byla použita k vyhledávání citací k dané problematice a překladu do anglického jazyka.

Do redakce doručeno dne: 5. 9. 2025.

Přijato po recenzi dne: 15. 10. 2025.

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Nový Hradec Králové
e-mail: pozna9ar@lfhk.cuni.cz

Léčba nemocných s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem v podmínkách České republiky v roce 2025

Treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the Czech Republic in 2025

Belada D.¹, Polgárová K.²

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² I. interní klinika VFN v Praze

SOUHRN: Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) představuje heterogenní skupinu onemocnění ve skupině ne Hodgkinových lymfomů s relativně dobrou prognózou. Léčbou 1. linie vyléčíme cca 60 % pacientů. U cca 40 % nemocných dojde k relapsu lymfomu nebo onemocnění je primárně refrakterní. Prognóza těchto nemocných byla v minulosti velmi nepříznivá. V léčbě relabujícího/refrakterního (RR) DLBCL je v současné době podstatné, kdy došlo k selhání léčby 1. linie. Pokud uplynula doba do 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie a nemocný je vhodný ke CAR-T terapii, měl by být podán axi-cel nebo liso-cel. Při selhání v období nad 12 měsíců a vhodnosti nemocného k vysokodávkované terapii je indikováno podání záchranné imunochemoterapie s následnou autologní transplantací. Pokud není pacient vhodný k této vysokodávkované terapii, standardem 2. linie je stále imunochemoterapie. Ve 3. a vyšší linii léčby jsou možnosti v současné době širší: nabízí se podání bispecifické protilátky glofitamabu, pokud nebyl pacient dosud léčen CAR-T v předchozí linii, pak podání CAR-T. Při selhání těchto léčebných modalit je v ČR pro 3. a vyšší linii k dispozici loncastuximab tesirin. Dalšími léčebnými možnostmi je bispecifická protilátka epcoritamab, kombinace tafasitamabu + lenalidomidu nebo režim Pola-BR – tyto léčby v současné době nemají úhradu a je nutno žádat o schválení příslušnou pojišťovnou dle paragrafu 16. Velmi nadějná je kombinace glofitamabu a režimu GEMOX pro 2. a vyšší linii na základě dat z klinické studie STARGLO, ale ani tato kombinace zatím nemá úhradu v podmínkách ČR. Výhledově se dá očekávat posun těchto nových léčebných modalit do časnějších linií léčby. Je ovšem nutné vyčkat výsledků probíhajících klinických hodnocení. I tak se dá říci, že prognóza nemocných s RR DLBCL se v posledních letech výrazně zlepšila.

KLÍČOVÁ SLOVA: lymfom – relaps – DLBCL – CAR-T – axi-cel – liso-cel – bispecifické protilátky – glofitamab – prognóza

SUMMARY: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) represents a heterogeneous group of diseases within the category of non-Hodgkin lymphomas, generally associated with a relatively good prognosis. First-line treatment cures approximately 60% of patients. About 40% of patients, however, experience relapse or have primary refractory disease. The prognosis for these patients was historically very poor. In the treatment of relapsed/refractory DLBCL, the timing of first-line treatment failure is currently a key factor. If the failure occurs within 12 months after completion of first-line therapy and the patient is eligible for CAR-T therapy, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) or lisocabtagene maraleucel (liso-cel) should be administered. If the relapse occurs after more than 12 months and the patient is suitable for high-dose therapy, salvage immunochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation is indicated. If the patient is not eligible for such high-dose therapy, immunochemotherapy remains the standard second-line treatment. In third and later lines of therapy, more treatment options are now available. These include the bispecific antibody glofitamab. If the patient has not previously received CAR-T therapy, CAR-T treatment is also an option. In cases where these treatment modalities fail, loncastuximab tesirine is available in the Czech Republic for third and later lines of therapy. Other treatment options include the bispecific antibody epcoritamab, the combination of tafasitamab + lenalidomide, or the Pola-BR regimen. However, these treatments are not currently reimbursed, and approval must be requested from the relevant health insurance company under Paragraph 16. A very promising approach is the combination of glofitamab with the GEMOX regimen for second and later lines, based on data from the STARGLO clinical trial. However, this treatment is also not yet reimbursed in the Czech Republic. Looking ahead, it is expected that these new treatment modalities will shift into earlier lines of therapy, but results from ongoing clinical trials must be awaited. Nonetheless, it can be stated that the prognosis for patients with relapsed/refractory DLBCL has significantly improved in recent years.

KEY WORDS: lymphoma – relapse – DLBCL – CAR-T – axi-cel – liso-cel – bispecific antibodies – glofitamab – prognosis

ÚVOD

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastěji se vyskytující ne Hodgkinův lymfom. Od roku 2002 byl na dlouhá léta standardem v terapii 1. linie DLBCL režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Touto léčbou je dosahováno cca 60 % dlouhodobých remisí [1]. U nemocných s vysokým rizikem dle prognostického indexu IPI (*International Prognostic Index*) 3–5 je nyní indikována terapie režimem Pola-R-CHP, kde je vinkristin nahrazen polatuzumab vedotinem, a to na základě výsledků randomizované studie fáze 3 – POLARIX, která prokázala benefit stran doby do progresu (PFS), nikoliv ale celkového přežití (OS) [2]. Bohužel u cca 40 % nemocných dojde k relapsu onemocnění, u cca 10 % z celkového počtu se jedná o tzv. primárně refrakterní onemocnění s časným selháním léčby – již během samotné terapie 1. linie nebo brzy po jejím skončení. Tito nemocní mají velmi špatnou prognózu a zlepšení výsledků léčby této skupiny představuje hlavní medicínskou potřebu v terapii DLBCL, která je aktuálně předmětem širokého klinického výzkumu. Z výsledků publikované analýzy (Scholar-1) souborů několika studií nemocných s relabujícím/refrakterním (RR) DLBCL vyplynulo, že medián OS u těchto pacientů byl v minulosti pouze cca 6 měsíců [3].

MOŽNOSTI LÉČBY NEMOCNÝCH S RR DLBCL

Přístup k nemocným s RR DLBCL se v posledních letech změnil, a to z důvodu vstupu CAR-T terapie, tedy léčby za využití autologních T-lymfocytů s tzv. chimerickým antigenním receptorem. Obecnou nevýhodou je specifická toxicita této terapie, a to zejména syndrom z uvolnění cytokinů – tzv. *cytokine release syndrome* (CRS) a neurologické komplikace (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), které se vyskytují v závažnější podobě (stupeň 3 a vyšším) u cca 10–20 % léčených. Včasným podáním inhibitoru interleukinu 6 tocilizumabu (CRS), resp. kortikoidů a inhibitoru interleukinu 1 anakinry (ICANS) se dají tyto komplikace zvládat [4,5].

CAR-T TERAPIE V LÉČBĚ RR DLBCL

CAR-T terapie je k dispozici v léčbě nemocných s RR DLBCL v České republice od roku 2021. Jako první byla certifikována k podání CAR-T produktů centra v Brně a ÚHKT Praha. Postupně se přidala i další centra v České republice a v současné době je tato léčba k dispozici v rámci všech osmi Center intenzivní hematologické péče.

CAR-T terapie byla nejdříve indikována v léčbě nemocných s RR DLBCL ve 3. a vyšší linii. K dispozici byly preparáty: tisagenlecleucel (zkráceně tisa-cel), axikabtagene ciloleucel (axi-cel) a následně i lisokabtagene mareleucel (liso-cel). Ve 3. a vyšší linii tyto preparáty prokazovaly srovnatelnou účinnost s dlouhodobým přežíváním bez progresu cca 40 % [4,6,7].

Zásadním pokrokem byl posun těchto preparátů do 2. linie léčby. Zde ale prokázaly efektivitu oproti standardní záchranné terapii pouze axi-cel a liso-cel, a to na základě studie ZUMA-7, resp. TRANSFORM.

STUDIE ZUMA-7

Ve studii ZUMA-7 byla srovnávána u nemocných se selháním léčby DLBCL do 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie efektivita axi-celu se standardní záchrannou léčbou s autologní transplantací. Primárním cílem studie byl *event-free survival* (EFS). Do studie bylo zařazeno celkem 359 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1. Výsledky studie ukázaly, že axi-cel významně prodloužil medián EFS na 8,3 měsíce oproti 2,0 měsícům u standardní imunochemoterapie s autologní transplantací (ASCT) – (*hazard ratio* [HR] 0,40; 95 % CI 0,31–0,51; $p < 0,001$). Procento dosažení kompletní remise (CR) bylo ve skupině axi-celu 65 %, zatímco v kontrolní skupině pouze 32 %. Nežádoucí účinky byly častější ve skupině axi-celu, CRS se vyskytl u 92 % pacientů, většinou stupně 1 nebo 2, závažnější (stupeň 3 nebo vyšší) byl u 11 %. Neurotoxická byla hlášena u 67 % pacientů, závažná (stupeň 3 a vyšší) u 32 %. Většina těchto nežádoucích účinků byla úspěšně zvládnuta. V rámci dlouhodobějšího sledování v této studii byl prokázán i OS benefit axi-celu [8]. V rámci dat

získaných z běžné praxe byla potvrzena efektivita axi-celu z klinické studie ZUMA-7. Míra celkové léčebné odpovědi (ORR) byla u celkem 165 pacientů z CIBMTR registru (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 80,4 %, z toho 60,3 % CR [9].

STUDIE TRANSFORM

Studie TRANSFORM byla také randomizovaná klinická studie fáze 3 zaměřená na pacienty s RR DLBCL po selhání první linie léčby, a to do 12 měsíců od ukončení terapie 1. linie. Cílem bylo porovnat účinnost a bezpečnost lisokabtagene mareleucelu (liso-cel), autologní CAR-T terapii s definovaným (1 : 1) poměrem CD8+ a CD4+ T-buněk, s konvenční záchrannou imunochemoterapií následovanou autologní transplantací kmenových buněk (ASCT). Do studie bylo zařazeno 184 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 mezi obě skupiny. Primárním cílem byl také EFS. V rámci dlouhodobého sledování při mediánu 33,9 měsíce liso-cel významně prodloužil medián EFS na 29,5 měsíce, zatímco ve skupině s konvenční léčbou následovanou ASCT byl medián EFS pouze 2,4 měsíce (*hazard ratio* [HR] 0,375; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,259–0,524; $p < 0,0001$). Procento CR bylo vyšší ve skupině liso-celu (74 %) oproti 43 % v kontrolní skupině. Medián OS nebyl dosažen ani v jednom z ramen, s trendem ke statisticky významnému zlepšení OS ve prospěch liso-celu (HR 0,757). Tento rozdíl zatím není statisticky významný, na což může mít vliv významný podíl tzv. *cross-over*, kdy nemocní léčení standardní terapií byli následně v 66 % v případě progresu léčení liso-celem. Bezpečnostní profil liso-celu byl příznivý – syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) se objevil u 49 % pacientů, přičemž závažný CRS (stupeň 3 a vyšší) byl vzácný (přibližně 1 %). Neurotoxická byla hlášena u 30 % pacientů, závažná neurotoxická 3. a vyššího stupně byla zaznamenána u cca 10 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla hematologická toxicita, zejména neutropenie, anémie a trombocytopenie. Celkově byla terapie

spojena s nižší toxicitou ve srovnání s jinými CAR-T produkty [10]. Data z běžné praxe potvrzují vysokou klinickou efektivitu liso-celu. U celkem 128 pacientů s RR DLBCL z CIBMTR registru bylo dosaženo ORR 84 %, z toho u 68 % CR [11].

IMUNOCHEMOTERAPIE V LÉČBĚ RR DLBCL

V nedávné minulosti představovala imunochemoterapie jedinou léčebnou modalitu v terapii RR DLBCL. Její postavení je v současné době významně slabší. Hlavní indikací v současné době je podání u nemocných s pozdním RR DLBCL při selhání léčby 1. linie za více než 12 měsíců v situaci, kdy CAR-T nelze podat, a v situaci, kdy nemocní nejsou kandidáty záchranné léčby s autologní transplantací (z důvodu vyššího věku, komorbidit atd.). Podáváme nejčastěji režim R-GEMOX, jeho výsledky ale nejsou uspokojivé. V rámci retrospektivní studie bylo dosaženo CR jen v 33 % případů, medián PFS byl 5 měsíců a medián OS 10 měsíců [12]. Další možností je kombinace bendamustin + rituximab + polatuzumab vedotin (PoLa-BR), která prokázala významně vyšší efektivitu oproti režimu BR na základě randomizované studie fáze 2, ve které byl prokázán i benefit stran OS [13]. V současné době však polatuzumab vedotin ztratil v této indikaci úhradu, navíc obecně není vhodné podávat bendamustinové režimy v situaci, kdy následně zvažujeme léčbu CAR-T nebo bispecifickými protilátkami, protože bendamustin zhoršuje *fitness* T-lymfocytů a může negativně ovlivnit kvalitu sběru mononukleárních buněk [14].

BISPECIFICKÉ PROTILÁTKY V TERAPII RR DLBCL

V poslední době se objevuje celá řada bispecifických protilátek v terapii nemocných s RR DLBCL, a to zejména glofitamab, epkoritamab či odronextamab. Všechny jsou založeny na principu kombinace anti CD20/CD3, liší se počtem vazebných míst i způsobem podání. Epkoritamab lze podávat s.c., ostatní se podávají i.v. Každopádně tyto léky prokazují poměrně významnou efektivitu u nemocných s RR

DLBCL, a to i po selhání CAR-T terapie. V podmínkách České republiky je v současné době hrazen jen glofitamab, a to pro nemocné ve 3. a vyšší linii léčby RR DLBCL.

GLOFITAMAB V TERAPII RR DLBCL

Glofitamab byl testován v rámci registrační studie fáze 2 NP30179 u celkem 155 pacientů s RR DLBCL, kteří byli léčeni 2 a více liniemi předchozí terapie, přičemž 33 % nemocných již bylo léčeno CAR-T. Glofitamab byl podáván s úvodní dávkou obinutuzumabu ke snížení rizika CRS s následným postupným navyšováním dávky (tzv. *step-up dosing*), a to postupně 2,5 mg, 10 mg s cílovou dávkou 30 mg i.v., a to celkem ve 12 cyklech po 3 týdnech. Jednalo se tedy o časově omezenou terapii. Primárním cílem studie bylo dosažení kompletní remise (CR). Při mediánu sledování 12,6 měsíce celkem 39 % pacientů dosáhlo CR (95 % CI 32–48 %). Z podskupiny nemocných, kteří již dříve selhali na CAR-T terapii, dosáhlo 35 % kompletní remise. Léčba glofitamabem byla ukončena z důvodu toxicity jen u 9 % nemocných. CRS byl zaznamenán u 63 % nemocných, ve většině případů ale jen stupně 1–2, pouze u 3 % se vyskytl CRS 3. stupně. Neurotoxicita byla velmi nízká, celkově zaznamenána jen u 8 % pacientů, 3. a vyššího stupně jen u 2 % [15]. Glofitamab se tak na základě těchto výsledků stal standardní terapií 3. a vyšší linie DLBCL v České republice a od roku 2024 je i hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Data z běžné praxe prokazují o něco horší výsledky. V rámci retrospektivní analýzy 70 nemocných léčebných v Německu, Rakousku a Švýcarsku bylo dosaženo 27 % CR, medián PFS byl 3,6 měsíce a medián OS 5,7 měsíce [16].

EPKORITAMAB V TERAPII RR DLBCL

Druhou bispecifickou protilátkou, která přináší zajímavé výsledky v léčbě RR DLBCL, je epkoritamab. Oproti glofitamabu má výhodu, že je podáván podkožní injekcí, což přináší z praktického pohledu úsporu času. Epkoritamab byl testován v rámci studie fáze 2 Epcore-NHL-1. Opět se

jednalo o nemocné s RR DLBCL, kteří selhali minimálně na 2 předchozí linie léčby, a i zde byla poměrně významná podskupina 39 % nemocných, kteří již selhali na CAR-T terapii. Epkoritamab je také podáván v postupně navyšujícím se dávkování (*step-up dosing*) s cílovou dávkou 48 mg s.c. Při mediánu sledování 25,1 měsíce byla celková léčebná odpověď zaznamenána u 63 % nemocných, z toho 40,1 % nemocných dosáhlo CR. I zde byla zaznamenána velmi dobrá efektivita u nemocných, kteří již selhali na CAR-T terapii, celkem 36 % dosáhlo CR. Toxicita léčby byla přijatelná, CRS byl zaznamenán u 51 % nemocných, ale jen u 3,2 % třetího a vyššího stupně. Neurotoxicita ani u této bispecifické protilátky nepředstavuje klinicky závažný problém, vyskytovala se jen u 6,4 % léčených pacientů a jen u 0,6 % byla třetího stupně [17]. Epkoritamab tak prokazuje srovnatelnou účinnost jako glofitamab. Rozdíl je v tom, že je podáván až do progresu a/nebo toxicity, tedy jako časově neomezená terapie. V České republice zatím nemá úhradu, v případě jeho indikace by bylo nutné schválení dle paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sb.

ODRONEXTAMAB V LÉČBĚ RR DLBCL

Odronextamab je bispecifická protilátka namířená proti CD20 na B-lymfocytech a CD3 na T-lymfocytech, která zprostředkuje cílenou aktivaci T-buněk a destrukci nádorových buněk. Ve studiích ELM-1 a ELM-2 prokázal výraznou účinnost u pacientů s RR DLBCL po ≥ 2 liniích léčby, včetně nemocných po CAR-T terapii. V kohortě studie ELM-2 byla dosažena objektivní odpověď (ORR) 49 % a kompletní remise (CR) u 31 % pacientů, s mediánem trvání odpovědi přesahujícím 10 měsíců. Nežádoucí účinky byly převážně mírné, nejčastější byla cytokinem zprostředkovaná reakce (CRS), většinou stupně 1–2, neurotoxicita se vyskytovala minimálně. Významnou výhodou je možnost ambulantního podávání po úvodní hospitalizační fázi [18,19]. Odronextamab získal v roce 2024 pozitivní stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky (Com-

mittee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) k registraci pro léčbu dospělých pacientů s RR DLBCL po dvou a více liniích terapie a představuje tak perspektivní rozšíření spektra bispecifických protilátek v léčbě agresivních B-lymfomů.

LONGASTUXIMAB TESIRIN V LÉČBĚ RR DLBCL

Lonkastuximab tesirin je konjugát protilátky s léčivem (*antibody-drug conjugate* – ADC), který se skládá z humanizované monoklonální protilátky namířené proti CD19, která je navázaná na silně cytotoxickou látku ze skupiny pyrrolobenzodiazepinových (PBD) dimerů. Po navázání lonkastuximabu tesirinu na CD19 dochází k internalizaci komplexu do buňky, kde je uvolněna cytotoxická složka, která vyvolává těžká poškození DNA, což vede k apoptóze nádorových buněk.

Účinnost a bezpečnost lonkastuximabu tesirinu byla hodnocena v registrační studii LOTIS-2, což byla multicentrická, otevřená fáze 2 zahrnující pacienty s RR DLBCL po minimálně dvou předchozích liniích léčby. Studie zahrnovala celkem 145 pacientů a celková míra léčebné odpovědi (ORR) dosáhla 48,3 %, přičemž CR bylo dosaženo u 24,1 % pacientů. Medián doby trvání léčebné odpovědi byl 10,3 měsíce. Léčebné odpovědi byly pozorovány i u pacientů s nepříznivými prognostickými znaky, vč. těch, kteří již byli léčeni CAR-T terapií. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnovaly neutropenii, trombocytopenii, elevaci jaterních enzymů, edémy, fototoxitu a únavu, přičemž většina byla zvládnutelná [20]. Na základě těchto výsledků získal lonkastuximab tesirin zrychlené schválení FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu dospělých pacientů s RR DLBCL po dvou a více liniích systémové terapie a v České republice je hrazen od roku 2024 pro nemocné s RR DLBCL po minimálně 2 předchozích liniích léčby.

TAFASITAMAB A LENALIDOMID V LÉČBĚ RR DLBCL

Tafasitamab v kombinaci s lenalidomidem představuje cílenou imunoterapeu-

tickou strategii pro léčbu pacientů s RR DLBCL, kteří nejsou vhodní pro autologní transplantaci kmenových buněk. Tafasitamab je humanizovaná monoklonální protilátka zaměřená proti CD19. Její Fc doména je modifikovaná tak, aby měla zvýšenou schopnost indukovat ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*) a ADCP (*antibody-dependent cellular phagocytosis*), což zvyšuje její protinádorovou účinnost. Lenalidomid je imunomodulační látka (ze skupiny IMiD), která stimuluje aktivitu T-buněk a NK-buněk a posiluje imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Kombinace obou látek má synergický efekt – lenalidomid zvyšuje efektorové mechanismy, které tafasitamab využívá k ničení nádorových buněk.

Účinnost této kombinace byla prokázána ve studii L-MIND, což byla otevřená studie fáze 2, která zařadila pacienty s RR DLBCL po 1–3 předchozích liniích léčby, kteří nebyli kandidáty pro autologní transplantaci. Léčebný režim se skládal z kombinace tafasitamabu s lenalidomidem po dobu 12 cyklů, poté následovala monoterapie tafasitamabem až do progresu nebo toxicity. Ve studii bylo zařazeno 80 pacientů a celková míra odpovědi (ORR) dosáhla 57,5 %, přičemž kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 40 % pacientů. Medián doby do progresu byl 16,2 měsíce a medián celkového přežití (OS) byl 31,6 měsíce, což představuje velmi slibné výsledky v této těžce léčené populaci. Kombinace byla obecně dobře tolerována, nejčastějšími nežádoucími účinky byly hematologické toxicity (neutropenie, trombocytopenie) a infekce [21]. Na základě výsledků studie L-MIND byla tato kombinace schválena FDA i EMA (European Medicines Agency) pro léčbu dospělých pacientů s RR DLBCL, kteří nejsou vhodní pro transplantaci. Nutno ale poznamenat, že do studie L-MIND nemohli být zařazováni vysoce rizikovní nemocní s primárně progredujícím DLBCL, což ztěžuje interpretaci výsledků studie. Následná data z reálné praxe nepotvrdila výsledky studie L-MIND. Při léčbě touto

kombinací v běžné praxi bylo v rámci retrospektivní analýzy z 23 center v USA u celkem 181 pacientů s RR DLBCL dosaženo jen 23,2 % kompletních remisí, medián PFS byl 11,3 měsíce a medián OS byl 24,8 měsíce [22].

KOMBINACE GLOFITAMABU A GEMOX V LÉČBĚ RR DLBCL

Tato kombinace byla testována v rámci studie STARGLO, což byla randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3, která porovnávala účinnost a bezpečnost kombinace bispecifické protilátky glofitamabu s chemoterapií GEMOX (gemcitabin a oxaliplatin) oproti kombinaci rituximabu s GEMOX u pacientů s RR DLBCL, kteří nebyli vhodní pro autologní transplantaci. Důležité je zmínit, že v rámci této studie mohli být léčeni nemocní od 2. linie léčby výše a medián počtu předchozích linií terapie byl jedna. Primárním cílem studie bylo OS. Výsledky studie ukázaly, že medián celkového přežití (OS) byl 25,5 měsíce ve skupině léčené glofitamabem + GEMOX, zatímco ve skupině R-GEMOX jen 12,9 měsíce. Toto zlepšení bylo statisticky významné (HR) 0,62 (95 % CI 0,43–0,88; p = 0,011). Medián doby do progresu (PFS) byl 13,8 měsíce ve skupině s glofitamabem + GEMOX oproti 3,6 měsíce ve skupině R-GEMOX (HR 0,40; 95% CI: 0,28–0,57; p < 0,000001). Procento CR bylo ve skupině s glofitamabem + GEMOX 58,5 %, zatímco v kontrolní skupině pouze 25,3 % (p < 0,0001). Nežádoucí účinky zahrnovaly především hematologickou toxicitu, jako jsou neutropenie a trombocytopenie. Výskyt CRS byl u 44,2 % pacientů, přičemž většina těchto případů byla mírného stupně (stupeň 1 + 2) a většinou se vyskytla během prvního cyklu [23]. Celkově kombinace glofitamabu + GEMOX prokázala významné zlepšení celkového přežití u pacientů s RR DLBCL ve srovnání s tradiční léčbou R-GEMOX, což tuto kombinaci činí velmi nadějnou možností pro tuto obtížně léčitelnou skupinu pacientů. V podmínkách České republiky bohužel zatím nemá úhradu. Srovnání

Tab. 1. Srovnání účinnosti bispecifických protilátek glofitamabu a epkoritamabu v terapii RR DLBCL.

Léčba	Studie	Linie	Skupina pacientů	ORR (%)	CR (%)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
glofitamab	NP30179	3+	R/R DLBCL	52	39	4,9	12,5
glofitamab + GEMOX	STARGLO	2+	RR DLBCL, nevhodní k ASCT	68	58,5	13,8	25,5
epkoritamab	EPCORE NHL-1	3+	R/R DLBCL	63	39	4,4	11,3
epkoritamab + GEMOX	EPCORE NHL-2 (Arm 5)	2+	RR DLBCL, nevhodní k ASCT	70	46	11,2	21,6

ASCT – autologní transplantace; CR – kompletní remise; DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu; RR – relabující/refrakterní

efektivity s CAR-T terapií ve 2. linii je obtížné vzhledem k odlišným charakteristikám pacientů v jednotlivých studiích.

KOMBINACE EPKORITAMABU A GEMOX V LÉČBĚ RR DLBCL

Kombinace bispecifické protilátky epkoritamab s chemoterapií GEMOX (gemcitabin a oxaliplatin) byla hodnocena v rámci klinické studie EPCORE NHL 2 (rameno 5), což byla otevřená, multicentrická studie fáze 1b/2 zaměřená na pacienty s RR DLBCL, kteří nebyli kandidáti autologní transplantace. Do studie byli zařazeni nemocní s alespoň jednou předchozí linií terapie, přičemž převažovala vysoce riziková populace – více než třetina pacientů byla primárně refrakterní, více než 70 % bylo refrakterních na poslední léčbu a přibližně 50 % prodělalo dvě a více předchozích linií. Léčebný režim kombinoval subkutánní epkoritamab, podávaný v klasickém *step-up* dávkování a následně ve fixní dávce 48 mg, s chemoterapií GEMOX, která byla podávána každé dva týdny až po dobu čtyř cyklů (8 dávek). Epkoritamab pokračoval dále dle rozvrhu léčby až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílem byla míra celkové odpovědi (ORR) podle Lugano kritérií. Výsledky publikované při mediánu sledování 13,2 měsíce ukázaly vysokou účinnost této kombinace: celková míra léčebné odpovědi (ORR) dosáhla 85 % a 61 % pacientů dosáhlo CR. Medián doby do progresu (PFS) činil 11,2 měsíce a medián celkového přežití (OS) byl 21,6 měsíce. U pa-

cientů, kteří dosáhli CR, nebyl medián OS v době analýzy ještě dosažen. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla hematologická toxicita, zejména neutropenie a trombocytopenie. CRS se objevil u 52 % pacientů, přičemž většina těchto případů byla mírného stupně (stupeň 1–2); výskyt závažného CRS (stupeň 3) byl zaznamenán pouze u jednoho pacienta [24]. I když se jednalo o nerandomizovanou studii bez přímé kontrolní skupiny, výsledky kombinace epkoritamabu + GEMOX naznačují výrazně vyšší účinnost ve srovnání s historickými daty pro režim R-GEMOX. V České republice zatím tato kombinace nemá schválenou úhradu, její použití je tak možné pouze v rámci klinických studií nebo výjimečně podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Přehledně jsou srovnány výsledky léčby bispecifickými protilátkami glofitamabem a epkoritamabem v tab. 1.

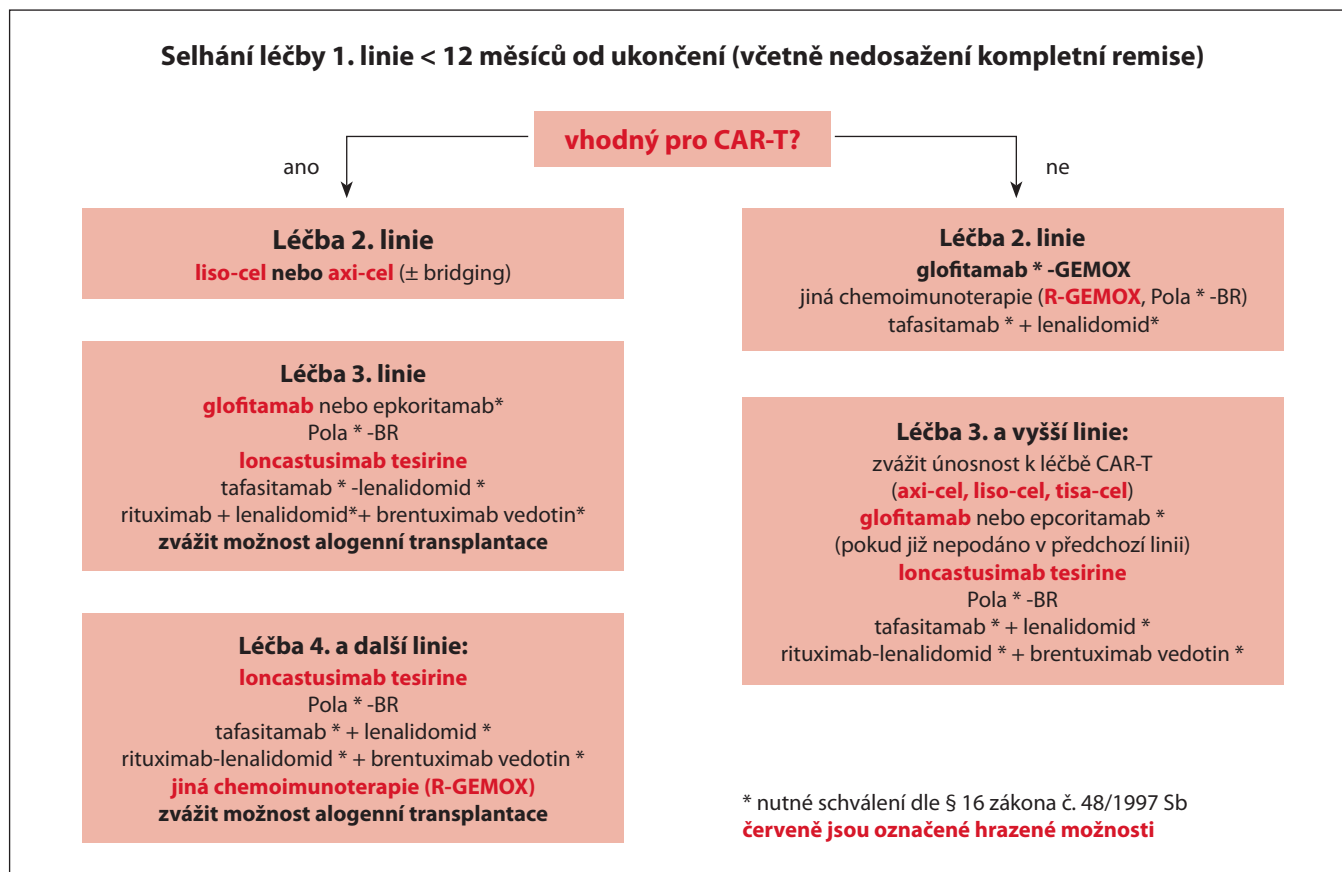
ALOGENNÍ TRANSPLANTACE V LÉČBĚ NEMOCNÝCH S RR DLBCL

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (alloSCT) představovala v minulosti jednu z mála kurativních možností pro nemocné s RR DLBCL, u nichž selhala autologní transplantace či jiné záchranné režimy. Princip účinku alloSCT spočívá nejen v podání vysokodávané myeloablativní terapie, ale především v existenci tzv. *graft-versus-lymphoma* (GVL) efektu, tedy imunologické aktivity štěpu proti reziduálním nádorovým buňkám. Tento efekt může vést k dlouhodobé remisi, v některých přípa-

dech i k vyléčení, zejména u nemocných s chemosenzitivním onemocněním před transplantací.

Nicméně, s rozvojem nových léčebných modalit, zejména CAR-T buněčné terapie a bispecifických protilátek, význam alloSCT v léčbě RR DLBCL postupně ustupuje. Hlavní limitací zůstávají vysoká morbidita a mortalita spojené s transplantací, zejména v důsledku infekčních komplikací či *graft-versus-host disease* (GVHD). Riziko transplantace navíc výrazně narůstá u starších nemocných, kteří tvoří značnou část populace s DLBCL. Zavedení redukováně intenzivních kondičních režimů sice rozšířilo možnost provedení alloSCT u starších pacientů, avšak ani tato strategie neeliminuje zcela rizika spojená s transplantací.

V současné době je alloSCT zvažována především u mladších nemocných s chemosenzitivním onemocněním, kteří relabují po CAR-T terapii, tedy ve 3. a vyšší linii léčby. Data z recentních studií ukazují, že u vybrané skupiny pacientů může být alloSCT stále potenciálně kurativní metodou, nicméně její použití by mělo být individualizováno a prováděno pouze ve specializovaných centrech s dostatečnými zkušenostmi [25,26]. Do budoucna lze očekávat, že role alloSCT bude dále klesat, a to zejména s rozšiřující se dostupností moderních imunoterapeutických postupů. Přesto zůstává alloSCT důležitou součástí léčebného algoritmu RR DLBCL, zejména jako léčebná modalita u nemocných s relapsem po selhání všech ostatních léčebných postupů.



Obr. 1. Algoritmus léčby nemocných s RR DLBCL při selhání léčby 1. linie do 12 měsíců od jejího ukončení.

SPRÁVNÁ SEKVENCE LÉČBY NEMOCNÝCH S RR DLBCL

Z výše uvedeného je patrné, že léčebné možnosti pacientů s RR DLBCL jsou v současné době v podmínkách České republiky poměrně široké. Správná sekvence terapie je pak důležitou součástí úspěšné strategie léčby. Jak tedy postupovat při volbě správného režimu pro danou linii léčby?

DRUHÁ LINIE LÉČBY RR DLBCL – PRAKTICKÉ POZNÁMKY

Při volbě správné terapie ve 2. linii léčby je podstatné, kdy došlo k selhání léčby 1. linie. Pokud do 12 měsíců a nemocný je zároveň schopen podání CAR-T, měl by být podán axi-cel nebo liso-cel. Při volbě preparátu nutno zohlednit agresivitu onemocnění, rychlost výroby produktu, nutnost podání přemostující, tzv. „bridging“ terapie i potenciální toxicitu léčby. Pokud dojde k relapsu za více

než 12 měsíců a pacient je vhodný k záchranné terapii s autologní transplantací, měl by následovat tento postup. Pokud pacient není vhodný k vysokodávkované terapii (z důvodu vyššího věku, komorbidit atd.), je indikováno podání imunochemoterapie. Nejčastěji podáváme režim R-GEMOX nebo Pola-BR. Režim s bendamustinem není vhodný, pokud zvažujeme v následné linii léčby podání CAR-T nebo bispecifických protilátek z důvodu potenciálně negativního vlivu na fitness T-lymfocytů. Pokud je podáván, měl by být odstup od sběru mononukleárních buněk minimálně 6 měsíců [12].

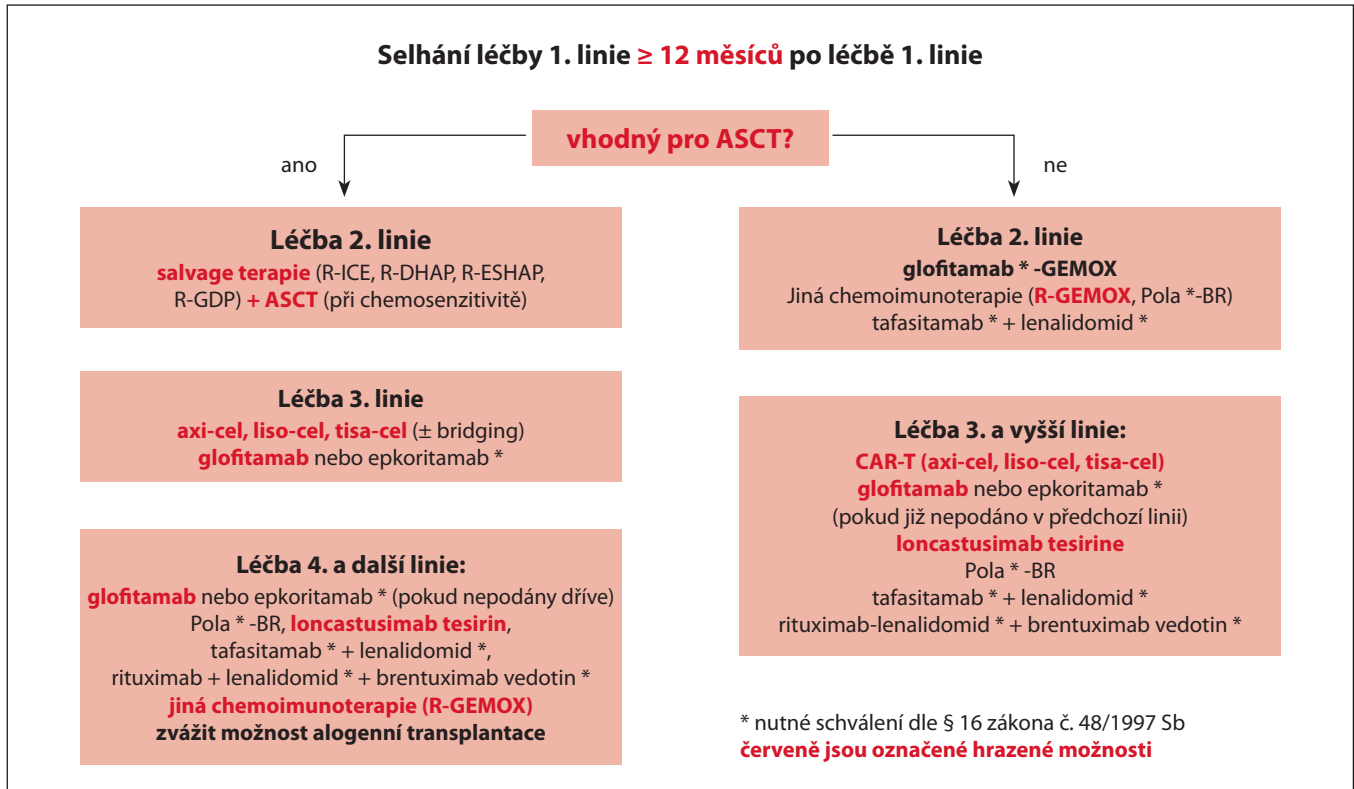
TŘETÍ A VYŠŠÍ LINIE LÉČBY RR DLBCL – PRAKTICKÉ POZNÁMKY

Ve 3. a vyšší linii je standardní léčbou podání glofitamabu. Výhodou je dobrá tolerance, tudíž lze podat i u starších pacientů. Pokud pacient nebyl v předchozích liniích léčen CAR-T, lze zvažít

podání axi-celu, liso-celu či tisa-celu – CAR-T terapie prokazuje v této indikaci vyšší efektivitu než bispecifické protilátky, přestože přímé srovnání v rámci klinických studií chybí [27,28]. Obecně u nemocných vyššího věku volíme CAR-T preparáty s nižší toxicitou (liso-cel, tisa-cel). Podání loncastusimab tesirinu volíme většinou až po selhání CAR-T a bispecifických protilátek, v běžné praxi tedy ve 4. a vyšší linii léčby. Tafasitamab a lenalidomid nemá v ČR aktuálně úhradu, jeho podání by bylo vhodné u starších nemocných s pozdním relapsem DLBCL. Schéma možností léčby RR DLBCL je přehledně uvedeno na obr. 1 a 2. Podmínky úhrady jednotlivých režimů jsou shrnuty v tab. 2.

DISKUZE

Vývoj léčby RR DLBCL v posledních letech představuje jeden z nejdynamičtějších posunů v hematologii. Je zřejmé, že zavedení CAR-T terapie do klinické praxe



Obr. 2. Algoritmus léčby nemocných s RR DLBCL při selhání léčby 1. linie za více jak 12 měsíců od jejího ukončení.

Tab. 2. Přehled indikačních s úhradových podmínek nejčastěji používaných léčebných režimů v terapii RR DLBCL v podmínkách ČR.

Linie léčby	Klinická situace	Typ léčby	Podmínky pro podání	Stav úhrady
2. linie	RR DLBCL < 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie	axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	vhodný pro CAR-T terapii	hrazeno*
2. linie	RR DLBCL < 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie	lisocabtagene maraleucel (liso-cel)	vhodný pro CAR-T terapii	hrazeno*
2. linie	RR DLBCL > 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie	salvage imunochemoterapie + ASCT	vhodný pro vysokodávkovanou terapii	hrazeno
2. linie	RR DLBCL > 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie	imunochemoterapie (např. R-GEMOX)	není vhodný pro vysokodávkovanou terapii	hrazeno
2. linie +	2. a vyšší linie léčby DLBCL	glofitamab + GEMOX	není vhodný pro vysokodávkovanou terapii	není hrazeno
3. linie +	3. a vyšší linie léčby DLBCL	glofitamab	performance stav 0-1	hrazeno
3. linie +	bez předchozí CAR-T terapie	CAR-T terapie (axi-cel, liso-cel, tisa-cel)	způsobilý pro CAR-T terapii	hrazeno*
3. linie +	po selhání CAR-T nebo jiných terapií	loncastusimab tesirine	nehodnotnost ke CAR-T nebo po CAR-T	hrazeno
3. linie +	3. a vyšší linie léčby DLBCL	epkoritamab	nehrazeno, nutné schválení dle par.16	není hrazeno
3. linie +	3. a vyšší linie léčby DLBCL	tafasitamab + lenalidomide	nehrazeno, nutné schválení dle par. 16	není hrazeno
3. linie +	2. a vyšší linie léčby DLBCL	Pola-BR	nehrazeno, nutné schválení dle par. 16	není hrazeno

* individuální přístup jednotlivých pojišťoven stran nutnosti schvalování; nezbytné ověřit u konkrétních zdravotních pojišťoven a jednotlivých zdravotnických zařízení

DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom; RR – relabující/refrakterní

zásadně změnilo prognózu nemocných, zejména těch s časným relapsem po léčbě 1. linie. Studie ZUMA-7 a TRANSFORM jednoznačně potvrdily superioritu axi-celu a liso-celu oproti standardní imunochemoterapii s autologní transplantací u nemocných s časným relapsem, což vedlo k posunu těchto technologií do dřívějších linií léčby. Současně se však ukazuje, že i přes vysokou účinnost CAR-T terapie zůstává část nemocných, u nichž dochází k relapsu po této léčbě a u nichž je prognóza nadále nepříznivá. Velkou nadějí pro tyto pacienty přinášejí bispecifické protilátky, které umožňují ambulantní podání a vykazují výraznou účinnost i po selhání CAR-T. Glofitamab se stal první bispecifickou protilátkou s úhradou v České republice, a to ve 3. a vyšší linii léčby, přičemž jeho účinnost a bezpečnost v reálné praxi potvrzují i první české zkušenosti. Eporitamab nabízí srovnatelnou efektivitu při jednodušším subkutánním podání, nicméně zatím bez úhrady. Kombinace obou těchto preparátů s režimem GEMOX (STARGLO, EPCORE NHL-2) naznačuje možnost posunu bispecifických protilátek do časnějších linií terapie, což by mohlo rozšířit spektrum nemocných, kteří z těchto modalit profitují.

Specifickou skupinu představují nemocní, u nichž není možné indikovat ani CAR-T terapii, ani intenzivní chemoterapii s ASCT. U těchto pacientů mají místo méně toxické režimy, jako jsou kombinace tafasitamabu s lenalidomidem nebo ADC lonkastuximab tesirin. Lonkastuximab představuje praktickou alternativu po selhání moderních modalit a díky jednoduchosti podání může být využit i v menších centrech mimo specializovaná CAR-T pracoviště.

Jedním z klíčových problémů současnosti zůstává optimální sekvence léčby. Přímé srovnávací studie mezi CAR-T a bispecifickými protilátkami chybí, a proto je rozhodování založeno na individuálních charakteristikách pacienta, biologii onemocnění, časovém faktoru nutnosti zahájení léčby a na logistických možnostech. Důležitým aspektem je

i dostupnost léčby – byť jsou CAR-T produkty v České republice hrazeny, proces schvalování může oddálit podání terapie. V takových situacích mohou bispecifické protilátky představovat vhodnou „bridging“ či alternativní strategii.

Do budoucna lze očekávat další posun těchto moderních terapií do časnějších linií léčby a jejich kombinaci s cílenými či imunomodulačními látkami. Probíhající klinická hodnocení ukazují, že personalizace léčby na základě biologických markerů (např. expresí CD19 či genetickým profilem) může dále zlepšit výsledky nemocných. I přes současné úspěchy zůstává výzvou optimalizovat sekvenci léčebných modalit tak, aby bylo dosaženo maximálního klinického přínosu při přijatelné toxicitě a ekonomické udržitelnosti systému.

ZÁVĚR

Léčebné možnosti nemocných s RR DLBCL se v posledních letech dramaticky zlepšily. Díky dostupnosti CAR-T produktů (axi-cel, liso-cel, tisa-cel), bispecifických protilátek (glofitamab) a nových ADC (lonkastuximab tesirin) můžeme nabídnout nemocným s prognosticky nepříznivým průběhem DLBCL velmi kvalitní terapii. I přesto je zde část nemocných, kde i tyto léčebné postupy selhávají, a proto je potřeba pokračovat ve výzkumu, včas identifikovat tyto vysoce rizikové nemocné a v budoucnu jim tuto moderní léčbu nabídnout v dřívějších liniích léčby. Je potěšitelné konstatovat, že z hlediska klinického výzkumu a dostupnosti klinických hodnocení Česká republika patří mezi nejaktivnější země v rámci Evropy. Všechny tyto aspekty do budoucna představují obrovskou nadějí pro nemocné s relabujícími či refrakterními DLBCL.

LITERATURA

1. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–242. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
2. Tilly H, Gutiérrez-García G, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin for diffuse large B cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(8):351–363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B cell lymphoma: results from the international SCHOLAR 1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–1808. doi: 10.1182/blood.2017.03.769620.
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45–56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
5. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2020;135(23):2106–2109. doi: 10.1182/blood.2019004162.
6. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel as therapy for relapsed or refractory large B cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
7. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet.* 2020;396(10254):839–852. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
8. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C-A, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma (ZUMA-7): overall survival analysis of a randomised, phase 3 trial. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
9. Caimi PF, Nastoupil LJ, Wang M, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from a US multicenter registry. *Blood Adv.* 2022;6(16):4845–4854. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008018.
10. Kamdar M, Morschhauser F, Schuster SJ, et al. Three-year outcomes from the TRANSFORM study of lisocabtagene maraleucel vs standard of care in second-line relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):7013. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7013.
11. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, et al. Real-world (RW) outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL) and secondary central nervous system (sCNS) involvement from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CI-BMTR) Registry. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):472. doi: 10.1182/blood-2024-194887.
12. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R GemOx) in refractory/relapsed (R/R) diffuse large B cell lymphoma: A real life study in patients ineligible for autologous stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):429.
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(6):599–609. doi: 10.1056/NEJMoa1908390.

14. Iacoboni G, Stathis A, Morschhauser F, et al. Effect of bendamustine exposure prior to apheresis on outcomes in large B-cell lymphoma treated with CD19 CAR T-cell therapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(28):4805–4814.
15. Cheson BD, Gabrilove J, Radford J, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2285–2296.
16. Weber I, Blaeschke F, Henssen AG, et al. Safety and efficacy of glofitamab for relapsed or refractory large B-cell lymphoma in routine clinical practice. *Blood Adv.* 2024;8(2):379–391. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014903.
17. Thieblemont C, Morschhauser F, Palomba ML, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):7525. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7525.
18. Morschhauser F, Thieblemont C, Dickinson M, et al. Odronextamab, a CD20×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (ELM-2): results from a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2024;11(6):e398–e410. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00056-2.
19. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE, et al. Odronextamab (REGN1979), a human CD20×CD3 bispecific antibody, induces durable responses in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a first-in-human study (ELM-1). *J Clin Oncol.* 2022;40(4):367–376. doi: 10.1200/JCO.21.01805.
20. Caimi PF, Palomba ML, Morschhauser F, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):790–800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00127-0.
21. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978–988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30347-1.
22. Saverno K, Nastoupil L, Feinberg B, et al. Real-world effectiveness of tafasitamab (Tafa) for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) in the United States. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):2375. doi: 10.1182/blood-2024-193264.
23. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2024;404(10466):1940–1954. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
24. Hutchings M, Mous R, Federico M, et al. Epcoritamab plus GemOx in transplant-ineligible relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the phase 1b/2 EPCORE NHL-2 trial. *Blood.* 2024;145(15):1621–1630. doi: 10.1182/blood.2024026830.
25. Shadman M, Armand P, Dai T, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the era of CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021;5(15):2900–2911. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004388.
26. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: relapse risk, long-term outcomes and the graft-versus-lymphoma effect. *Haematologica.* 2013;98(5):759–766. doi: 10.3324/haematol.2012.070300.
27. Kittai AS, Lee HJ, Glover J, et al. Comparison of CAR T-cell therapy versus bispecific antibody therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2024;144(6):629–639. doi: 10.1182/blood.2023012345.
28. Shah NN, Lee Y, Gutierrez C, et al. Indirect treatment comparison of epcoritamab versus axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(4):1010–1020. doi: 10.1182/bloodadvances.2023008765.

PODÍL AUTORŮ NA ZPRACOVÁNÍ ČLÁNKU

David Belada – tvorba publikace
Kamila Polgárová – revize textu

PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

DB – poradenská činnost, přednášková činnost a podpora výzkumu od firem: Gilead Sciences, Roche, Abbvie, Takeda, BMS, Swixx, Janssen Cilag

KP – poradenská činnost, přednášková činnost a podpora výzkumu od firem: Gilead Sciences, Roche, Abbvie, Takeda, BMS, Swixx

PODÍL AI (UMĚLÉ INTELIGENCE)

jazyková korekce abstraktu v anglickém jazyce

PODĚKOVÁNÍ

Tato práce byla podpořena projektem PROGRES Q40/08, COOPERATIO (vědní oblast INDI) a grantem NU21-03-00411.

Do redakce doručeno dne: 7. 10. 2025.

Přijato po recenzi dne: 29. 10. 2025.

doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: david.belada@fnhk.cz

MŮŽETE SE SPOLEHNOUT

V ČR JIŽ 5 LET.

PROKÁZANÁ ÚČINNOST

Statisticky významné zlepšení OS vs. SoC u dospělých ve 2L R/R DLBCL.¹

5

PŘEDVÍDATELNÝ PROFIL AKUTNÍ TOXICITY s absencí nových bezpečnostních signálů při 5letém sledování.¹

RYCHLÁ A ÚSPĚŠNÁ VÝROBA

96% výrobní úspěšnost s mediánem 17 dní od aferézy do propuštění finálního přípravku.²

DLOUHODOBÁ ZKUŠENOST

s léčbou z klinické praxe: >20 000 léčených pacientů celosvětově* a z toho >100 v ČR (od roku 2019).²

REFERENCE:

1. SPC YESCARTA.

2. DATA Z KITECONNECT (= INTERNÍ VÝROBNÍ DATABÁZE SPOLEČNOSTI KITE), LEDEN 2025.

*DATA Z REÁLNÉ PRAXE A KLINICKÝCH STUDIÍ

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plné verze SPC.

YESCARTA[™] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Yescarta 0,4 – 2 × 10⁶ buněk infuzní disperze.

Obecný popis: Přípravek Yescarta (axikabtagen ciloleucel) je přípravek na bázi genetiky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány ex vivo pomocí retrovirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimerický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 jednořetězčovým variabilním fragmentem (scFv) vázaným na CD28 kostimulační doménu a CD3 zeta signální doménu.

Složení: Jeden infuzní vak přípravku Yescarta specifický pro konkrétního pacienta obsahuje axikabtagen ciloleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů genetiky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimerického antigenního receptoru (životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů) je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jednom infuzním vaku celkově obsahující buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2 × 10⁶ životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů/kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1 × 10⁶ – 2 × 10⁶ buněk/kg tělesné hmotnosti) s maximem 2 × 10⁶ životaschopných anti-CD19 CAR pozitivních T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Indikace: Přípravek Yescarta je indikován k léčbě dospělých pacientů:

- s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- s relabující nebo refrakterním (r/r) DLBCL a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby.
- s r/r folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby.

Dávkování: Přípravek Yescarta musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem. Před podáním infuze musí být pro pacienta k dispozici alespoň 1 dávka toclizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS, cytokine release syndrome) a dále vybavení pro emergentní péči. Přípravek Yescarta je určen pro autologní použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi životaschopných CAR pozitivních T-lymfocytů v jednom infuzním vaku. Další informace o dávkování viz plná verze SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na gentamycin (možná stopová zředění). Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

Zvláštní upozornění: **Monitorování po podání infuze:** Pacienti musí být prvých 7 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známakům a příznakům potenciálního CRS, neurologických nežádoucích účinků a jiných toxických projevů. **Přenos infekčních agens:** Ačkoli je přípravek Yescarta testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplasmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. **Syndrom z uvolnění cytokinů:** Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň CRS. Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka toclizumabu, inhibitoru receptoru interleukinu 6 (IL 6), pro každého pacienta a musí být k dispozici před podáním infuze s přípravkem Yescarta. Kvalifikované zdravotnické zařízení musí mít přístup k další dávce toclizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Přípravek Yescarta se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním. **Neurologické nežádoucí účinky:** U pacientů léčených přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. **Infekce a febrilní neutropenie:** Při léčbě přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné infekce. Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí přípravku Yescarta, během ni a po ní, a mají se nálezitým způsobem léčit. **Reaktivace viru:** U pacientů léčených léky cílenými proti B-lymfocytům může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Yescarta, kteří byli předtím léčeni i jinými imunosupresivními přípravky, byla hlášena reaktivace John Cunningham (JC) viru vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). **Dlouhotrvající cytopenie:** U pacientů po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Yescarta může dojít k výskytu několik týdnů trvajících cytopenií a musí být léčeni podle standardních pokynů. Po infuzi přípravku Yescarta se musí sledovat krevní obraz pacienta. **Hypogamaglobulinemie:** U pacientů léčených přípravkem Yescarta se může vyskytnout aplazie B-lymfocytů vedoucí

k hypogamaglobulinemii. Po léčbě přípravkem Yescarta je nutné monitorovat hladiny imunoglobulinů, dodržovat preventivní opatření proti infekci, zajistit antibiotickou profylaxi a substituci imunoglobulinů v případě opakovaně se vyskytujících infekcí, přičemž se musí postupovat podle standardních pokynů. **Sekundární malignity, včetně T-buněčného a myeloidního původu:** Sekundární malignity z T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny v průběhu týdnu až několika let po léčbě přípravky s CAR T-lymfocyty cílené na CD19 nebo BCMA. Následky některých případů byly fatální. U pacientů se po léčbě přípravkem Yescarta objevily myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie, včetně fatálních případů. Pacienti je nutné sledovat po celou dobu jejich života z hlediska sekundárních malignit. **Jiné:** Hypersenzitivní reakce, sekundární malignity, syndrom nádorového rozpadu, CD19-negativní onemocnění. **Pomocné látky:** Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jednom infuzním vaku, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Interakce: Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Yescarta. Preventivní použití systémových kortikosteroidů může ovlivňovat aktivitu přípravku Yescarta. Preventivní použití systémových kortikosteroidů se proto před podáním infuze nedoporučuje. Živé vakcíny: Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Yescarta nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými virovými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Yescarta a až do zotavení imunitního systému po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem Yescarta se u žen ve fertilní věku musí ověřit, zda nejsou těhotné. Není známo, zda se může přípravek Yescarta přenášet na plod. Proto se podávání přípravku Yescarta nedoporučuje těhotným ženám či ženám, které mohou otěhotnět, a které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka nebo se kojením přenáší na dítě. Riziko pro kojené dítě nete vyloučit. Ženy, které kojí, musí být po užití o možném riziku pro kojené dítě.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Yescarta má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti výskytu neurologických nežádoucích účinků včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezví neurologické nežádoucí účinky.

Hlavní nežádoucí účinky: Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří: infekce způsobené blíže neurčenými patogeny, virová infekce, bakteriální infekce, febrilní neutropenie, neutropenie, lymfopenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, snížené hladiny imunoglobulinů, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu, delirium, insomnie, encefalopatie, tremor, bolest hlavy, závrať, tachykardie, arytmie, hypotenze, hypertenze, kašel, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea, zvýšené hladiny aminotransferáz, vyrážka, motorická dysfunkce, muskuloskeletální bolest, horečka, edém, únava, zimnice. Další informace o nežádoucích účincích viz plná verze SPC.

Předávkování: Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se předávkování přípravkem Yescarta.

Inkompatibilita: Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Uchovávání: Přípravek Yescarta se musí uchovávat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazen, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné autologní buňky. Přípravek Yescarta lze jednorázově uchovávat při teplotě -80 °C (± 10 °C) po dobu maximálně 90 dnů. Po uplynutí této doby se přípravek již nesmí použít a musí být zlikvidován. Po rozmrazení znovu nezmrazuje.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním: Ozařeni by mohlo vést k inaktivaci přípravku. Přípravek Yescarta musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách. Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotnické pracovníky, kteří zacházejí s přípravkem Yescarta, musí přijmout vhodná opatření (použít rukavice a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění. S nepoužitým léčivým přípravkem a s veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Yescarta (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Držitel rozhodnutí o registraci: Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Nizozemsko.

Registrační číslo: EU/1/18/1299/001.

Datum revize textu: 07/2025.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhru údajů o přípravku.

Léčba lymfomů CAR-T lymfocyty

CAR-T lymphocytes in lymphoma treatment

Folber F.¹, Pytlík R.^{2,3}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav hematologie a krevní transfuze, 1. interní klinika VFN v Praze

³ Interní hematologická klinika FNKV, Praha

SOUHRN: CAR-T lymfocyty již neodmyslitelně patří do léčebného arzenálu hematologických malignit, vč. B-nehodgkinských lymfomů (B-NHL). K léčbě B-NHL máme v současné době k dispozici čtyři registrované anti-CD19 přípravky. Pro léčbu velkobuněčných B-lymfomů (LBCL) a folikulárního lymfomu (FL) jsou k dispozici axi-cel, liso-cel a tisa-cel, brexu-cel je registrován pro léčbu lymfomu z buněk pláště (MCL). Registrované indikace jsou vesměs pro léčbu 3. a další linie, u LBCL však můžeme použít axi-cel a liso-cel již ve druhé linii. Předkládaná práce se zabývá: 1. obecně výběrem vhodných pacientů z hlediska věku a komorbidit; 2. vyšetřeními před terapií; 3. odhadem rizik nežádoucích účinků; 4. nežádoucími účinky samotnými; 5. očekávanými výsledky; 6. rozhodovacím algoritmem či prvky rozhodovacího algoritmu pro každou malignitu. Kapitola o LBCL je doplněna kazuistikou. Hlavním cílem práce je pomoci lékařům, kteří jako první diagnostikují relabované pacienty a rozhodují o jejich odeslání do specializovaného centra.

KLÍČOVÁ SLOVA: CAR-T lymfocyty – B-nehodgkinské lymfomy – indikace – léčba – vedlejší účinky

SUMMARY: CAR-T lymphocytes have become an integral part of the treatment arsenal for haematological malignancies, including B-non-Hodgkin's lymphomas (B-NHL). Currently, we have four registered anti-CD19 products available for the treatment of B-NHL. For the treatment of large B-cell lymphomas (LBCL) and follicular lymphoma (FL), axi-cel, liso-cel, and tisa-cel are available, while brexu-cel is registered for the treatment of mantle cell lymphoma (MCL). Registered indications are mostly for the treatment of 3rd and subsequent lines, but for LBCL we can use axi-cel and liso-cel already in the second line. The presented work addresses: 1. general selection of suitable patients in terms of age and comorbidities; 2. pre-treatment examinations; 3. estimating the risks of adverse effects; 4. the adverse effects; 5. expected outcomes; 6. decision-making algorithms or elements of decision-making algorithms for each malignancy. In the chapter about LBCL, case report is included. The main aim of the work is to assist clinicians who first diagnose relapsed patients and decide on their referral to specialized centres.

KEY WORDS: CAR-T lymphocytes – B-non-Hodgkin's lymphomas – indications – treatment – side effects

ÚVOD

Léčba T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) se v průběhu několika málo let vypracovala z léčby experimentální a dostupné pouze v zahraničí a v klinických studiích na léčbu standardní, používanou u několika lymfomových diagnóz. Jmenovitě jde o skupinu velkobuněčných B-lymfomů, folikulárního lymfomu a lymfomu z buněk pláště, dále se v ČR používají CAR-T lymfocyty i v léčbě akutních lymfoblastových leukémií a mnohočetného myelomu.

Tato práce se bude zabývat pouze dostupnými komerčními preparáty (axi-cel, brexu-cel, tisa-cel, liso-cel) a pouze registrovanými indikacemi. Ty jsou uvedené v tab. 1.

V praktických doporučeních pro indikace se přidržujeme především Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy (15. vydání, duben 2025) a Červené knihy léčebných postupů v hematologii, kde ale byla kapitola CAR-T buněk aktualizována naposledy v dubnu 2023 [5,6]. Pro management podání CAR-T buněk a léčby komplikací pak používáme JACIE/EHA doporučení nejlepší praxe [7].

INDIKACE PACIENTA K CAR-T – OBECNÁ DOPORUČENÍ [7]

Je zcela nezbytné, aby byl pacient před indikací CAR-T lymfocytů vyšetřen v certifikovaném léčebném centru již před

provedením aferézy, vč. posouzení žilních přístupů. Pacient by měl mít ECOG nejvýše 2, musí mít přijatelné jaterní i ledvinné funkce (ALT/AST < 2,5násobek, bilirubin < 1,5násobek, clearance > 30 ml/min), z kardiologických vyšetření se doporučuje echokardiografie (ejekční frakce ≥ 40 %), z plicních funkcí pak pulzní oxymetrie (SpO₂ > 90–92 %). Spirometrické vyšetření dnes většinou nevyžadujeme. Otázkou je vyšetření možného CNS postižení. U pacientů s LBCL s vysokým rizikem CNS postižení při relapsu (CNS-IPI > 4, ev. CNS postižení při primodiagnóze) je možné provést lumbální punkci, eventuálně magnetickou rezonanci CNS, i když postižení CNS není kontraindikací léčby CAR-T.

Tab. 1. V současné době schválené indikace (lymfomy).

	2. linie refrakterní (vč. PR)	2. linie časný relaps (do 12 měsíců)	3. linie	4. a další linie
DLBCL	axi-cel [1] liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2] tisa-cel [3]	axi-cel [1] liso-cel [2] tisa-cel [3]
HG-BCL	axi-cel [1] liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2] tisa-cel [3]	axi-cel [1] liso-cel [2] tisa-cel [3]
PMBCL	liso-cel [2]	liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2]	axi-cel [1] liso-cel [2]
FL	–	–	liso-cel [2] tisa-cel [3]	axi-cel [1] liso-cel [2] tisa-cel [3]
MCL	–	–	brexu-cel* [4] liso-cel [2]	brexu-cel* [4] liso-cel [2]

*po selhání BTK inhibitoru

axi-cel – axikabtagen ciloleucl (Yescarta); brexu-cel – brexukabtagen autoleucl (Tecartus); BTKi – inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy; DLBCL – difúzní velkobuněčný B lymfom; FL – folikulární lymfom; HG-BCL – *high-grade* B lymfom; liso-cel – lisokabtagen maraleucl (Breyanzi); MCL – lymfom z buněk pláště; PMBCL – primární mediastinální B lymfom; PR – parciální remise; tisa-cel – tisagenlekleucl (Kymriah)

Vhodné je vyšetření rizikových faktorů pro specifické toxicity CAR-T terapie (syndrom z uvolnění cytokinů – CRS, neurotoxicita – ICANS, hematotoxicita, eventuálně kardiální toxicita). Obecně platí, že vyšší riziko uvedených komplikací není kontraindikací CAR-T terapie za předpokladu jinak dobrého celkového stavu pacienta.

Z nástrojů pro odhad rizika je nejrobusťnější CAR-HEMATOTOX skóre. Sestává z hematologických parametrů a známek systémového zánětu (CRP, ferritin), které korelují s cytopeniemi po léčbě. Původně bylo vyvinuto pro velkobuněčné B-lymfomy, ale bylo validováno i pro MCL [8,9].

Existují též nástroje pro predikci vysokého rizika CRS a ICANS. Zde je však nutno vzít do úvahy, že prevence a léčba těchto komplikací doznávají plynulého vývoje, tudíž skórovací systémy odvozené z dřívějších studií nemusí mít aktuální platnost a měly by být užívány pouze orientačně [10].

Zvláštní pozornost je nutno věnovat možnému kardiálnímu riziku. Šlo o dlouho přehlížený aspekt léčby CAR-T, jehož projevy byly přisuzovány CRS.

Mezi prediktivní faktory kardiotoxicity patří vedle souběžného CRS grade 3–4 podle různých retrospektivních prací též vyšší věk, ischemická choroba srdeční, aortální stenóza, užívání některých léků (aspirin, statiny, beta-blokátory, léky ovlivňující renin-angiotenzinový systém) a laboratorní parametry (hyperlipidémie, vyšší kreatinin, elevace troponinu před léčbou), avšak dosud neexistuje žádný prediktivní model [11]. Obecné postupy odhadu kardiologického rizika u onkologických pacientů jsou uvedeny v doporučeních Evropské kardiologické společnosti [12].

KOMPLIKACE LÉČBY

Znalost možných komplikací léčby je důležitá nejen pro lékaře lůžkového oddělení či jednotky intenzivní péče, ale též pro každého lékaře, který danou léčbu indikuje, a pro každého pacienta, který ji má podstoupit. Platí to i pro léčbu CAR-T lymfocyty. Při indikaci se zabýváme identifikací rizik, zatímco těsně před léčbou a v jejím průběhu jde o možná preventivní opatření a léčbu již vzniklých komplikací. Je nutné vědět, že rizika nejsou stejná pro všechny přípravky, a v rámci

konkrétního přípravku se liší i pro různé indikace [13].

Syndrom z uvolnění cytokinů

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS, *cytokine release syndrome*) zastupuje vůbec nejčastější akutní komplikaci. Následkem aktivace imunitních buněk a systémového šíření cytokinů dochází k rozvoji syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), který se projevuje febriliemi, hypotenzí a případně i hyposaturací [14]. Vyskytuje se v rozmezí 40–90 % případů a obvykle se rozvíjí již v prvních dnech po podání CAR-T, přičemž je častější u přípravků s kostimulací CD28 [15].

Stupeň závažnosti CRS určujeme na základě použité symptomatiky a podporné léčby. **Febrilie** řešíme symptomaticky antipyretiky, **hypotenzi** nejprve tekutinnou výzvou, která by však neměla překročit 1 000–2 000 ml. Katecholaminy nasazujeme časně, kombinace více přípravků je nutná jen v nejtěžších případech. **Hyposaturace** vyžaduje kyslíkovou podporu, případně i neinvazivní či invazivní plicní ventilaci.

Cílená léčba závisí na stupni CRS a zahrnuje protizánětlivé a imunosupresivní léky: tocilizumab, dexametazon, metylprednisolon, anakinra, siltuximab [7]. Pokud je CRS včas rozpoznán a správně zaléčen, obvykle velmi rychle (v řádu hodin) odeznívá. Atraktivním přístupem je **časná léčba nebo prevence** CRS, kde se může uplatnit: dexametazon, tocilizumab, anakinra, siltuximab [16,17].

Syndrom neurotoxicity

ICANS se vyskytuje v rozmezí 10–50 % případů a obvykle se rozvíjí v prvním týdnu po podání CAR-T. Rovněž je výrazně častější u přípravků s kostimulací CD28. U pacientů s folikulárním lymfomem je riziko neurotoxicity nižší než při použití téhož přípravku pro léčbu LBCL, největší je při podání přípravku brexu-cel pro MCL. Patofyziologickým mechanismem je přestup CAR-T lymfocytů, dalších aktivovaných imunitních buněk a cytokinů přes narušený endotel hematocencefalické bariéry do CNS. **Typickým**

projevem je expresivní afázie, ale v časných fázích může jít pouze o zmatečnost a neklid, dále též porucha orientace v čase a prostoru, třes a poruchy jemné motoriky. Závažnější formy zahrnují křeče, periferní parézy, těžké poruchy vědomí až kóma a mozkový edém [14].

Důležitá je **včasná detekce ICANS**. Pacienti minimálně dvakrát denně podstupují orientační neurologické vyšetření pomocí jednoduchého ICE dotazníku, podle kterého určíme stupeň závažnosti [7].

Podpůrná léčba zahrnuje prevence pádů či aspirace, též psychosociální podporu a protektivní intubaci při poruše vědomí. **Cílená léčba** závisí na stupni ICANS a zahrnuje imunosupresivní a protizánětlivé léky: dexametazon, metylprednison, anakinra, siltuximab, intratekální aplikace cytostatik nebo systémová chemoterapie, antiepileptika [7,16]. Pokud je ICANS včas rozpoznán a správně zaléčen, obvykle odezní v řádu několika dní a nezanechává trvalé následky.

I zde je atraktivním přístupem **časná léčba nebo prevence** vzniku a rozvoje závažných forem, kde se uplatňuje: anakinra, levetiracetam, dexametazon, siltuximab [16,17].

Hematologická toxicita

Imunní CAR-T asociovaná hematotoxicita (ICAHT) byla dlouho přičítána lymfodepleční terapii, ale podílí se na ní i systémová zánětlivá odpověď a později také nedostatečná hematopoetická rezerva kostní dřeně [8,18]. Může být protrahovaná a mít atypický (bifázický) průběh. CAR-HEMATOTOX skóre je robustní nástroj pro odhad rizika, význam však má především jeho negativní prediktivní hodnota, kde nízké skóre víceméně vylučuje protrahované cytopenie [8,9].

Důležitá je zde **diferenciální diagnostika** k rozpoznání jiných možných příčin cytopenie, jako jsou infekce, hemofagocytární syndrom, sekundární dysplazie, relativní nedostatek vitaminů a další.

Základy léčby ICAHT tvoří: transfuze trombocytů a erytrocytů, granulocytární

růstové faktory (G-CSF), mimetika tromboetického receptoru (mTPO) [18]. V případě **refrakterních forem** můžeme zkusit použít: intravenózní imunoglobuliny, kortikosteroidy, ruxolitinib, podporu autologními periferními kmenovými krvetvornými buňkami, jsou-li k dispozici; v krajním případě i alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Prognóza refrakterních forem je nepříznivá, zejména pro riziko závažných infekcí a fatálního krvácení.

Infekční komplikace

Závažné infekční komplikace nejsou příliš časté, přesto však tvoří přibližně polovinu nerelapsové mortality [19]. Podkladem jejich vzniku je kombinace neutropenie, poruchy T lymfocytární imunity, aplázie B-lymfocytů, hypogamaglobulinemie a imunosupresivní medikace. Krátkodobá neutropenie je spojena s rizikem systémových bakteriálních a kvasinkových infekcí, delší pak s infekcemi mykotickými. Defekt lymfocytární a protilátkové imunity zvyšuje výskyt virových infekcí, zejména respiračních, a pneumocystové pneumonie [20].

Nejdůležitější je **profylaxe** infekcí: G-CSF při neutropenii, profylaktická ATB, flukonazol, posakonazol, aciklovir nebo valaciclovir, screening cytomegaloviru, kotrimoxazol, substituce normálních imunoglobulinů, očkování [18,21]. Pokud se i přesto infekce rozvine, její léčba se neliší od infekcí v jiných hematologických situacích.

Kardiovaskulární toxicita

Jak již bylo uvedeno výše, nejvýznamnějšími rizikovými faktory vzniku kardiotoxicity jsou vysoký stupeň CRS a preexistující kardiovaskulární onemocnění. V recentní studii byla kardiální toxicita pozorována u 16 % ze 165 pacientů v průběhu 30 dnů po podání CAR-T, přičemž dvě třetiny tvořily arytmie [22]. Mezi další projevy patří poklesy ejekční frakce až jednostranné selhání (někdy potencionálně *capillary leak*), perikardiální výpotky a srdeční zástava. Léčba je komplikovaná tím, že pacienti často netole-

rují indikovanou léčbu (betablokátory, antiarytmika) vzhledem k hypotenzím při souběžném CRS. Počty kardiovaskulárních úmrtí se pohybují v jednotkách procent [23]. U pacientů se závažnějšími formami CRS nebo akutními kardiálními komplikacemi je doporučeno sledování s odstupem ke zhodnocení vývoje kardiologického nálezu, byť vzniklé patologie přetrvávají jen zřídka [12].

Syndrom z rozpadu nádoru

Syndrom z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome* – TLS) se překvapivě neobjevuje příliš často. Typické laboratorní nálezy (renální insuficience, hyperurikemie, hyperkalemie a hyperfosfatemie) ani léčba se neliší od léčby TLS v jiných klinických situacích.

Syndrom aktivovaných makrofágů a hemofagocytární syndrom

Syndrom aktivovaných makrofágů spojený se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS/MAS, *macrophage activation syndrome*) a syndrom podobný hemofagocytární lymfohistiocytóze spojený s podáním imunitních efektorových buněk (*immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome* – IEC-HS) je vzácná, ale prognosticky závažná komplikace. Mezi hlavní **projevy** patří těžká refrakterní pancytopenie, hypofibrinogenemie s koagulopatií, extrémní elevace ferritinu, zvýšení jaterních testů a triglyceridů a nález hemofagocytózy v kostní dřeni. V nejtěžších formách může dojít k narušení funkce ledvin, jater, poruše vědomí a respiračnímu selhání [19]. **Léčba** je poměrně náročná, důležitá je substituce fibrinogenu, koagulačních faktorů, transfuzní a další intenzivní podpůrná péče. **Cílená léčba** zahrnuje dexametazon, anakinru, ruxolitinib, etoposid, emapalumab [7, 19].

Sekundární malignity (*second primary malignancies* – SPM)

Vzhledem k výraznému předlčení pacientů mnoha cytostatiky, někdy i radioterapií nebo vysokodávkovanou

chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk (ASCT), není výskyt SPM překvapivý. SPM se vyskytují přibližně u 4 % případů, tedy méně než u nemocných po autologní nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Nejčastěji jsou popisovány malignity hematologické (myelodysplastický syndrom, akutní leukémie), kožní nádory a neoplázie respiračního a gastrointestinálního traktu [24].

Znepokojivé jsou snad jen zprávy o případech T lymfoproliferací vzniklých z CAR-T lymfocytů, které jsou však naštěstí omezeny pouze na jednotlivé kazuistiky [25].

CAR-T V LÉČBĚ JEDNOTLIVÝCH TYPŮ LYMFOMŮ

Velkobuněčný B-lymfom (LBCL)

Komentovaná kazuistika:

*Muž ve středním věku (*1968) začal okolo Vánoc 2020 pociťovat dušnost, obtížné polykání, objevil se otok krku. Vyšetřením byla zjištěna krční lymfadenopatie a infiltrace patrové tonzily difuzním velkobuněčným B-lymfomem typu GCB. Pacient byl v dobrém klinickém stavu, klinické stadium IIAE, IPI 0. Od dubna do září 2021 absolvoval chemoimunoterapii 6× R-CHOP + 2× R s dosažením kompletní remise.*

V srpnu 2022 si pacient všiml opět zvětšené uzliny na krku, v níž byl prokázán relaps DLBCL. Naplánována byla tehdy standardní záchranná léčba R-ICE s plánem ASCT po dosažení remise.

První lymfomovou indikací pro léčbu CAR-T byla v roce pro tisa-cel a v roce pro axi-cel skupina velkobuněčných B-lymfomů (LBCL) ve 3. a další linii na základě registračních studií JULIET a ZUMA-1 [26,27]. V roce 2022 byl stejným způsobem registrován i liso-cel (studie TRANSCEND) [28]. V době léčby našeho pacienta ještě nebyly CAR-T lymfocyty schváleny pro léčbu LBCL ve 2. linii. V současné době máme pro léčbu 2. linie přípravky axi-cel a liso-cel, a to na základě randomizovaných studií ZUMA-7 a TRANSFORM [29,30]. Vzhle-

dem k selhání méně než rok po ukončení primoterapie bychom dnes u našeho pacienta indikovali k CAR-T přímo, i přes ohraničenou povahu relapsu.

Pacient zvládl tři cykly chemoterapie R-ICE opět bez komplikací, vč. úspěšného odběru autologních periferních kmenových buněk pro transplantaci. Avšak kontrolní PET/CT v lednu 2023 ukázala refrakterní onemocnění, dokonce se objevily nové, metabolicky vysoce aktivní lymfatické uzliny na krku. Tímto byla naplněna indikace CAR-T terapie, tedy refrakterní onemocnění po 2 liniích systémové chemoterapie.

Registrační studie pro CAR-T ve 3. linii JULIET (tisa-cel) a ZUMA-1 (axi-cel), zahrnovaly kromě DLBCL i transformované FL a jiné *high-grade* B-NHL [26,27]. Axi-cel byl navíc registrován i pro léčbu PMBL. Počty kompletních remisí a celkových odpovědí byly 39/53 % (tisa-cel) a 54/74 % (axi-cel), 2leté PFS 35 %, resp. 40 %. Vzhledem k tomu, že nešlo o přímá srovnání jednotlivých přípravků a každá ze studií navíc měla jiná kritéria pro výběr pacientů a jinak definované výstupy, nebylo možné jednoznačně určit superioritu některého z přípravků. Odlišnosti byly ve frekvenci nežádoucích událostí, zejména neurotoxicity (28 % *grade* 3–4 u axi-celu v. 12 % pro tisa-cel), což v prvním období mělo na výběr přípravku vliv. V roce 2022 byla publikována rozsáhlá analýza z francouzského registru DESCAR-T [31], která nepřímým, ale statisticky dobře podloženým srovnáním zjistila nižší účinnost tisa-celu oproti axi-celu, přičemž u axi-celu se vyskytlo více nežádoucích událostí. Tato data vedla k výraznému snížení indikací tisa-celu u LBCL ve 3. a další linii. Naproti tomu máme dnes k dispozici liso-cel [28], který se vyznačuje obdobnou aktivitou jako axi-cel, ale s nižším rizikem neurotoxicity a těžkého CRS, na druhé straně může být vyšší riziko hematotoxicity [13].

Při indikaci pacientů k léčbě CAR-T lymfocyty nerozhoduje pokročilost one-

mocnění (klinické stadium, sIPI, atd.), řídíme se pouze indikačními kritérii dle SPC. Důležité je si uvědomit, že u agresivních lymfomů je i dosažení parciální remise nutné pokládat za selhání léčby.

Během čekání na vyjádření zdravotní pojišťovny pacient absolvoval první cyklus stabilizační („holding“) chemoterapie R-polatuzumab vedotin. Po odběru mononukleárních buněk následoval ještě cyklus druhý, překlenovací („bridging“), doplněný o bendamustin (režim RB-pola). CAR-T lymfocyty (produkt axi-cel) byly podány po lymfodeplečním přípravném režimu FluCy (fludarabin + cyklofosfamid) v březnu 2023.

Stabilizační (*holding*) a přemostovací (*bridging*) terapie je nutná pro skupinu pacientů s LBCL s rychle progredující chorobou. Zatímco první data ukazovala, že pacienti, kteří podstupují *bridging*, mají horší prognózu než ti, kteří jej nedostanou, následné studie tento trend nepotvrdily [32]. Historicky byly pro *bridging* používány platinové záchranné režimy obdobně jako před ASCT, dnes je 1 cyklus R-ICE, R-DHAP atd. používán jako *holding* terapie v průběhu indikačního procesu a organizace aferézy. Neměl by být použit bendamustin, způsobující depleci a funkční poškození T-lymfocytů. *Bridging* terapie již bendamustin obsahovat může [33], oblíbená terapie Pola-BR je dnes komplikovaná tím, že polatuzumab vedotin ztratil úhradu ve 2. a další linii. Velmi dobré výsledky má i radioterapie v případě, kdy je potřeba dostat pod kontrolu jedno ložisko onemocnění [34].

Den +3 po podání CAR-T došlo k rozvoji CRS stupně 1 (febrilie), který byl zaléčen antipyretiky a empirickým ATB (piperacilin/tazobaktam). Další den došlo ke zhoršení na stupeň 2, pro který byly aplikovány 2 dávky tocilizumabu, zahájen dexametazon a posílena ATB léčba (amikacin), s dobrým efektem. Den +11 po podání se rozvinula expresivní afázie, v testu skóre ICE pacient dosáhl pouze 5 z 10 bodů. Stav

byl uzavřen jako ICANS stupně 2 a zaléčen dexametazonem, opět s rychlým efektem. Po zlepšení stavu a odeznění akutní toxicity byl pacient den +15 propuštěn domů a do ambulantní péče.

Přešetření PET/CT v měsíci 1 prokázalo dosažení PR, která se v měsíci 3 prohloubila na remisi kompletní. Ambulantní sledování bylo komplikováno recidivujícími virovými respiračními infekcemi a hypogamaglobulinemií s nutností substituce. Pacient podstoupil přeočkování proti relevantním respiračním patogenům (na vlastní náklady).

Vyšetření ke zhodnocení účinnosti léčby

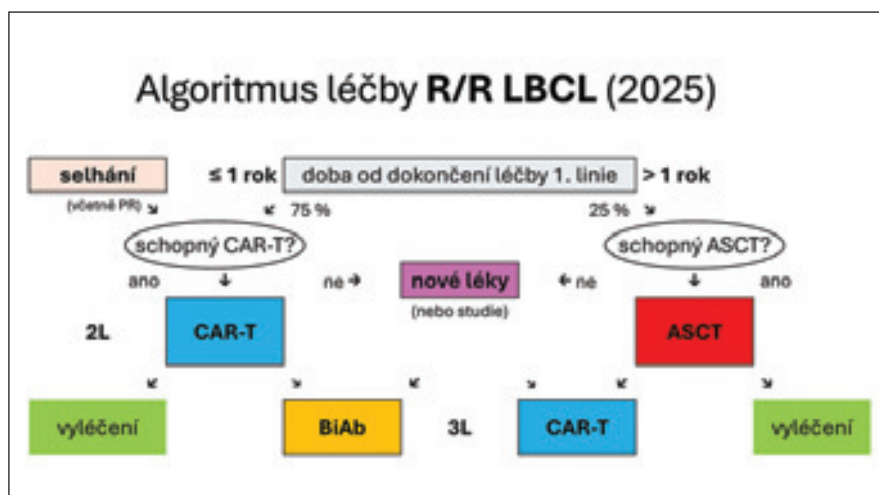
Ke zhodnocení účinnosti léčby CAR-T provádíme **přešetření stavu onemocnění**, nejčastěji pomocí PET/CT, případně i jinou modalitou (trepanobiopsie, magnetická rezonance, lumbální punkce), podle lokalizace postižení před léčbou.

Restaging provádíme v následujících termínech: měsíc 1, měsíc 3, měsíc 6, měsíc 12.

Na základě výsledku se rozhodujeme o dalším postupu:

- kompletní remise (měsíc 6) – další přešetřování již není nutné
- parciální remise (měsíc 1 nebo 3) – zvažení provedení biopsie a zahájení léčby selhání
- parciální remise (měsíc 6) – biopsie a zvažení léčby selhání
- stabilní onemocnění (měsíc 1 nebo 3) – biopsie a léčba selhání
- progresse onemocnění (kdykoliv) – léčba selhání

V případě dobré parciální remise nebo nejisté remise na rozhraní PR/CR nám může ke zvažování o dalším postupu pomoci vyšetření **perzistence CAR-T v periferní krvi** – pokud trvá, lze s léčbou selhání vyčkat až do následujícího (nebo časnějšího) termínu pro restaging. Naopak, v případě nedostatečně kvalitní parciální remise, stabilního nebo progresujícího onemocnění k účinné kontrole onemocnění nestačí ani přetrváva-



Obr. 1. Rozhodovací mechanismus při indikaci pacienta s LBCL k léčbě CAR-T lymfocyty.

jící populace CAR-T lymfocytů v periferní krvi. V případě perzistence nejasného nálezu je samozřejmě zvažována biopsie suspektního ložiska.

Stav při poslední kontrole: V březnu 2025 se pacient cítí zdravý, nemá žádné potíže, kromě občasných virových infekcí. Po 24 měsících od podání CAR-T trvá kompletní remise onemocnění, se sníženou hladinou IgG (4,51 g/l) bez nutnosti substituce, s normálními parametry krevního obrazu, aplázií B-lymfocytů (0 %), bez perzistence CAR-T lymfocytů v periferní krvi.

Algoritmus rozhodovacího postupu pro DLBCL

Aktuální postavení CAR-T terapie v léčbě R/R DLBCL je následující:

- **selhání léčby první linie** – progresse na léčbě, stabilní onemocnění, nedosažení kompletní remise na konci první linie;
- **časný první relaps** – do 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie;
- **druhý a další relaps** – po dvou či více liniích systémové léčby.

Vždy pouze u pacientů vhodných pro CAR-T a schválených indikační komisí centra CAR-T terapie.

Rozhodovací algoritmus ilustruje schéma na obr. 1.

Ostatní lymfomy

Vzhledem k nedostatku místa není prostor pro další kazuistiky osvětlující úskalí indikací a léčby dalších diagnóz. Stručně tedy budou představeny výsledky registračních studií a kritérií pro výběr pacientů, se zdůrazněním odlišností oproti pacientům s LBCL.

Folikulární lymfom

Registrační studie ELARA pro tisa-cel, ZUMA-5 pro axi-cel a TRANSCEND-FL pro liso-cel se lišily v počtu celkových a kompletních odpovědí, je ovšem nutno vzít do úvahy rozdílná kritéria pro zařazení do studie [35–37]. Nejlepších odpovědí dosáhla studie TRANSCEND-FL, kde ve skupině pacientů léčených ve 3. a další linii byla celková odpověď 97 % a CR 94 %. Studie ZUMA-5 dosáhla 94 % celkových odpovědí a 78 % kompletních remisí, zatímco ve studii ELARA naproti tomu bylo jen 86 % celkových odpovědí a 68 % kompletních remisí. Musíme mít ovšem na paměti, že srovnání údajů z publikací je zatíženo různým *designem* a výběrem pacientů. Přímá srovnání neexistují, z dosud publikovaných nepřímých srovnání vyšla fulltextově pouze jedna práce se statisticky obstojným *designem*, kde byla individuální data pacientů ze studie ELARA srovnána s agregovanými daty nemocných ze studie ZUMA-5. I přes větší počty odpovědí

u axi-celu oproti tisa-celu jsou výsledky přežití překvapivě podobné [38].

Vzhledem k absenci randomizovaných studií nemáme ani přímé srovnání CAR-T lymfocytů s jinými léčebnými modalitami a jsme opět odkázáni na srovnání nepřímá. Jak axi-cel, tak tisa-cel prokázali významně lepší efekt oproti standardní léčbě u srovnatelných pacientů (ZUMA-5 v. SCHOLAR-5, resp. ELARA v. ReRECORD), ani jedna ze studií však neobsahovala pacienty léčené bispecifickými protilátkami [39,40]. Takové srovnání proběhlo pro liso-cel a mosunetuzumab, kde liso-cel vyšel výrazně lépe co do celkových odpovědí i parametrů přežití [41].

Výběr pacienta s FL pro léčbu CAR-T buňkami

Recentní doporučení ASTCT a EBMT doporučuje CAR-T léčbu jako možnost u pacientů, kteří progredují nebo dosáhnou pouze parciální remise po léčbě 2. či další linie (96 % v. 4 % hlasů), i jako konsolidační léčbu u pacientů s POD24, kteří dosáhnou kompletní remise po léčbě 2. linie (70 % v. 30 % hlasů). Tato indikace však není v současné době schválena v ČR [42]. Současná indikační vymezení SUKL umožňují použít tisa-cel a liso-cel pro léčbu 3. a další linie, zatímco axi-cel až pro léčbu 4. a další linie. Doporučení KLS uvádějí léčbu CAR-T jako možný léčebný režim ve 3. a další linii, aniž se pokouší o závaznou hierarchii jednotlivých možností. KLS rovněž nedává priority jednomu CAR-T přípravku oproti ostatním [5].

Léčba folikulárních lymfomů pomocí CAR-T se vyznačuje nižším rizikem časných nežádoucích účinků než léčba LBCL. Hematologická toxicita a počty těžkých infekcí se zdají rovněž nižší. I zde je nejvyšší hematologická toxicita pozorována u liso-celu [13]. Procenta CRS i ICANS (nikoli však cytopenií a infekcí) jsou však vyšší než pro bispecifické protilátky, které jsou v současné době největším přímým konkurentem CAR-T u vysoce předléčených pacientů. Mosunetuzumab, epcoritamab i odronex-

tamab jsou v ČR pro léčbu FL ve 3. linii schváleny [43–45].

V praktickém algoritmu tedy hraje roli:

- i. Celkový stav pacienta. I když CAR-T lymfocyty jsou na podání bezpečné, nejsou vhodné u křehčích pacientů, kde předpokládáme dlouhou dobu rekonvalescence po CAR-T.
- ii. Preference pacienta. Jsou nemocní, kteří preferují jednorázovou léčbu s možnými závažnějšími časnými nežádoucími účinky (CAR-T) oproti terapii s méně komplikacemi (bispecifika). Roli může hrát též nutnost častého dojíždění na podání bispecifických protilátek, hlavně pro pacienty z větší vzdálenosti. Na druhé straně jsou nemocní, kteří preferují léčbu přípravkem s nižším rizikem nežádoucích událostí, i kdyby očekávaná účinnost měla být o něco menší.
- iii. Sekvence léčby. Úvaha, že anti-CD19 CAR-T buňky budou mít aktivitu po selhání anti-CD20 bispecifických protilátek a opačně, má klinické opodstatnění. Dat na doložení kteréhokoliv z těchto tvrzení je však málo. CAR-T by měly být přednostně použity v případě klinického podezření na transformaci FL či při jejím histologickém průkazu, u netransformovaných FL je patrně možná sekvence v jednom i druhém směru [46].

Lymfom z buněk pláště

V současné době je v ČR registrován přípravek brexu-cel a liso-cel pro pacienty po minimálně dvou liniích léčby vč. BTK inhibitoru. Studie ZUMA-2 dosáhla na souboru 60 infundovaných pacientů 93 % celkových odpovědí, 67 % kompletních remisí a 12měsíčního PFS 61 % [47]. Toxicity byly nicméně značné, zejména těžší průběhy CRS a neurotoxicity, ICANS grade 3–4 bylo 31 %. Data z registru CIBMTR na souboru 476 pacientů výsledky studie ZUMA-2 potvrdila, za zdvižený prst je však nutno pokládat nerelapsovou mortalitu, která v jednom roce dosáhla 8 % (více než u ASCT) [48]. Tyto výsledky byly ne-

srovnatelně lepší se standardní léčbou (studie SCHOLAR-2), která však nezahrnovala bispecifické protilátky (HR 0,37–0,45 pro celkové přežití, dle různých způsobů porovnání) [49]. Jiné porovnání s prakticky shodnými výsledky máme pro brexu-cel v. nekovalentní BTKi pirtobrutinib [50]. Srovnání CAR-T s bispecifiky zatím není k dispozici, což je škoda, protože recentně publikovaná studie s glofitamabem u MCL přinesla velmi povzbudivé výsledky, vč. pacientů předléčených bendamustinem [51].

Výběr pacienta s MCL pro léčbu CAR-T buňkami

V praktickém algoritmu indikace CAR-T u pacientů s mantle-cell lymfomem je nutno vzít do úvahy:

- i. Věk a celkový stav pacienta. Jakkoli věk není kontraindikací, je nutno kombinaci věku a celkového stavu zvážit vzhledem k vysokému riziku těžké neurotoxicity a nerelapsové mortality.
- ii. Doba do dodání přípravku v souvislosti s rychlostí progresu. Ve studii ZUMA-2 byly v rámci *bridging* terapie povoleny pouze kortikoidy nebo BTKi. Je tedy možné předpokládat, že šlo o pomalu progredující pacienty, nebo dokonce takové, u kterých bylo nedosažení PR na BTKi počítáno za selhání léčby.
- iii. Fulminantní průběh relapsu. Fulminantní průběh relapsu nereagující na BTKi tedy představuje problém, pokud je nutno pacienta před sběrem stabilizovat *holding* terapií. V ní totiž není vhodné použít bendamustin, což spolu s Ara-C prakticky jediný účinný lék po relapsu po antracyklinech a platinovém režimu, které dnes představují standard 1. linie léčby. Bendamustin, např. v režimu R-BAC, je však možno použít k *bridging* terapii [52].
- iv. Dalším problémem pak je to, že u rizikových pacientů (mutace TP53, CKDN2A) je namísto podání BTKi již v první linii, spolu s chemoimunoterapií [53,54]. Postoj k eventuální

CAR-T léčbě u těchto pacientů již v prvním relapsu je ze strany pojišťoven v tuto chvíli nejistý.

ZÁVĚR

Léčba CAR-T lymfocyty se v průběhu několika málo let vypracovala ve zcela standardní terapii pro vybrané lymfomové diagnózy v přesně definovaných klinických situacích. Aby byl v ČR každý pacient správně a včas indikován, je potřeba kontinuální vzdělávání hematologů na všech úrovních v této problematice. Pravidelně je nutno toto vzdělání doplňovat i o novinky v nových indikacích, nových přípravcích, nových toxicitách a nových klinických situacích. Pokud tato práce alespoň trochu přispěla ke zpřesnění povědomí o CAR-T indikacích u B ne Hodgkinových lymfomů, pak splnila svůj účel.

PODÍL AUTORŮ

FF – kazuistika, LBCL, komplikace léčby, RP – úvod, vstupní vyšetření, FL, MCL, revize textu oběma autory.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Při tvorbě článku nebyla využita umělá inteligence.

LITERATURA

1. Yescarta, Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv, poslední revize textu 8/2024.
2. Breyanzi, Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv, poslední revize textu 3/2025.
3. Kymriah, Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv, poslední revize textu 11/2024.
4. Tecartus, Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv, poslední revize textu 3/2025.
5. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy. In: Belada D, Trněný M (eds): Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina, dostupné online: <https://www.lymphoma.cz/pro-pracovniky-ve-zdravotnictvi/8-lecebna-doporuceni/>.
6. Folber F, Pytlík R, Polgárová K, et al. Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T). In: Doubek M (ed): Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii. Česká hematologická společnost ČLS JEP, dostupné online: <https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/>.
7. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the Joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European haematology association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–275.
8. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–2513.
9. Rejeski K, Wang Y, Albanyan O, et al. The CAR-HEMATOTOX score identifies patients at high risk for hematological toxicity, infectious complications, and poor treatment outcomes following brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory MCL. *Am J Hematol*. 2023;98(11):1699–1710.
10. Sesques P, Kirkwood AA, Kwon M, et al. Novel prognostic scoring systems for severe CRS and ICANS after anti-CD19 CAR T cells in large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2024;6;17(1):61.
11. Joseph T, Sanchez J, Abbasi A, et al. Cardiotoxic effects following CAR-T cell therapy: a literature review. *Curr Oncol Rep*. 2025;27(2):135–147.
12. Pudil R, Danzig V, Veselý J, et al. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro kardiokongologii z roku 2022 vypracované ve spolupráci s European Hematology Association (EHA), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2023;65:350–434.
13. Yamshon S, Gribbin C, Alhomoud M. Safety and toxicity profiles of CART cell therapy in non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(6):e235–e256.e2.
14. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–638.
15. Jacobson CA, Munoz J, Sun F, et al. Real-world outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapies in large B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(1):77.e1–77.e15.
16. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2430–2442.
17. Park JH, Nath K, Devlin SM, et al. CD19 CART-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med*. 2023;29(7):1710–1717.
18. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023;142(10):865–877.
19. Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med*. 2024;30(9):2667–2678.
20. Shahid Z, Jain T, Dioverti V, et al. Best practice considerations by the American society of transplant and cellular therapy: infection prevention and management after chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(10):955–969.
21. Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(Suppl 1):e14109.
22. Steiner RE, Banchs J, Koutroumpakis E, et al. Cardiovascular events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy for aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(7):1555–1566.
23. Gutierrez C, Neilan TG, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2452–2459.
24. Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA adverse events reporting system. *Blood*. 2024;143(20):2099–2105.
25. Hu J, Dunbar CE. T-cell lymphomas in recipients of CAR-T cells: assessing risks and causalities. *Blood*. 2024;144(24):2473–2481.
26. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45–56.
27. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–2544.
28. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839–852.
29. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640–654.
30. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675–1684.
31. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022;28(10):2145–2154.
32. Jain MD, Jacobs MT, Gao F, et al. Bridging therapy with axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma: results from the US

- Lymphoma CAR-T Consortium. *Blood Adv.* 2024;8(4):1042–1050.
33. Iacoboni G, Sánchez-Salinas MA, et al. Efficacy and safety of bendamustine-containing bridging therapy in R/R LBCL patients receiving CD19 CAR T-cells. *Hemasphere.* 2024;8(7):e86.
34. Alhomoud M, Ibrahim R, Demetres M, et al. Safety and efficacy of bridging radiation therapy prior to CD19 CAR T for non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2025 Jul 10. Online ahead of print. DOI: 10.3324/haematol.2025.287547.
35. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325–332.
36. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91–103.
37. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024;30(8):2199–2207.
38. Dickinson M, Martinez-Lopez J, Jousseau E, et al. Comparative efficacy and safety of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel among adults with r/r follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(3):323–332.
39. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axicel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2022;140(8):851–860.
40. Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(22):5835–5843.
41. Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or refractory follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2025; 14(1):30.
42. Iqbal M, Kumar A, Dreger P, et al. Clinical practice recommendations for hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in follicular lymphoma: a collaborative effort on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy and the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(9):832–843.
43. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055–1065.
44. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;11(8):e593–e605.
45. Kim TM, Taszner M, Novelli S, et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2024;35(11):1039–1047.
46. Russler-Germain DA, Bartlett NL. Sequencing bispecific antibodies and CART cells for FL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):310–317.
47. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331–1342.
48. Ahmed N, Thiruvengadam S, Hamadani M, et al. Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a CIBMTR analysis. *Blood Adv.* 2025 Jul 24: Online ahead of print. DOI: bloodadvances.2024015014.
49. Hess G, Dreyling M, Oberic L, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(1):14–25.
50. Salles G, Chen JMH, Zhang I, et al. Matching-adjusted indirect comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) and pirtobrutinib (BRUIN) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma previously treated with a covalent bruton tyrosine kinase inhibitor. *Adv Ther.* 2024;41(5):1938–1952.
51. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2025;43(3):318–328.
52. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol.* 2020;189(4):684–688.
53. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2024;403(10441):2293–2306.
54. Wang M, Salek D, Belada D, et al. ECHO Investigators. Acalabrutinib plus bendamustine-rituximab in untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(20):2276–2284.

Do redakce doručeno dne: 8. 9. 2025.

Přijato po recenzi dne: 21. 10. 2025.

MUDr. František Folber, Ph.D.

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 340/20

625 00 Brno

e-mail: folber.frantisek@fnbrno.cz

MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

Interní hematologická klinika

FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50

100 34 Praha 10

e-mail: robert.pytlik@uhkt.cz

Moderní terapeutické postupy v léčbě relabovaného a refrakterního lymfomu marginální zóny

Modern therapeutic approaches in the treatment of relapsed and refractory marginal zone lymphoma

Ďuraš J.¹, Procházka V.², Sýkorová A.³

¹ *Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava*

² *Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc*

³ *IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

SOUHRN: Lymfomy marginální zóny (MZL) představují skupinu indolentních B-lymfoproliferací vycházejících z B-lymfocytů marginální zóny zárodečných folikulů extranodálních tkání, sleziny nebo lymfatických uzlin. Souhrnně tvoří třetí nejčastější skupinu ne-Hodgkinových lymfomů v České republice (ČR). V posledních letech došlo u relabovaného a refrakterního (R/R) MZL k významnému rozšíření terapeutických možností, zejména díky nástupu imunomodulačních a cílených léků. V běžné klinické praxi se uplatňuje zejména kombinace lenalidomidu s rituximabem a inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi), především zanubrutinibem. Ve studii fáze IIIb MAGNIFY u 76 pacientů s R/R MZL dosáhla kombinace lenalidomid + rituximab celkové léčebné odpovědi (ORR) 64 % a kompletní remise (CR) 39 %, s mediánem přežití bez progresu (PFS) 41,2 měsíce. Zanubrutinib ve studii fáze II MAGNOLIA vedl u R/R MZL po ≥ 1 linii léčby k ORR 68,2 %, CR 25,8 % a 2letému PFS 70,9 % při příznivém profilu toxicity. Další BTKi, acalabrutinib a pirtobrutinib, mají zatím omezená data z menších studií fáze II. Použití inhibitorů fosfatidylinositol 3-kinázy limituje jejich závažná, imunitně podmíněná toxicita. Velmi perspektivní se jeví buněčná terapie T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem, především liso-cel, který ve studii TRANSCEND FL u pacientů s mediánem 3 předchozích linií dosahoval ORR až 95,5 %, CR 62,1 % a 2leté PFS až 85,7 %. Data o efektivitě a bezpečnosti bispecifických protilátek u MZL jsou zatím limitovaná. Nejvíce informací je k dispozici u odronextamabu, který ve studii fáze II ELM-2 vedl po selhání ≥ 2 linií léčby k ORR i CR u 79,3 % pacientů. Velmi nadějně se jeví i imunokonjugát loncastuximab tesirin. Předmětem výzkumu jsou dále i kombinace lenalidomidu např. s bispecifickou protilátkou, s anti-CD19 protilátkou tafasitamabem a kombinace BTKi s anti-CD20 protilátkou. Z uvedených léků je v současnosti v Evropě v indikaci R/R MZL registrován pouze zanubrutinib. V ČR žádný diskutovaný lék nemá stanovenou úhradu, jejich použití je tak podmíněno individuálním schválením na §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění.

KLÍČOVÁ SLOVA: lymfom marginální zóny – relaps – terapie

SUMMARY: Marginal zone lymphomas (MZL) are indolent B-cell lymphomas arising from marginal zone B lymphocytes of germinal centre follicles in extranodal tissues, spleen, or lymph nodes. They represent the third most common group of non-Hodgkin lymphomas in the Czech Republic. In recent years, significant progress has been made in the understanding and management of relapsed or refractory (R/R) disease. Beyond immunochemotherapy, the combination of lenalidomide with rituximab and Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi), particularly zanubrutinib, are already used in routine clinical practice. In the phase IIIb MAGNIFY study in 76 R/R MZL patients, lenalidomide plus rituximab achieved an overall response rate (ORR) of 64% and a complete remission (CR) rate of 39%, with a median progression-free survival (PFS) of 41.2 months. In the phase II MAGNOLIA study, zanubrutinib after ≥ 1 prior therapy achieved ORR 68.2%, CR 25.8%, and a 2-year PFS 70.9%, with a favourable safety profile. Data on other BTKi, acalabrutinib and pirtobrutinib, are limited to smaller phase II studies. Use of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors is hampered by the immune-mediated toxicity. CAR-T cell therapy, particularly liso-cel, appears highly promising. In the TRANSCEND FL study in patients with a median of 3 prior treatment lines, liso-cel achieved ORR 95.5%, CR 62.1%, and a 2-year PFS of 85.7%. Data on bispecific antibodies in MZL are limited. Most information is available for odronextamab, which in the phase II ELM-2 study after ≥ 2 prior systemic therapies achieved ORR and CR of 79.3%. The antibody-drug conjugate loncastuximab tesirine also shows encouraging results. Ongoing research is exploring combinations such as lenalidomide with bispecific antibodies, lenalidomide with tafasitamab, and BTKi with anti-CD20 antibodies. Among the therapies discussed, zanubrutinib is currently the only agent approved in Europe for R/R MZL. In the Czech Republic, none of these drugs has established reimbursement, and their use requires individual approval by the health insurance provider.

KEY WORDS: marginal zone lymphoma – relapse – therapy

ÚVOD

Lymfomy marginální zóny jsou skupinou indolentních B-lymfoproliferací vycházejících z B-lymfocytů marginální zóny zárodečných folikulů lymfatických uzlin, sleziny nebo extranodálních tkání.

Aktuálně platné, 5. vydání WHO klasifikace rozeznává v rámci MZL pět samostatných klinických jednotek:

1. Extranodální lymfom marginální zóny (EMZL, též MALT lymfom) vycházející primárně z extranodálních tkání (s výjimkou kůže) s nebo bez postižení regionálních anebo případně i vzdálených lymfatických uzlin.
2. Splenický lymfom marginální zóny (SMZL) postihující slezinu, kostní dřeň a periferní krev a případně hilové uzliny sleziny (formálně je řazený do skupiny splenických lymfomů a leukémií).
3. Nodální lymfom marginální zóny (NMZL) charakterizovaný postižením

lymfatických uzlin a případně kostní dřeně, ale bez extranodálních lézí a bez postižení sleziny.

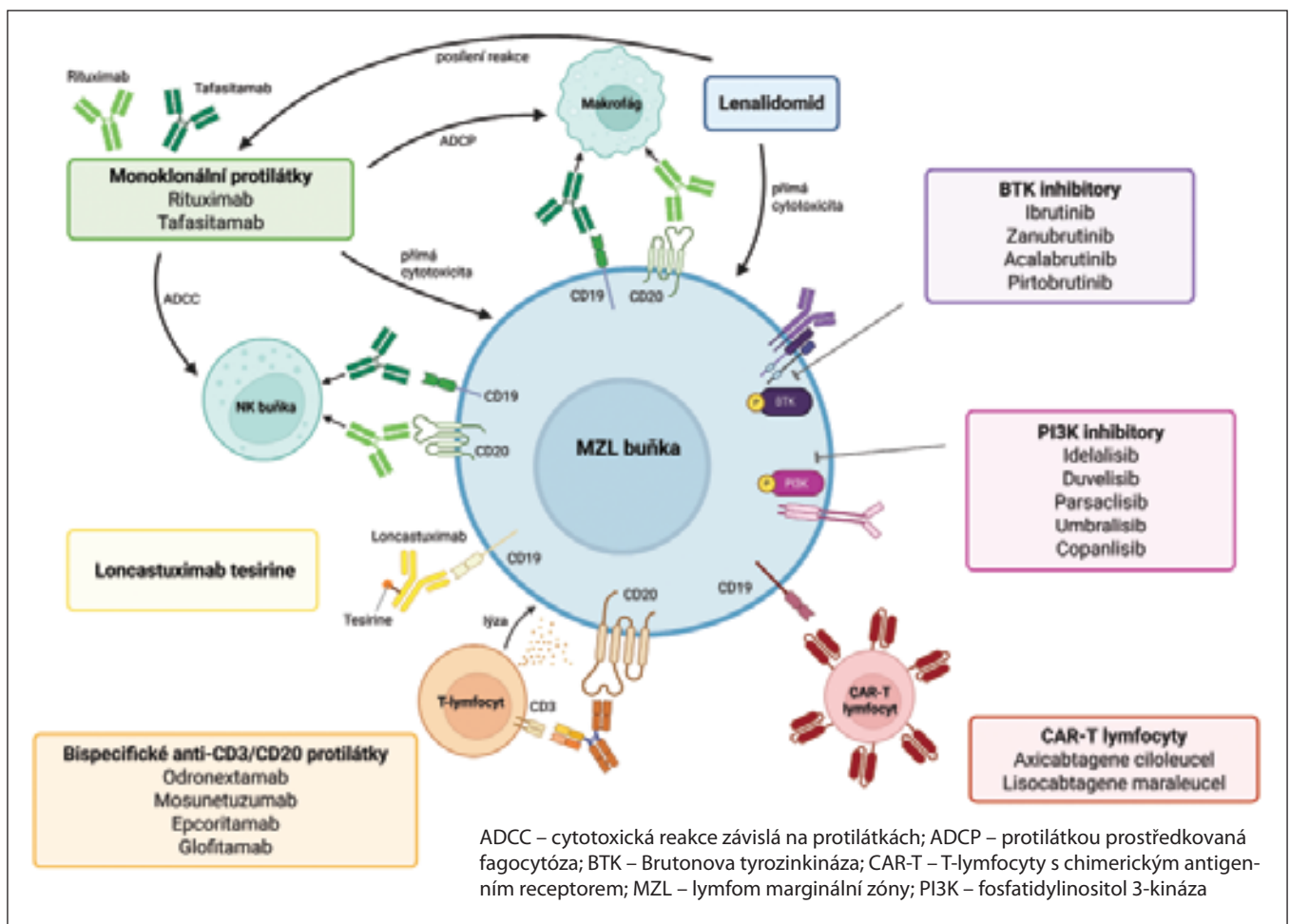
4. Primární kožní lymfom marginální zóny (PCMZL) s postižením omezeným pouze na kůži.
5. Pediatrický nodální lymfom marginální zóny (PNMZL) vyskytující se vzácně zejména v adolescenci s typickým postižením hlavy a krčních uzlin a velmi dobrou prognózou [1].

U části pacientů s diseminovaným postižením, u kterých je zařazení podle výše uvedených charakteristik obtížné (například současné postižení sleziny a vzdálených lymfatických uzlin anebo extranodální tkáně), je mimo jednotky vymezené WHO klasifikací někdy používán termín „diseminovaný“ MZL [2,3].

MZL jsou v našich podmínkách po difuzním velkobuněčném B-lymfomu

(DLBCL) a folikulárním lymfomu (FL) třetí nejčastější skupinou ne-Hodgkinových lymfomů (NHL), společně představují asi 8–9 % všech NHL v dospělém věku [4]. Medián věku v době diagnózy se s výjimkou PNMZL pohybuje mezi 60–70 lety [1].

Jednotlivé typy MZL sdílí společný původ v buňkách marginální zóny zárodečného folikulu, podobný morfologický obraz a imunofenotyp. V patogenезi nemoci pravděpodobně u všech typů sehrává významnou roli dlouhodobá antigenní stimulace v rámci chronického zánětlivého, resp. autoimunitního procesu a z genetického hlediska je charakteristickým nálezem aktivace NF-kappa B dráhy [5]. Jednotlivé typy MZL se ale liší klinickými obrazy, vyvolávajícími etiologickými faktory a na genetické úrovni i odlišnými mechanismy vedoucími k aktivaci NF-kappa B dráhy [6].



Obr. 1. Přehled výsledků hlavních klinických studií zkoumající inovativní léčebné postupy u MZL.

Terapeutický postup u nově diagnostikované nemoci se odvíjí od konkrétního typu, přítomnosti symptomů, rozsahu a lokalizace MZL. U části pacientů není nutné zahájit terapii bezprostředně po stanovení diagnózy a lze volit strategii „watch and wait“, tedy pouze pečlivé sledování bez okamžité intervence. Léčebné možnosti zahrnují eradikaci infekčního agens antibiotiky, radioterapii u lokalizovaných forem EMZL, systémovou léčbu rituximabem v monoterapii či kombinaci s chemoterapií, případně (již výjimečně) splenektomií u SMZL. U nodálního či diseminovaného MZL se obvykle volí imunochemoterapie

podle postupů používaných u folikulárního lymfomu (FL).

Přestože léčba první linie je u MZL často velmi efektivní, dochází v průběhu let často k relapsům onemocnění vyžadujícím další linie léčby. V situaci R/R onemocnění vyžadujícího léčbu bývá obvykle volena systémová terapie, a to bez ohledu na subtyp MZL. Léčebné postupy vycházejí tradičně z doporučení pro léčbu R/R FL. Konvenční léčba zahrnuje především režimy imunochemoterapie rituximab – bendamustin, R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison) a R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, pred-

nison), případně – u mladších pacientů s agresivnějším průběhem nemoci – i intenzivní záchrannou léčbu platinovými režimy s konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk.

Přes limitované množství studií fáze III došlo v posledních letech k významnému pokroku v oblasti léčebných možností R/R MZL nad rámec konvenční imunochemoterapie.

V tomto článku přinášíme přehled výsledků hlavních klinických studií zkoumající inovativní léčebné postupy u MZL. Tyto jsou přehledně uvedeny i v souhrnné tab. 1 a na obr. 1.

Tab. 1. Přehled výsledků hlavních klinických studií zkoumající inovativní léčebné postupy u MZL.

Reference	Skupina	Léčba	Počet pacientů	EMZL/SMZL/NMZL (%)	Medián věku	Medián počtu předešlých linií	ORR
Leonard JP et al. 2019 [12]	IMID	Llenalidomid + Rtx (experiment. rameno)	31	45/29/25	68	1*	66 % (20/31)
Lansigan F et al. 2022 [13]		lenalidomid + Rtx + udržovací Rtx	76	NR	66*	2*	64 % (49/76)
Noy A et al. 2020 [16]	BTK inhibitor	ibrutinib	63	51/22/27	66	2	58 % (35/60)
Opat S et al. 2023 [17]		zanubrutinib	68	38/18/38	70	2	68,2 % (45/68)
Strati P et al 2022 [18]		acalabrutinib	43	44/25/30	69	1	53 % (21/40)
Patel K et al 2023 [19]		pirtobrutinib	36	47/17/36	68	3	50 % (18/36)
Wagner-Johnston ND et al. [20]	PI3K inhibitor	idelalisib	15	NR	NR	NR	47 % (7/15)
Jacobsen E et al 2019 [21]		duvelisib	23	50/28/22	67	2	39 % (7/18)
Phillips TJ et al. 2024 [22]		parsaclisib	100	34/35/31	71	2	58 % (58/100)
Fowler NH et al. 2021 [23]		umbralisib	69	NR	67	2	49,3 % (34/69)
Panayiotidis P et al 2021 [24]		copanlisib	23	17/17/67	69	3	17 % (18/23)
Neelapu SS et al. 2024 [26]	anti-CD19 CAR-T terapie	axi-cel	31	68/0/32	66	3	77 % (24/31)
Palomba ML et al. 2025 [28]		liso-cel	67	25/27/48	62	3	95,5 % (63/66)
Kim TM et al. 2024 [29]	bispecifická protilátka	odronextamab	34	56/9/35	65	2	79,3 % (23/29)
Lossos IS et al. 2024 [30]	konjugát anti-CD19 protilátky + toxínu	loncastumab tesirin	22	64/4/32	64	2	85 % (17/20)

*dostupný údaj pouze pro celý soubor zahrnující i pacienty s folikulárním lymfomem; † k dispozici zatím pouze data z abstraktu prezentovaného na vědecké konferenci

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; BTK – Brutonova tyrozinkináza; CAR-T lymfocyty – T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem; CR – kompletní odpověď; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; DOR – trvání léčebné odpovědi; EMZL – extranodální lymfom marginální zóny; HDC – horní dchací cesty; HLH-MAS – hemofagocytující lymfohistiocytóza (syndrom aktivovaných makrofágů); ICANS – syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami; NMZL – nodální lymfom marginální; NR – nevedeno; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu; PI3K – fosfatidylinozitol3 kináza; Rtx – rituximab; SMZL – splenický lymfom marginální zóny

Tab. 1 – pokračování. Přehled výsledků hlavních klinických studií zkoumající inovativní léčebné postupy u MZL.

Reference	CR	Medián DOR (měsíce)	Medián PFS (měsíce)	OS (%)	Nejčastější toxicita ≥ 3. stupně a další významné nežádoucí účinky
Leonard JP et al. 2019 [12]	29 % (9/31)	17,4	20,2	2leté OS: 82 %	neutropenie (50 %), anemie, trombocytopenie, elevace ALT, sepse, plicní embolie (vše 2 %); častá toxicita stupně 1–2: průjem (31 %), zácpa (26 %), únava (22 %), otoky (13 %), svalové křeče (13 %), pruritus (12 %), vyrážka (11 %), tumor flare (11 %)
Lansigan F et al. 2022 [13]	39 % (30/76)	39,0	41,2	NR	† neutropenie (37 %), leukopenie (8 %), trombocytopenie (6 %), anemie (5 %), únava (5 %), febrilní neutropenie (3 %), dále blíže neuvedeno
Noy A et al. 2020 [16]	10 % (6/60)	27,6	15,7	33měsíční OS: 72 %	infekce (22 %, z toho pneumonie 8 %), anemie (14%), únava (6 %), průjem (5 %), hypertenze (5 %), krvácení (3 %), svalové křeče (3 %), fibrilace síní (0 %; stupeň 1–2 se vyskytnul u 8 %)
Opat S et al. 2023 [17]	25,8 % (17/66)	2leté DOR: 72,9 %	2leté PFS: 70,9 %	2leté OS: 85,9 %	infekce (22 %), neutropenie (12 %), trombocytopenie (4 %), anemie (3 %), hypertenze (3 %), fibrilace síní (1,5 %), krvácení (1,5 %)
Strati P et al 2022 [18]	13 % (5/40)	1leté DOR 76 %	27,4	1leté OS: 91,4 %	neutropenie (14 %), infekce (7 %), dušnost (7 %), trombocytopenie (7 %), únava (5 %). Krvácivé projevy byly max 2. stupně (23 %), fibrilace síní nebyla pozorována
Patel K et al 2023 [19]	2,8 % (1/36)	12,7	16,5	2leté OS: 77,5 %	† neutropenie (28 %), anemie (14 %), průjem (3 %), dále blíže neuvedeno
Wagner-Johnston ND et al. [20]	7% (1/15)	18	6,6	NR	† neutropenie (28 %), průjem (28 %), elevace ALT (16 %), pneumonie (12 %), slabost (12 %), dále blíže neuvedeno
Jacobsen E et al 2019 [21]	5,6 % (1/18)	NR	15,5	NR	† neutropenie (28 %), průjem (17 %), dále blíže neuvedeno
Phillips TJ et al. 2024 [22]	6 % (6/100)	12,2	16,5	1leté OS: 89,7 %	průjem (12 %; stupeň 1–2 u 35 %), pneumonie (9 %), kolitida (7 %), neutropenie (9 %), anemie (6 %), vyrážka (2 %; stupeň 1–2 u 16 %), kašel (2 %; stupeň 1–2 u 21 %)
Fowler NH et al. 2021 [23]	15,9 % (11/69)	2leté DOR: 67 %	2leté PFS: 51 %	NR	neutropenie (11 %), průjem (10 %; stupeň 1–2 u 49 %), elevace ALT (7 %), elevace AST (7 %), únava (3 %; stupeň 1–2 u 27 %), neuchutenství (2 %; stupeň 1–2 u 17 %)
Panayiotidis P et al 2021 [24]	13 % (3/23)	17,4	24,1	2leté OS: 83 %	hyperglykémie (39 %), hypertenze (39 %), průjem (13 %; stupeň 1–2 až u 35 %), únava (13%; stupeň 1–2 u 39 %), pneumonie (13 %), neutropenie (13 %), pyrexie, svalové křeče a anemie (vše 4 %)
Neelapu SS et al. 2024 [26]	65 % (20/31)	60,4	46,9	5leté OS: 71 %	neutropenie (33 %), anemie (25 %), trombocytopenie (15 %), infekce (18 %, z toho pneumonie 7 %), pyrexie 7%, CRS (8 %; stupeň 12 u 92 %), ICANS (38 %; stupeň 1–2 u 33 %)
Palomba ML et al. 2025 [28]	62,1 % (41/66)	2leté DOR: 88,6 %	2leté PFS: 85,7 %	2leté OS 90,4 %	cytopenie ≥ 3. stupně po dni 28 (42 % – neutropenie 27 %, trombocytopenie 25 %, anemie 9 %), CRS (4 %, stupeň 1–2 u 72 %), ICANS (4 %, stupeň 1–2 u 29 %), MAS-HLH (4 %)
Kim TM et al. 2024 [29]	79,3 % (23/29)	3leté DOR: 72,4 %	3leté PFS: 69,4 %	NR	† neutropenie (35 %), infekce (24 %), elevace ALT, AST (21 %); CRS se vyskytnul pouze stupně 1–2, celkem u 53 %, ICANS 0%, dále blíže neuvedeno
Lossos IS et al. 2024 [30]	75 % (15/20)	NR	NR	NR	† elevace jaterních testů (23 %), infekce (14 %); další nežádoucí účinky: fotosenzitivita a vyrážka (68%, vše stupně 1–2), dále blíže neuvedeno

*dostupný údaj pouze pro celý soubor zahrnující i pacienty s folikulárním lymfomem; † k dispozici zatím pouze data z abstraktu prezentovaného na vědecké konferenci

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; BTK – Brutonova tyrozinkináza; CAR-T lymfocyty – T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem; CR – kompletní odpověď; CRS – syndrom uvolnění cytokinů; DOR – trvání léčebné odpovědi; EMZL – extranodální lymfom marginální zóny; HDC – horní dchač cesty; HLH-MAS – hemofagocytující lymfohistiocytóza (syndrom aktivovaných makrofágů); ICANS – syndrom neurotoxicity spojený s imunitními efektorovými buňkami; NMZL – nodální lymfom marginální; NR – neuvedeno; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu; PI3K – fosfatidylinozitol3 kináza; Rtx – rituximab; SMZL – splenický lymfom marginální zóny

PŘEHLED INOVATIVNÍCH LÉČEBNÝCH POSTUPŮ U R/R MZL

Imunomodulační léčiva

Významnou roli v proliferaci, diferenciaci i perzistenci nádorových buněk u řady B-lymfoproliferací včetně MZL hraje zvýšená signalizace dráhy B-buněčného receptoru (BCR) [7]. Dále je zřejmě podstatný také protektivní efekt nádorového mikroprostředí [8]. Lenalidomid, imunomodulační lék (IMiD) druhé generace, vykazuje kromě přímé antineoplastické aktivity dané modulací aktivity důležitých signálních drah, včetně dráhy NF- κ B, i nepřímý protinádorový efekt ovlivněním řady buněk nádorového mikroprostředí včetně T-lymfocytů, NK-buněk i dendritických buněk [9].

V menší iniciální studii fáze II rakouských autorů u 18 pacientů s R/R EMZL dosahoval lenalidomid v monoterapii ORR 61 % (11/18) a CR 33 % (6/18). Hlavním nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně byla neutropenie [10]. V následné studii fáze II u R/R EMZL kombinace lenalidomidu s rituximabem dosahovala ORR až 80 % (37/46), CR až 54 % (25/46) [11].

Randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze III AUGMENT (NCT01938001) porovnávala u R/R FL a MZL po minimálně 1 linii systémové terapie kombinaci rituximab – lenalidomid vůči rituximabu s placebem. Pacienti byli léčeni kombinací lenalidomidu / placebo v dávce 20 mg denně (10 mg při snížené funkci ledvin) perorálně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu po dobu 12 cyklů a intravenózním rituximabem v dávce 375 mg/m² ve dnech 1, 8, 15 a 22 v 1. cyklu a poté vždy v den 1 cyklů 2–5. Ve studii bylo prokázáno signifikantně lepší přežití bez progresu (PFS) u pacientů s R/R folikulárním lymfomem v ramenu s lenalidomidem. V kohortě 63 MZL pacientů byla v ramenu s lenalidomidem pozorovaná numericky vyšší ORR 66 % (20/31) vs. 44 % (14/32), ($p = 0,1313$) i vyšší míra CR 29 % (9/31) vs. 13 % (4/32), ($p = 0,1289$); nicméně PFS i celkové přežití (OS) bylo statisticky nesignifikantně lepší v kontrolním ra-

menu s mediánem PFS 20,2 měsíce vs. 25,2 měsíce [$p = 0,9984$, HR 1,00 (95 % CI, 0,47 až 2,13)] a odhadovaným 2letým OS 82 % vs. 94 %.

Na základě výsledků studie byla kombinace rituximabu s lenalidomidem registrována v Evropě pouze pro FL. Interpretace dat u MZL je však poněkud problematická, a to jak s ohledem na malou velikost MZL souborů, tak pro významné rozdíly v charakteristikách mezi léčebnými rameny (vyšší věk, horší výkonnostní stav dle ECOG i vyšší zastoupení pokročilých stádií nemoci a refrakterního onemocnění v ramenu s lenalidomidem) [12].

Použití lenalidomidu u R/R MZL podporují data z otevřené multicentrické studie fáze IIIb MAGNIFY (NCT01996865).

V této studii byli pacienti po selhání ≥ 1 předchozí linie léčeni indukční terapií kombinací lenalidomidu a rituximabu v délce 12 cyklů (lenalidomid 20 mg denně per os den 1–21 v 28denním cyklu, rituximab intravenózně 375 mg/m² den 1, 8, 15 a 22 v 1. cyklu, poté po 8 týdnech od cyklu 3) s následnou udržovací terapií rituximabem nebo kombinací obou léků po dobu 18 měsíců. Do studie bylo zařazeno 76 pacientů s MZL, u nichž byla po indukční fázi dosažena ORR 64 % (49/76), CR 39 % (30/76). Při mediánu sledování 40,6 měsíce činil medián trvání léčebné odpovědi (DOR) 39 měsíců a medián PFS 41,2 měsíce [13].

Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky lenalidomidu s rituximabem v uvedených studiích patří únava, neutropenie, průjem či zácpa, anémie a trombocytopenie. Reakce nádorového vzplanutí (tumour flare) byla ve studii AUGMENT v ramenu s lenalidomidem pozorována u 11 % vs. 1 % u pacientů s placebem. Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly dominantně hematologické (neutropenie 50 % vs. 13 %, leukopenie 7 % vs. 2 %), nehematologická toxicita stupně 3–4 se vyskytla celkově u méně než 5 % pacientů, febrilní neutropenie se vyskytla u 3 % pacientů léčených lenalidomidem a rituximabem oproti 1 % u placebo a rituximabu.

Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi)

Zásadní rozšíření léčebných možností u R/R MZL přinesly BTKi. Brutonova tyrozinkináza (BTK) je jednou z klíčových tyrozinkináz dráhy BCR, jejíž tonická aktivace je, jak už bylo uvedeno, důležitou součástí patogeneze B-buněčných malignit, včetně MZL. Suprese této patologické signalizace BTKi je efektivní léčbou u řady B-lymfoproliferací [14].

Ibrutinib

Do studie fáze II PCYC-1121 (NCT01980628) s ibrutinibem v monoterapii v dávce 560 mg denně perorálně podávaným do progresu nebo neakceptovatelné toxicity bylo zařazeno 63 pacientů s R/R MZL (32 pacientů s EMZL, 14 pacientů se SMZL a 17 pacientů s NMZL). Všichni pacienti absolvovali alespoň jednu předchozí linii léčby založenou na anti-CD20 protilátce (buď v monoterapii, nebo v kombinaci s chemoterapií). Medián počtu předchozích linií léčby byl 2.

Dosažená ORR ve 12 měsících byla 48 % (29/60), CR 3 % (2/60), s mediánem doby do první odpovědi 4,5 měsíce [15]. V následné analýze při mediánu sledování 33,1 měsíce bylo pozorováno zlepšování léčebných odpovědí v čase s ORR 58 % (35/60), CR 10 % (6/60) ve 3 letech. V rámci podtypů MZL byla ORR 63 % u EMZL, 62 % u SMZL a 47 % u NMZL. Medián DOR byl 27,6 měsíce, medián PFS 15,7 měsíce. Medián OS nebyl dosažen a míra OS ve 33 měsících byla 72 %. Výsledky byly lepší u pacientů, kteří byli předléčeni pouze rituximabem ve srovnání s pacienty po imunochemoterapii (medián DOR nedosažen vs. 12,4 měsíce; medián PFS 30,4 vs. 13,8 měsíce) [16].

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnovaly průjem, únavu, anémii, nauzeu, kašel, infekce horních dýchacích cest, artralgie, periferní otoky, trombocytopenii, závratě a dušnost. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně zahrnovaly nejčastěji anémii (17 %), pneumonii (8 %) a únavu (6 %). Ze specifické toxicity BTKi byly krvácivé projevy pozorovány u 59 % pacientů, nicméně v převážné většině se jednalo

o mírné projevy 1.–2. stupně s pouze 1 případem mozkové hemoragie stupně 5 u pacienta na antikoagulační léčbě dalteparinem. Fibrilace síní byla zachycena u 6 % pacientů, z nichž všichni měli přítomné rizikové faktory pro vznik arytmie. Nežádoucí účinky byly důvodem pro redukci anebo úplné vysazení léčby u 17 % resp. 10 % pacientů [15].

Zanubrutinib

Studie fáze II MAGNOLIA (NCT03846427) zkoumala léčbu BTKi druhé generace zanubrutinibem v dávce 160 mg 2× denně per os podávanou do progresu nebo neakceptovatelné toxicity v souboru 68 pacientů s R/R MZL předléčených anti-CD20 protilátkou (26 EMZL, 12 SMZL, 26 NMZL a 4 neupřesněné případy). Ve studii byla dosažena ORR 68,2 % (45/66), CR 25,8 % (17/66) s mediánem doby do dosažení odpovědi 2,8 měsíce. V rámci podtypů MZL byla ORR 64 % u EMZL, 67 % u SMZL a 76 % u NMZL. Při mediánu sledování 27,4 měsíce medián DOR a PFS nebyly dosaženy. Odhadovaná 2letá míra DOR byla 72,9 %, 2leté PFS a OS byly 70,9 %, resp. 85,9 % [17].

Léčba zanubrutinibem byla spojena s příznivým profilem toxicity. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně ve vztahu k léčbě zanubrutinibem byly infekce (55,9 %), krvácení (41,2 %), neutropenie a trombocytopenie (shodně 16,2 %), sekundární malignity (7,4 %) a anémie (5,9 %). Výskyt fibrilace síní (2,9 %) i hypertenze (4,4 %) byly vzácné. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly infekce (22,1 %) a neutropenie (11,8 %). Krvácivá komplikace stupně 3 byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta (1,5 %), který současně užíval antikoagulační léčbu [17]. Na základě prokázané efektivity byl zanubrutinib jako jediný BTKi registrován Evropskou lékovou agenturou pro terapii R/R MZL.

Další BTKi

V menších studiích fáze II byly u R/R MZL zkoumány i další BTKi. V souboru

43 pacientů s mediánem 1 předchozí linie léčby vedla monoterapie acalabrutinibem k 53 % ORR (21/40) a 13 % CR (5/40) s odhadovaným mediánem PFS 27,4 měsíce a 1letým PFS 67 %. Závažné nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 40 % pacientů, nejčastěji neutropenie (14 %), anémie, dyspnoe (shodně 7 %), únava a trombocytopenie (shodně 5 %). Arteriální hypertenze byla pozorována u 5 % pacientů, případy fibrilace síní nebyly hlášeny [18].

V kohortě 36 výrazně předléčených pacientů s MZL (medián tří předchozích linií léčby), z nichž část již dříve podstoupila terapii kovalentním BTKi (26 nemocných), dosáhl pirtobrutinib 50 % ORR (18/36), přičemž CR byla zaznamenána u 2,8 % pacientů (1/36). Medián PFS byl 16,5 měsíce a medián OS při mediánu sledování 21,5 měsíce nebyl dosažen, OS v 1 roce bylo 77,5 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky ≥ 3 . stupně byly neutropenie (27,8 %) a anémie (13,9 %), hypertenze jakéhokoliv stupně se vyskytla pouze u 5,6 % pacientů, hemoragie ≥ 3 . stupně ani fibrilace síní nebyly hlášeny [19].

Inhibitory fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3Ki)

Poměrně významnou účinnost u R/R MZL prokázaly i PI3Ki idelalisib [20], duvelisib [21], piasclisib [22], umbralisib [23] a copanlisib [24] s udávanou mírou ORR v rozmezí 39–78 %, mírou CR 4–16 % a mediánem PFS dosahujícím 6,6–24 měsíců. Nicméně uplatnění této skupiny léků v praxi je limitováno významnou toxicitou léčby zahrnující zejména průjmy, kolitidu, pneumonitidu, hepatopatii a kožní vyrážku, včetně nežádoucích účinků ≥ 3 . stupně, jež vznikají pravděpodobně na základě dysregulace imunity v důsledku inhibice aktivity regulačních T-lymfocytů. Ve studiích s uvedenými preparáty bylo ukončení léčby z důvodu toxicity nutné až u 15–33 % pacientů. Problematický bezpečnostní profil vedl výrobce idelalisibu, duvelisibu, umbralisibu a copanlisibu ve Spojených státech amerických (USA)

k ukončení jejich registrace u Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA).

Léčba autologními T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T)

Zavedení léčby CAR-T lymfocyty vedlo k zásadním změnám v managementu R/R velkobuněčných B-lymfomů, současně tato terapie rozšířila i spektrum léčebných možností u FL ve 3. a vyšší linii a u lymfomu z plášťových buněk po selhání terapie BTKi. U MZL máme v současné době data o efektivitě CAR-T z menších kohort pacientů zařazených do studií ZUMA-5 a TRANSCEND FL zaměřených jinak dominantně na FL.

Axi-cel

Studie fáze II ZUMA-5 (NCT03105336) zkoumala anti-CD19 CAR-T terapii axi-cel u R/R FL a MZL po selhání ≥ 2 předchozích linií léčby. Do studie bylo zařazeno celkem 31 pacientů s R/R MZL (21 EMZL a 10 NMZL) s mediánem 3 předchozích linií léčby, z nichž 42 % (13/31) bylo refrakterních k anti-CD20 protilátce i alkylační terapii. Terapie axi-celem vedla k 77 % ORR (24/31) a 65 % (20/31) míře CR, odhadovanému 2letému PFS 56 % a 2letému OS 74 % [25]. V 5leté aktualizaci výsledků byl dosažený medián DOR 60,4 měsíce, medián PFS 46,9 měsíce, odhad 5letého OS 71 % [26]. V období prvních 3 měsíců po infuzi CAR-T lymfocytů byly nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně zaznamenány u 96 % pacientů (23/24), nejčastěji ve formě cytopenií (70 %, zejména neutropenie) a infekcí (18 %). Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) se vyskytl u 100 % pacientů (24/24), přičemž CRS stupně ≥ 3 byl pozorován u 8 % (2/24) pacientů. Neurologické nežádoucí účinky byly pozorovány u 71 % (17/24) pacientů, z nichž až u 38 % (9/24) byly stupně 3–4 [27].

Liso-cel

Do studie fáze II TRANSCEND FL (NCT04245839), která měla design podobný studii ZUMA-5, bylo kromě pacientů s FL zařazeno také 77 nemocných

s MZL (19 EMZL, 21 SMZL a 37 NMZL). Medián počtu předchozích linií léčby činil 3 a 39 % pacientů bylo refrakterních k předchozí terapii. Buněčný produkt splňující předepsané parametry byl úspěšně vyroben a podán u 67 (87 %) pacientů, efektivita byla hodnotitelná u 66 (86 %) pacientů. Pozorovaná ORR byla 95,5 % (63/66), CR 62,1 % (41/66), při mediánu sledování 21,6 měsíce byl odhad 2letého DOR, PFS a OS 88,6 %, 85,7 % a 90,4 %. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně byly pozorovány u 88 % pacientů. CRS jakéhokoliv stupně byl zaznamenán u 76 % nemocných, z toho CRS 3. stupně pouze u 4 % pacientů a CRS 4.–5. stupně se nevyskytl vůbec. Neurologické projevy jakéhokoliv stupně byly pozorovány u 33 % pacientů, neurotoxicita 3. stupně byla zachycena u 4 %, stupně 4–5 nebyly zaznamenány. Infekce ≥ 3 . stupně se vyskytly u 9 % nemocných. Protrahovaná cytopenie (definovaná jako cytopenie ≥ 3 . stupně po dni 29) byla pozorována u 42 % nemocných (anémie 9 %, neutropenie 27 % resp. trombocytopenie 25 %) [28].

Bispecifické anti-CD20 \times CD3 protilátky

Bispecifické anti-CD20 \times CD3 protilátky přemostující nádorovou buňku a efektorový cytotoxický T-lymfocyt jsou další intenzivně zkoumanou lékovou skupinou u B-buněčných nádorů. V současnosti jsou bispecifické protilátky glofitamab a epcoritamab již registrovány pro terapii R/R DLBCL a mosunetuzumab pro léčbu R/R FL.

Poznatky o účinnosti epcoritamabu, glofitamabu i mosunetuzumabu u MZL jsou zatím limitovány pouze na data ze studií fáze I, do kterých bylo zařazeno i několik málo pacientů s R/R MZL. Více údajů je v současnosti k dispozici pro odronextamab, který byl v monoterapii hodnocen u pacientů s R/R FL a MZL ve studii fáze II ELM-2 (NCT03888105).

V prvotní analýze kohorty 34 pacientů s R/R MZL (19 EMZL, 2 SMZL, 12 NMZL a 1 s neznámým podtypem) s mediánem 2 předchozích linií léčby, z nichž

až 38 % bylo refrakterních jak k anti-CD20 protilátce, tak k alkylační léčbě, byla u 29 pacientů s hodnotitelnou odpovědí zaznamenána shodná míra ORR i CR 79,3 % (23/29).

Při mediánu sledování 11,7 měsíce medián DOR ani PFS nebyly dosaženy, 3leté odhadované DOR a PFS byly 72,4 %, resp. 69,4 %. Nejčastější nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně zahrnovaly neutropenii (35 %), infekce (24 %) a elevaci ALT a/nebo AST (21 %). Po optimalizaci step-up dávkovacího schématu léku byl CRS pozorován u 53,3 % (8/15) pacientů, přičemž všechny případy byly pouze stupně 1–2. Ve studii nebyl hlášen žádný případ syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami [29].

Konjugáty protilátka-léčivo

Loncastuximab tesirine je konjugát protilátky proti CD19 antigenu s pyrrolonbenzodiazepinovým dimerem, který je silným cytotoxickým alkylačním činidlem. V malé pilotní studii fáze II bylo loncastuximabem tesirinem v monoterapii léčeno 22 pacientů s R/R MZL (14 EMZL, 1 SMZL, 7 NMZL) s mediánem 2 předešlých linií, z nichž 36 % bylo primárně rezistentních k časnější léčbě. U 20 pacientů s hodnotitelnou odpovědí byla dosažena ORR 85 % (17/20), míra CR 75 % (15/20). Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly fotosenzitivita a makulopapulózní vyrážka (68 %), elevace transamináz (68 %) a infekce (50 %, stupeň 3 u 13,6 %). Lokální edémy byly pozorovány u 4,5 % pacientů [30].

AKTUÁLNÍ PROBÍHAJÍCÍ KLINICKÉ STUDIE

V následujících letech jsou očekávány výsledky probíhajících klinických studií, které by měly dále rozšířit poznatky o léčbě R/R MZL.

V prvotní analýze randomizované studie fáze III inMIND (NCT04680052) prokázala kombinace rituximabu s lenalidomidem a anti-CD19 protilátkou tafasitamabem u R/R FL ve srovnání s kombinací rituximab – lenalidomid – placebo

klinicky významný benefit pro PFS [31]. Data u podskupiny pacientů s MZL zatím nebyla zveřejněna.

Studie MAHAGONY (BGB-3111-308, NCT05100862) je randomizovaná otevřená studie fáze III, která srovnává účinnost a bezpečnost kombinace zanubrutinib – rituximab s kombinací rituximab – lenalidomid ve 2 nezávislých kohortách u pacientů s R/R FL nebo R/R MZL. V současnosti je ukončen aktivní nábor do studie a čeká se na vyhodnocení výsledků.

Ve stádiu probíhajícího aktivního náboru je momentálně studie fáze III MAR-SUN (NCT06006117) určená výhradně pro R/R MZL. V této studii jsou pacienti randomizováni k léčbě kombinací mosunetuzumab – lenalidomid versus volba investigátora zahrnující kombinaci rituximab – lenalidomid nebo imunochemoterapii režimy rituximab – bendamustin či R-CHOP.

Další důležitou studii fáze III s probíhajícím aktivním nábořem je studie OLYMPIA-5 (NCT06149286) porovnávající kombinaci odronextamab – lenalidomid s léčbou rituximab – lenalidomid u pacientů s R/R FL a MZL.

LÉČEBNÉ MOŽNOSTI U TRANSFORMOVANÝCH LYMFOMŮ MARGINÁLNÍ ZÓNY (TMZL)

Specifickou terapeutickou situací představuje histologická transformace (HT) do agresivního lymfomu (nejčastěji DLBCL). V metaanalýze 12 studií zahrnující celkem 6161 pacientů s MZL čínila kumulativní incidence HT v 5 letech 5 % a 8 % v 10 letech. V rámci jednotlivých podskupin bylo riziko HT u EMZL (3 % a 5 %) nižší než u SMZL (7 % a 13 %) nebo NMZL (9 % a 13 %) [32]. HT je spojena se 4–6násobným zvýšením rizika úmrtí ve srovnání s pacienty bez transformace, nicméně ve srovnání s například Richterovou transformací chronické lymfocytární leukémie do DLBCL je prognóza obecně příznivější s pozorovaným 2letým OS od doby HT mezi 57–80 %, a mediánem OS po HT až

7,3–11,6 let [32–35]. Léčba pacientů s HT se v zásadě řídí postupy používanými v terapii DLBCL.

UPLATNĚNÍ A DOSTUPNOST INOVATIVNÍ LÉČBY U R/R MZL V PODMÍNKÁCH ČR

U MZL je v současnosti k dispozici pouze limitované množství dat z randomizovaných klinických studií fáze III. Studie AUGMENT byla, jak již bylo zmíněno, zatížená v MZL kohortě malou velikostí a heterogenitou souboru limitující interpretaci dosažených výsledků. Studie přímo porovnávající jednotlivé inovativní léčebné přístupy mezi sebou zatím chybí. Absence dat z randomizovaných klinických studií se promítá i do omezeného počtu léčiv registrovaných pro léčbu relabovaného nebo refrakterního MZL, což nadále komplikuje jednoznačné stanovení optimální sekvence moderních terapií. Z léčebných postupů diskutovaných v tomto článku je FDA v USA registrována pouze kombinace rituximabu s lenalidomidem podle dávkovacího schématu podle studie AUGMENT a dále monoterapie zanubrutinibem. Registrace liso-celu na základě studie TRANSCEND-FL je aktuálně předmětem posuzování s očekávaným vydáním rozhodnutí v prosinci 2025. Jediným lékem registrovaným Evropskou lékovou agenturou (EMA) v léčbě R/R MZL je zanubrutinib. Žádný z těchto režimů však v současnosti nemá v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V běžné klinické praxi v ČR je tak možné kombinaci rituximabu s lenalidomidem a BTKi, preferenčně zanubrutinib, využít po individuálním schválení úhrady na §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění, většinou až v třetí a vyšší linii léčby po selhání 2 linií systémové léčby (nejčastěji režimy R-COP/R-CHOP a bendamustin-rituximab).

Ostatní zmiňované neregistrované možnosti přicházejí v úvahu spíše výjimečně ve vybraných individuálních případech po vyčerpání všech ostatních možností léčby, opět po schválení úhrady na §16.

ZÁVĚRY

V posledním desetiletí došlo k zásadnímu rozšíření poznatků o léčbě R/R MZL lymfomu nad rámec tradiční imunochemoterapie. V klinické praxi se terapeutické spektrum významně rozšířilo zejména o kombinaci rituximabu s lenalidomidem a o BTKi, především zanubrutinib, který se vyznačuje vysokou účinností a příznivým bezpečnostním profilem.

Za velmi slibnou možnost pro pacienty s opakovaným relapsem je považována CAR-T buněčná terapie, zejména liso-cel, který ve studii TRANSCEND FL u kohorty s MZL prokázal vysokou míru odpovědi při dobré toleranci, avšak zatím není pro tuto indikaci registrován.

Další perspektivní léčebné směry představují bispecifické protilátky namířené proti znakům CD20 a CD3, imunokonjugát loncastuximab tesirine a také kombinační režimy zmiňovaných nových léků (bispecifická protilátka + IMiD, tafasitamab + IMiD, anti-CD20 protilátka + BTKi). U těchto přípravků a kombinací je ale nezbytné vyčkat na výsledky dalších prospektivních klinických studií, které potvrdí jejich účinnost a bezpečnost v indikaci R/R MZL.

Literatura

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000;95:1950–1956.
3. Arcaini L, Bommiere C, Alderuccio JP, et al. Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for marginal zone lymphomas requiring systemic treatment. *eClinMed*. 2024;72:102592. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102592.
4. Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XV. vydání. 04/2025 ed.
5. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, et al. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5207–5216. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0496.

6. Zucca E, Rossi D, Bertoni F. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol*. 2023;41:88–91. doi: 10.1002/hon.3152.
7. De Gorter DJJ, Beuling EA, Kersseboom R, et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cγ2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing. *Immunity*. 2007;26:93–104. doi: 10.1016/j.immuni.2006.11.012.
8. Fowler NH, Cheah CY, Gascoyne RD, et al. Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. *Haematologica*. 2016;101:531–540. doi: 10.3324/haematol.2015.139493.
9. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2803–2811. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5363.
10. Kiesewetter B, Troch M, Dolak W, et al. A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Haematologica*. 2013;98:353–356. doi: 10.3324/haematol.2012.065995.
11. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;129:383–385. doi: 10.1182/blood-2016-06-720599.
12. Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:1188–1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.
13. Lansigan F, Andorsky DJ, Coleman M, et al. P1156: MAGNIFY phase 3B study of lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis. *HemaSphere*. 2022;6:1043–1044. doi: 10.1097/01.HS9.0000847492.88194.df.
14. Shirley M. Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: their use and differential features. *Targ Oncol*. 2022;17:69–84. doi: 10.1007/s11523-021-00857-8.
15. Noy A, De Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129:2224–2232. doi: 10.1182/blood-2016-10-747345.
16. Noy A, De Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv*. 2020;4:5773–5784. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003121.
17. Opat S, Tedeschi A, Hu B, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. *Blood Adv*. 2023;7:6801–6811. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010668.
18. Strati P, Coleman M, Champion R, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2022;199:76–85. doi: 10.1111/bjh.18368.

19. Patel K, Vose JM, Nasta SD, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in relapsed / refractory marginal zone lymphoma: results from phase 1/2 BRUIN study. *Blood*. 2023;142:1660–1660. doi: 10.1182/blood-2023-180048.
20. Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, De Vos S, et al. Long-term follow-up of idelalisib monotherapy in patients with double-refractory marginal zone lymphoma or lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134:4006–4006. doi: 10.1182/blood-2019-121936.
21. Jacobsen E, Ďuraš J, Ardesna K, et al. Characterization of duvelisib in patients with refractory marginal zone lymphoma: data from the Phase 2 Dynamo trial. *Hematol Oncol*. 2019;37:400–401. doi: 10.1002/hon.70_2631.
22. Phillips TJ, Avigdor A, Gurion R, et al. A phase 2 study of the PI3K δ inhibitor piasalisib in relapsed and refractory marginal zone lymphoma (CITADEL-204). *Blood Adv*. 2024;8:867–877. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010648.
23. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a dual PI3K δ /CK1 ϵ inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:1609–1618. doi: 10.1200/JCO.20.03433.
24. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5:823–828. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002910.
25. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*. 2024;143:496–506. doi: 10.1182/blood.2023021243.
26. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. 5-year follow-up analysis from ZUMA-5: a phase 2 trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2024;144:864–864. doi: 10.1182/blood-2024-194627.
27. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:91–103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
28. Palomba ML, Schuster SJ, Karmali R, et al. Liso-cabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) marginal zone lymphoma (MZL) in the phase 2 TRANSCEND FL study. *Hematol Oncol*. 2025;43:e55_70093. doi: 10.1002/hon.70093_55.
29. Kim TM, Cho S-G, Taszner M, et al. Efficacy and safety of odronextamab in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL): data from the R/R MZL cohort in the ELM-2 study. *Blood*. 2024;144:862–862. doi: 10.1182/blood-2024-200190.
30. Lossos IS, Shouse G, Alencar AJ, et al. Limited duration loncastuximab tesirine induces a high rate of complete responses in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma – report of first planned interim futility analysis of a multicenter phase II study. *Blood*. 2024;144:3032–3032. doi: 10.1182/blood-2024-200205.
31. Sehn LH, Luminari S, Scholz CW, et al. Tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: results from a phase 3 study (inMIND). *Blood*. 2024;144:LBA-1-LBA-1. doi: 10.1182/blood-2024-212970.
32. Bommier C, Link BK, Gysbers BJ, et al. Transformation in marginal zone lymphoma: results from a prospective cohort and a meta-analysis of the literature. *Blood Adv*. 2024;8:5939–5948. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013188.
33. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, et al. Risk factors for transformation to higher-grade lymphoma and its impact on survival in a large cohort of patients with marginal zone lymphoma from a single institution. *J Clin Oncol*. 2018;36:3370–3380. doi: 10.1200/JCO.18.00138.
34. Bult JAA, Huisman F, Zhong Y, et al. A population-based study of transformed marginal zone lymphoma: identifying outcome-related characteristics. *Blood Cancer J*. 2023;13:130. doi: 10.1038/s41408-023-00903-w.
35. Conconi A, Franceschetti S, Aprile Von Hohenstaufen K, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015;26:2329–2335. doi: 10.1093/annonc/mdv368.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

JD – příprava rukopisu (65 %)

AS – připomínkování a úpravy rukopisu (30 %)

VP – připomínkování finálního rukopisu (5 %)

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

JD – autor v uplynulých 24 měsících poskytoval poradenskou a konzultační činnost pro firmy AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson a Johnson, Roche, Swixx Biopharma,

VP – autor v uplynulých 24 měsících poskytoval poradenskou a konzultační činnost pro firmy Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson a Johnson, Roche, Swixx Biopharm

AS – autorka v uplynulých 24 měsících poskytovala poradenskou a konzultační činnost pro firmy Gilead, Roche

Do redakce doručeno dne: 9. 9. 2025.

Přijato po recenzi dne: 27. 11. 2025.

*MUDr. Juraj Ďuraš
Klinika hematonekologie
FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 00 Ostrava
e-mail: juraj.duras@fno.cz*

Kde je
ADCETRIS
tam je

Naděje

Naděje pro nemocné s CD30+ lymfomy¹

 **ADCETRIS**[®]
brentuximab vedotin

Adcetris 50 mg – Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Stožení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg brentuximab vedotinu. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 5 mg brentuximab vedotinu. **Indikace:** ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia III nebo IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ HL stadia IIB s rizikovými faktory, stadia III nebo stadia IV v kombinaci s etoposidem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, dakarbazinem, dexamethasonem (BrECADD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresse po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL): 1. po ASCT nebo; 2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost. ADCETRIS v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (CHP) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterními sALCL. ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii. **Dávkování a způsob podání:** *Dosud neléčený HL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (AVD) je 1,2 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut v 1. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů. *BrECADD:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (etoposid (E), cyklofosfamid (C), doxorubicin (A), dakarbazin (D), dexamethason (D) [BrECADD]) je 1,8 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 cyklů. *HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresse:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba přípravkem ADCETRIS by měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům by mělo být podáno až 16 cyklů. *Relabující nebo refrakterní HL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí, trvajících 30 minut každé 3 týdny. Doporučená počáteční dávka po opakovanou léčbu pacientů, kteří v minulosti reagovali na léčbu přípravkem ADCETRIS, je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *Dosud neléčený sALCL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (CHP) je 1,8 mg/kg podávaná intravenózní infuzí během 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů. *Relabující nebo refrakterní sALCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *CTCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Pacientům s CTCL má být podáno až 16 cyklů. **Obecně:** U všech dospělých pacientů s dosud neléčeným HL, kterým je podávána kombinovaná terapie, je nutná primární profylaxe s podporou růstovými faktory (G-CSF). U pacientů > 40 let léčených BrECADD nebo podle uvážení lékaře se doporučuje předléčení dexamethasonem po dobu 4 dnů před prvním cyklem chemoterapie. Po celou dobu trvání chemoterapie BrECADD je nutné 3 x týdně podávat profylaxi antibiotiky. Pokud se během léčby vyskytne neutropenie nebo dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzoričké či motorické neuropatie, má se postupovat dle dávkovacích schémát v SPC. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kombinované použití bleomycinu a přípravku ADCETRIS vyvolává plicní toxicitu. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS může dojít k reaktivaci JC viru (John Cunningham virus, JCV) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) a úmrtí, z toho důvodu je třeba pacienty pečlivě sledovat. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla pozorována akutní pankreatitida s fatálními následky. Byly hlášeny případy pulmonální toxicity u pacientů užívajících přípravek ADCETRIS včetně pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění a syndromu akutní respirační tísně (ARDS), některé s fatálními následky. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny závažné infekce, jako např. pneumonie, stafylokoková bakteriémie, sepse/septický šok (včetně fatálních dopadů), herpes zoster, reaktivace cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci a orální kandidóza. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny gastrointestinální (GI) komplikace včetně střevní obstrukce, ileu, enterokolitidy, neutropenické kolitidy, eroze, vředu, perforace a krvácení, některé s fatálními následky. U pacientů užívajících přípravek ADCETRIS byla hlášena hepatotoxicita v podobě zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Vyskytly se také vážné případy jaterní toxicity včetně fatálních následků. Byly hlášeny okamžité i opožděné reakce související s infuzí (IRI), jakož i anafylaktické reakce. Pacienti je třeba během infuze i po ní pečlivě sledovat. U přípravku ADCETRIS byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Léčba přípravkem ADCETRIS může způsobit periferní neuropatii, a to jak senzoričkovou, tak motorickou. Při podávání přípravku ADCETRIS se může vyskytnout anémie 3. nebo 4. stupně, trombocytopenie a protrahovaná (≥1 týden) neutropenie 3. nebo 4. stupně. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla hlášena febrilní neutropenie, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Hyperglykemie byla během klinických hodnocení hlášena u pacientů se zvýšeným BMI s DM v anamnéze nebo bez něj. **Lékové interakce:** Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibítorem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látky MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. Současné podávání brentuximab vedotinu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu, avšak snižovalo expozici MMAE. Sérové a plazmatické farmakokinetické charakteristiky ADC, respektive MMAE, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD byly podobné jako u monoterapie. Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici AVD. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS podle preferovaných termínů databáze MedDRA – monoterapie a/nebo kombinovaná terapie: Velmi časté a časté: infekce horních cest dýchacích, herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, orální kandidóza, sepse/septický šok, neutropenie, anémie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, periferní senzoričká a motorická neuropatie, závrať, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, stomatitida, akutní pankreatitida, zvýšení hladiny ALT/AST, vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, kožní bolest, bolest zad, únava, pyrexie, reakce související s infuzí, zimnice, snížení tělesné hmotnosti. Ostatní nežádoucí účinky – viz. SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta park 45, 26655 Valensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/794/001. **Datum poslední revize:** 06/2025.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Způsob úhrady se může lišit dle jednotlivých indikačních omezení. Přesné informace o úhradě z veřejného zdravotního pojištění jsou uvedeny na www.sukl.cz. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na AE.CZE@takeda.com.

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku Adcetris (SPC), datum poslední revize 6/2025, www.sukl.cz.

C-APROM/CZ/ADCE/0150 | Datum přípravy: 11/2025

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. | Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 – Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz



Folikulární lymfom – proměna léčebného paradigmatu směrem k chemo-free přístupům

Follicular lymphoma – current perspective on treatment with emphasis on chemo-free strategies

Procházka V.¹, Steinerová K.²

¹ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

SOUHRN: Léčba folikulárního lymfomu (FL) se v posledních letech významně mění směrem k biologicky cíleným, *chemo-free* přístupům. U pacientů s nízkou nádorovou náloží zůstává standardem sledování („*watch-and-wait*“) nebo monoterapie rituximabem, zatímco symptomatické onemocnění vyžaduje immunochemoterapii (nejčastěji bendamustin-rituximab, R-CHOP, obinutuzumab-bendamustin, BG). U nemocných s relabovaným onemocněním se uplatňují režimy založené na protilátkách (rituximab-lenalidomid – R², tafasitamab-R²), malé molekuly (zanubrutinib-obinutuzumab) a epigenetická léčba (tazemetostat). Nové, na T-lymfocytech založené terapie – bispecifické protilátky (mosunetuzumab, epcoritamab, a CAR-T buňky (axi-cel, tisa-cel, liso-cel) – dosahují léčebných úspěchů i u vysoce předléčených nemocných. Moderní monitorovací metody, zejména PET/CT a ctDNA, umožňují přesnější hodnocení léčebné odpovědi a otevírají cestu k individualizované terapii. Trendem je časově omezená, méně toxická léčba s cílem dosažení dlouhodobé remise („funkčního vyléčení“) při zachování kvality života.

KLÍČOVÁ SLOVA: folikulární lymfom – immunochemoterapie – bispecifické protilátky – buněčná terapie – funkční vyléčení

SUMMARY: Treatment of follicular lymphoma (FL) is shifting from traditional chemoimmunotherapy to biologically driven chemo-free strategies. Patients with low tumor burden are managed with a watch-and-wait approach or rituximab monotherapy, while symptomatic disease requires immunochemotherapy (commonly bendamustine-rituximab, R-CHOP, or bendamustine-obinutuzumab, BG). The rituximab-lenalidomide (R²) combination provides an effective, time-limited chemo-free option. In relapsed/refractory FL, tafasitamab-R², zanubrutinib-obinutuzumab, and the EZH2 inhibitor tazemetostat are established options. Emerging immunotherapies – bispecific antibodies (mosunetuzumab, epcoritamab,) and CAR-T cells (axi-cel, tisa-cel, liso-cel) – achieve deep and durable remissions even in heavily pretreated patients. Advanced response monitoring using PET/CT and circulating tumor DNA (ctDNA) enables more precise evaluation and personalized treatment.

KEY WORDS: follicular lymphoma – immunochemotherapy – bispecific antibodies – cellular therapy – functional cure

ÚVOD

Folikulární lymfom (FL) je nejčastějším indolentním non-Hodgkinovým lymfomem, představujícím přibližně 20–30 % všech případů. Většina nemocných (85–90 %) je diagnostikována v pokročilém stádiu, kdy je nutná systémová terapie při výskytu symptomů velké nádorové masy dle GELF kritérií. Ačkoli se onemocnění vyznačuje indolent-

ním průběhem a velmi dobrou odpovědí na léčbu, s mediánem celkového přežití (*overall survival* – OS) často přesahujícím 20 let přetrvává riziko opakovaných relapsů. Klinický průběh FL je mimořádně heterogenní – část pacientů prožívá dlouhá období remise mezi jednotlivými liniemi terapie, zatímco jiní mají časný relapsy nebo refrakterní průběh, který významně zkracuje OS [1]. Při-

bližně jedna třetina pacientů vyžaduje během života pouze jednu linii léčby, zatímco až 20 % nemocných má nepříznivou prognózu po selhání první linie s rychlou progresí nebo rezistencí, což může zkrátit očekávané přežití na méně než 5 let od diagnózy. Tento fenotyp je typicky spojen s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby (POD24) a často koreluje s histologickou trans-

formací (HT) do agresivního lymfomu. Podobné zhoršení prognózy je zaznamenáno i u nemocných s opakovanými relapsy, kde medián OS od druhého relapsu činí přibližně 68 měsíců [2,3].

Vzhledem k těmto rozdílným průběhům je hlavním cílem léčby FL dosažení co nejlepší kontroly onemocnění s úmyslem zvrátit nepříznivou prognózu vysoce rizikových pacientů a současně minimalizovat dlouhodobé komplikace, především infekce a sekundární malignity, které mohou negativně ovlivnit přežití u nízkorizikové populace. Dosud používané prognostické modely – FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom), FLIPI2 a PRIMA-PI (prognostický index PRIMA) – nedokážou přesně stratifikovat pacienty při diagnóze a tím komplikují individualizaci léčby podle rizikového profilu, což naopak slibují nové možnosti molekulárně biologických metod [4].

Po mnoho let tvořila základ léčby chemoterapie, především režimy založené na antracyclinech či bendamustinu, obvykle v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou u symptomatických pacientů s vysokou nádorovou náloží. Imunochemoterapie v první linii zajišťuje excelentní kontrolu onemocnění – kompletní remise dosahuje přibližně 80 % nemocných a medián doby bez progresu (*progression-free survival* – PFS) přesahuje 8 let, i když menší část pacientů relabuje časné. Volba typu chemoterapie může ovlivnit riziko HT; některé práce naznačují, že režimy na bázi rituximabu toto riziko snižují [5]. Naproti tomu u nových *chemo-free* přístupů nebylo riziko transformace dosud dostatečně analyzováno [6].

Tento text se zaměřuje na *chemo-free* terapie folikulárního lymfomu, počínaje první linií a pokračuje druhou a dalšími liniemi léčby. Zdůrazňuje jejich potenciál změnit terapeutické paradigma a zlepšit výsledky léčby pacientů.

TERAPIE 1. LINIE

U asymptomatických nemocných s nízkou nádorovou náloží je doporučen postup „*watch and wait*“ (W&W), protože

značná část pacientů zůstává bez nutnosti léčby po mnoho let a celkové přežití se neliší od nemocných léčených časné [7]. Pro pacienty, kteří preferují aktivní přístup, je možností monoterapie rituximabem, která oddaluje zahájení systémové terapie a zlepšuje kvalitu života, aniž by zlepšovala OS [8]. U lokalizovaných forem (stádium I–II) je kurativně míněná radioterapie (ISRT) standardem s vynikající lokální kontrolou a minimální pozdní toxicitou [9]. U pokročilého a symptomatického onemocnění je léčba založena na imunochemoterapii. Režim bendamustin + rituximab (BR) poskytuje delší PFS než R-CHOP (rituximab-cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-prednison) nebo R-COP (rituximab-cyklofosamid-vinkristin-prednison) a je dobře tolerován, i když s rizikem protražované lymfopenie. Režimy s obinutuzumabem (G-CHOP, G-COP, BG) dosáhly v klinické studii GALLIUM delšího PFS oproti rituximabovým protějškům, především u mladších a fit pacientů, avšak bez rozdílu v OS [10,11]. V případě starších nemocných je stále dobrou volbou terapie bez antracyklinů: R-COP nebo G-COP, případně následovaná udržovací imunoterapií (R/G). U nemocných s podezřením na transformaci zůstává vhodnou volbou R-CHOP nebo G-CHOP. *Chemo-free* přístup představuje kombinace rituximabu a lenalidomidu (R²), která ve studii RELEVANCE prokázala srovnatelnou (non-inferiorní) účinnost s chemoimunoterapií, ale jiný profil toxicity [12]. Udržovací terapie rituximabem po dobu 2 let po dosažení odpovědi významně prodlužuje PFS, a to až o šest let, jak ukázala studie PRIMA. Benefit udržovací imunoterapie na OS prokázán nebyl [13]. Rozhodnutí o jejím použití tak má být individualizované podle tolerance a infekčního rizika.

RELABOVANÉ A REFRAKTERNÍ ONEMOCNĚNÍ – TERAPIE 2. LINIE

Při každém relapsu je vhodné znovu zhodnotit klinický stav, provést *staging*

vč. vyšetření pozitronovou emisní tomografií a počítačovou tomografií (PET/CT) a při podezření na transformaci doplnit rebiopsii metabolicky neaktivnějšího ložiska. Asymptomatické nemocné lze krátkodobě sledovat do splnění standardních indikačních kritérií. U symptomatických nemocných je volba 2. linie individualizována podle předchozí terapie a doby do relapsu (POD24 versus pozdější relaps), chemosenzitivity, věku a křehkosti, přítomnosti komorbidit a plánů na následné podání T-buněčné terapie. U fit nemocných s chemosenzitivní chorobou je standardem záchranná (*salvage*) chemoimunoterapie s následnou autologní transplantací (*autologous stem-cell transplant*; ASCT). Volí se obvykle režimy R-ICE (rituximab-ifosfamid-karboplatina-etoposid), R-DHAP (rituximab-dexamethason-vysokodávkovaný cytarabin-cisplatina), R-ESHAP (rituximab-etoposid-methylprednison-solon-vysokodávkovaný cytarabin-cisplatina), R-GDP (rituximab-gemcitabin-dexamethason-cisplatina); účelem je dosažení hluboké odpovědi a následná konsolidace ASCT, která prodlužuje dobu do další léčby zejména u časných relapsů [14]. Pokud je nemocný pro ASCT nevhodný nebo má kontraindikace k vysokodávkované chemoterapii, je možné zvolit chemoimunoterapii odlišnou od 1. linie (např. R-CHOP po předchozím BR, nebo naopak R-bendamustin po R-CHOP/R-COP), případně časově omezenou *chemo-free* terapii režimem rituximab-lenalidomid [15]. U rituximab-refrakterních pacientů má své místo kombinace bendamustin + obinutuzumab, která překonává rezistenci na anti-CD20 typu I. U nemocných bez známek transformace a bez kontraindikace lenalidomidu je preferována *chemo-free* strategie R² (rituximab + lenalidomid) pro prokázanou účinnost, možnost ambulantního podání a zachování kvality života; u vybraných nemocných lze výhodu dále zvýraznit přidáním tafasitamabu (tafa-R²) s cílem prohloubit a prodloužit léčebnou odpověď. Data ze studie inMIND prokazují významný

efekt režimu tafa-R² na prodloužení PFS ve srovnání s režimem R² (HR 0,41; p < 0,001), a to ve skupině nemocných s časným (POD24) i ve skupině s pozd-

ním relapsem [16]. Tafasitamab zatím není v ČR v této indikaci dostupný. Po dosažení parciální či kompletní remise lze u části nemocných zvažovat udržo-

vací anti-CD20 (rituximab na 2 roky; obinutuzumab u R-refrakterních po indukci bendamustine-obinutuzumab), pokud očekávaný přínos v prodloužení PFS

Tab. 1. Přehled schválených chemo-free režimů pro relabovaný/refrakterní folikulární lymfom (FL) ve 2. linii.

Režim	Linie léčby	Studie	Počet pacientů	ORR (%)	CR (%)	mPFS (měsíce)
rituximab + lenalidomid	2L+	AUGMENT, fáze III	358	78	34	27,6
tafasitamab + R ²	2L+	inMIND, fáze III	548	83,5	49,4	22,4

2L+ – druhá a vyšší linie léčby; CR – kompletní remise; mPFS – medián přežití bez progresce; ORR – podíl celkových odpovědí

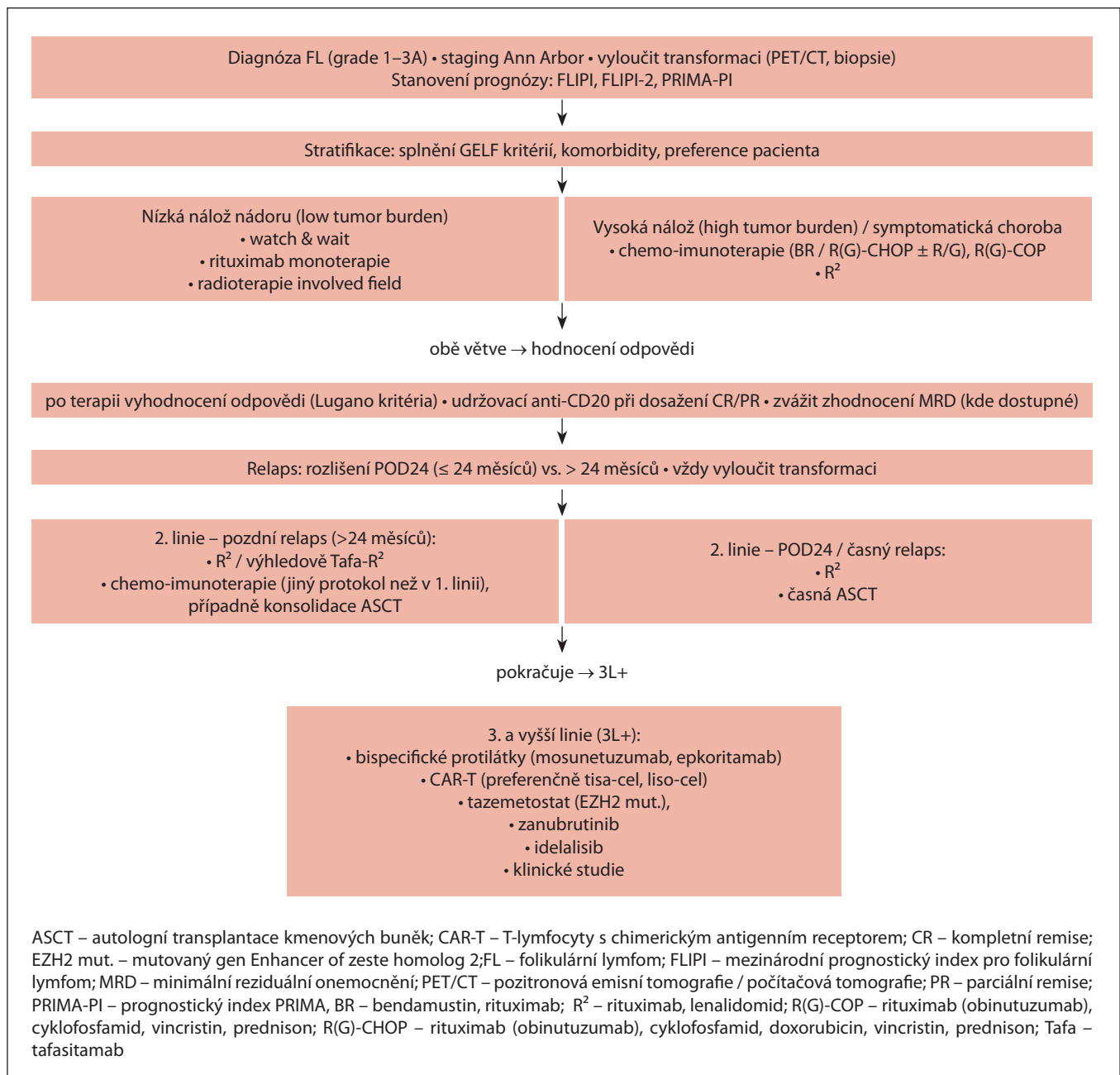


Fig. 1. Algoritmus léčby folikulárního lymfomu.

převáží infekční rizika [17,18]. Přehled schválených chemo-free režimů je uveden v tab. 1.

RELABOVANÉ A REFRAKTERNÍ ONEMOCNĚNÍ – TERAPIE 3. A DALŠÍ LINIE

CAR-T lymfocyty

K dnešnímu dni existují v ČR tři autologní anti-CD19 CAR-T produkty dostupné pro léčbu relabovaného FL, registrované na základě studií fáze II: axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) a lisocabtagene maraleucel (liso-cel). Studie ZUMA-5 testovala podání axi-celu po ≥ 2 liniích terapie. V celkem 127členné kohortě dosáhl medián doby od leukaferézy k dodání produktu 17 dní. Procento celkových odpovědí dosáhlo 94 % a kompletních remisí (CR) 79 %; dosažení léčebné odpovědi nebylo ovlivněno statusem POD24, nicméně CR byla u POD24 o ~ 11 % nižší. Celkem 62 % nemocných, kteří dosáhli CR, v ní setrvali i po 36 měsících od léčby, přičemž 36měsíční PFS dosáhl 54 %. Pozdní cytopenie (\geq den 30) stupně ≥ 3 se vyskytly u 33 % nemocných (nejčastěji neutropenie, ve 27 % případů). Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) jakéhokoli stupně 78 % (stupeň ≥ 3 : 6 %); tocilizumab byl použit u 50 % nemocných, kortikosteroidy 18 % a vazopresory u 5 % pacientů. Neurologické nežádoucí účinky se vyskytly u 56 % pacientů (stupeň ≥ 3 : 15 %). Infekce stupně ≥ 3 u 15 %; substituci imunoglobulinů vyžadovalo 27 % pacientů. Z 32 hlášených úmrtí po infuzi axi-cel bylo 10 způsobeno progresí FL, 10 infekcí a 5 jinou malignitou [19]. Preparát tisa-cel (studie ELARA) byl aplikován v obdobné populaci (po ≥ 2 liniích, $n = 98$ nemocných) s mediánem doby od začátku výroby do uvolnění produktu 24 dní a od zařazení do infuze 46 dní. Míra celkových odpovědí dosáhla 86 % a CR 69 %; přičemž CR dosáhlo významně méně nemocných s POD24 bez pozdního relapsu vs. s pozdním relapsem (59 vs. 85 %). Při mediánu sledování 29 měsíců dosáhl 24měsíční pře-

žití bez progresse, míru trvání odpovědi a celkové přežití 57,4 %, 66,4 % a 87,7 % nemocných. Léčba byla komplikována rozvojem CRS u 49 % (vše stupeň 1–2); neurologickými příhodami u 37 % (stupeň ≥ 3 : 3 %); *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) 4 % (stupeň ≥ 3 : 1 %). Profylaktická substituce Ig byla podána 33 pacientům (34 %). Infekce stupně ≥ 3 se vyskytly v 9 % případů. Všech 13 úmrtí nastalo > 30 dní po infuzi (7 progresí FL, 2 jiné malignity, po 1 případě hemofagocytární lymfohistiocytózy, suspektní progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), komplikace po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a pneumonie) [20].

Produkt liso-cel (TRANSCEND FL) byl testován ve studii zahrnující 3L+ (3. a vyšší linie léčby) R/R (relabující/refrakterní) FL a samostatnou vysoce rizikovou 2L kohortu (biopřítoky potvrzené R/R FL s POD24 ≤ 6 měsíců od diagnózy nebo s vysokou nádorovou náloží dle GELF). V 3L+ dosáhl liso-cel celkovou odpověď (ORR) 97 % a CR 94 %, a to obdobně u nemocných s/bez události POD24. Po mediánu sledování 18,9 měsíce byla 12měsíční PFS 81 %. Ve vysoce rizikové 2L kohortě ($n = 25$) byly ORR/CR shodně 96 % a 12měsíční PFS 91 % (medián sledování 18,1 měsíce). V souboru 130 hodnotitelných pacientů bylo CRS u 58 % (stupeň ≥ 3 : 1 %) a neurologické příhody u 15 % (stupeň ≥ 3 : 2 %); infekce stupně ≥ 3 u 5 %. Celkově bylo registrováno 12 úmrtí: 4 progresse lymfomu, 2 akutní myeloidní leukémie, 2 COVID-19 a po jednom případě syndromu aktivace makrofágů, PML, srdeční selhání a *erythema multiforme* [21].

V souhrnu potvrzují výsledky registračních studií CAR-T lymfocytů velmi vysoké míry odpovědi se setrvalými kompletními remisemi napříč rizikovými podskupinami, při odlišných profilech včasné toxicity (CRS/ICANS) a pozdních komplikací (prolongované cytopenie, infekce, hypogamaglobulinémie). Výběr kandidátů a načasování vůči jiným modalitám (bispecifickým protilátkám) má

zohlednit průběh nemoci, vzdálenost léčebného centra a nedávnou expozici bendamustinu, která může snížit výtěžnost a kvalitu produktu.

Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (BsAb) neboli *T-cell engagers* jsou IgG-založené konstrukty s dvojí specificitou (typicky anti-CD3 \times anti-CD20), které přemostují T-lymfocyt a nádorovou B buňku a indukují cytotoxickou odpověď. V České republice jsou dostupné 2 preparáty: mosunetuzumab a eporitamab. Mosunetuzumab, první zástupce schválený pro relabovaný FL po ≥ 2 liniích terapie, využívá jednu Fab doménu sdílenou s rituximabem (CD20) a druhou pro vazbu na CD3; jeho Fc je „umlčen“, aby se zabránilo nechtěné eliminaci aktivovaných T-buněk. Imunitní děje jsou komplexní a zahrnují aktivaci jak CD4+, tak CD8+ subsetů a modulaci imunosupresivního mikroprostředí. Mosunetuzumab je podáván intravenózně, s fixní dobou aplikace dle léčebné odpovědi hodnocené po 8. cyklu léčby (ukončení po 8. cyklu u nemocných v CR, 17 cyklů u pacientů v PR/SD po 8 cyklech léčby). Na základě aktualizovaných dat registrační studie ($n = 90$ nemocných) dosáhla míra kompletní odpovědi 60 % a celková míra odpovědi 77,8 %. Z celkem 54 pacientů s kompletní remisí zůstalo 49 v CR na konci léčby, přičemž medián trvání kompletní remise nebyl dosažen. Odhadované 36měsíční celkové přežití bylo 82,4 %; medián přežití bez progresse byl 24,0 měsíce. Medián doby do obnovení CD19+ B-lymfocytů byl 18,4 měsíce po 8 cyklech léčby mosunetuzumabem. CRS jakéhokoli stupně byl pozorován u 44 % nemocných (stupeň ≥ 3 : ~ 2 %), ICANS vzácný (st. 1–2) [22].

Další možností léčby BsAb je podání preparátu eporitamab (s.c., aplikace do progresse). Podává se v 28denních cyklech se *step-up* v C1 (1. cyklu), dále týdně (C2–C3), a 2 týdny (C4–C9) a à 4 týdny od C10. V registrační studii u 128 pacientů dosáhl ORR 82 % a CR 63 %; medián PFS 15,4 měsíce, medián (trvání kompletní

Tab. 2. Přehled schválených chemo-free režimů ve 3. a dalších liniích.

Režim	Linie léčby	Studie	Počet pacientů	ORR (%)	CR (%)	mPFS (měsíce)
zanubrutinib + obinutuzumab	3L+	ROSEWOOD, fáze II	217	69	39	28
tazemetostat (EZH2 mut)	3L+	NCT01897571, fáze II	45	69	13	13,8
tazemetostat (EZH2 wt)	3L+	NCT01897571, fáze II	54	35	4	11,1
mosunetuzumab	3L+	GO29781, fáze II	90	80	60	24
epcoritamab	3L+	EPCORE NHL-1, fáze II	128	82	63	15,4
axi-cel*	4L+	ZUMA-5, fáze II	127	94	79	40,2
tisa-cel*	3L+	ELARA, fáze II	97	86	68	53,3
liso-cel*	3L+	TRANSCEND FL, fáze II	130	97	94	NR

*označuje hrazené indikace léčiv k 3. 12. 2025

3, 4L+ – třetí, čtvrtá a vyšší linie léčby; CR – kompletní remise; mPFS – medián přežití bez progresce; ORR – podíl celkových odpovědí

remise, Duration of complete response; DOCR) nebyl dosažen při mediánu sledování 17,4 měsíce. Výskyt CRS (st. \geq 3: 2 %) a ICANS byl 65 %, resp. 6 %; optimalizace premedikace (nízkodávkovaný dexamethason v C1) vedla v další kohortě k vymizení ICANS [23]. V současnosti BsAb ve 3L+ vykazují podobné procento léčebných odpovědí. Pro rozhodování jsou důležité: časová zátěž pacienta (častější aplikace u epcoritamabu vs. pevně daná délka u mosunetuzumabu) a dlouhodobé infekční riziko při neomezené délce léčby (epcoritamab) oproti časově omezené terapii (mosunetuzumab). Předběžná data naznačují možnost opakované léčby (*re-treatment*) BsAb u části nemocných [24].

Závěrem lze konstatovat, že léčby jak BsAb, tak CAR-T lymfocyty dosahují vysokého podílu léčebných odpovědí (ORR ~80–97 %, CR ~60–94 %), přičemž CAR-T mají tendenci navodit hlubší a delší remise, zejména u vysoce rizikových fenotypů (POD24, vysoká nádorová nálož). Za tuto „intenzitu“ však platíme vyšší časovou toxicitou (CRS/ICANS), rizikem prolongovaných cytopenií, infekcí a hypogamaglobulinémií a také logistickou náročností centralizované péče a zpožděním daným výrobou produktu. Naproti tomu BsAb představují „off-the-shelf“ strategii s možností ambulantního podání, nižší incidencí těžkého CRS/ICANS, ale i kontinuálních re-

žimů (např. epcoritamab) s potenciálně delším obdobím imunosuprese a kumulativního infekčního rizika oproti časově omezeným schématům (mosunetuzumab). Volba mezi BsAb a CAR-T by měla vycházet z aktivity choroby, biologického rizika (POD24, transformace), věku a křehkosti pacienta, předchozí expozice (zejména bendamustinu), dostupnosti centra a preferencí nemocného – přičemž u mladších, fit nemocných s agresivním průběhem upřednostňujeme CAR-T, zatímco u starších či polymorbidních pacientů s pozdním relapsem dává větší smysl léčba bispecifiky.

Malé molekuly

Atraktivním konceptem terapie předléčených nemocných je využití cílené terapie pomocí malých molekul působících jako blokátory BTK signalizace (zanubrutinib) nebo epigenetickými mechanismy (tazemetostat).

Kombinace zanubrutinibu s obinutuzumabem (studie ROSEWOOD) zlepšila procento odpovědí oproti samotnému obinutuzumabu (69 vs. 46 %), zvýšila podíl kompletních remisí (39 vs. 19 %) a prodloužila medián PFS (28,0 vs. 10,4 měsíce), a to při zvládnutelné toxicitě bez výrazného nárůstu rizika fibrilace síní či závažného krvácení [25].

Jednoramenná studie fáze II s tazemetostatem ukázala klinicky význam-

nou aktivitu zejména u *Enhancer of zeste homolog 2* (EZH2)-mutované kohorty (ORR 69 %), ale odpovědi byly patrné i u *EZH2-wild-type* nemocných (ORR 35 %); medián PFS činil 13,8 vs. 11,1 měsíce (EZH2^{mut} vs. EZH2WT). Doba trvání odpovědi (DOR) byla podobná v obou kohortách (medián DOR ~11–13 měsíců) a léčba byla dobře tolerována, s jen vzácně se vyskytujícími projevy významné hematologické toxicity (*grade 3* a více) [26]. Zajímavé je vysvětlení účinnosti tazemetostatu u nemocných bez EZH2-mutace, EZH2 (jako součást *polycomb repressive complex* [PRC2]) v B-buňkách germinálního centra fyziologicky tlumí geny diferenciací (*interferon regulatory complex 4* [IRF4], *PR domain zinc finger protein 1* [PRDM1]). U lymfomu se tento represivní program „překlopí“ do trvalého onkogenního stavu – vč. situací, kde EZH2 není mutován, ale je součástí širší sítě epigenetických poruch (*histone-lysine N-methyltransferase 2D*; KMT2D, *CREB-binding protein*; CREBBP, H1 histony, DNA hypermetylace PRC2 cílových genů jako *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*; CDKN2A). Lymfom je epigeneticky závislý na PRC2/EZH2 aktivitě, takže inhibice katalytické podjednotky EZH2 může být účinná i bez *driver* mutace EZH2 [27].

Tyto výsledky podporují personalizaci léčby R/R FL: volbu kombinace zanubrutinib-obinutuzumab u nemocných vy-

žadujících rychlou a hlubokou odpověď a zvažování tazemetostatu zvláště při přítomné EZH2 mutaci nebo potřebě perorální, dobře tolerované terapie. Přehled schválených *chemo-free* režimů ve 3. a dalších liniích je uveden v tab. 2.

VYUŽITÍ MODERNÍCH METOD K INDIVIDUALIZACI LÉČBY

Historicky byla snaha detekovat minimální reziduální chorobu (*minimal residual disease* – MRD) pomocí PCR průkazu translokace imunoglobulinového těžkého řetězce s *B-cell lymphoma 2* (BCL2) [t(14;18)], avšak tato metoda je limitována nepřítomností translokace či nestandardními zlomovými místy a technickou náročností; pokusy řídit terapii na tomto podkladě měly omezený dopad a zdůraznily potřebu citlivějších a specifitějších nástrojů pro měření MRD. Ve studii FOLL12 nebyla strategie odpovědi řízené léčby (kombinující PET/CT na konci léčby a stanovení MRD) non-inferiorní vůči plošné udržovací léčbě rituximabem; mimo jiné i proto, že PCR na BCL2-IGH je použitelná jen asi u 60 % FL případů [28]. Novější přístupy využívají analýzu cirkulujících nádorových buněk a zejména cirkulující nádorové DNA (ctDNA) se sekvenčními metodami s vysokou hloubkou čtení (např. CAPP-Seq, PhasED-Seq), které posouvají analytickou senzitivitu MRD až k řádu 10^6 . Bazální hladina ctDNA i její dynamika byly opakovaně spojeny s rizikem časně progresu a s odpovědí na léčbu; pozitivní detekce ctDNA po ukončení chemoimunoterapie koreluje s kratším PFS a kombinace ctDNA s PET/CT může lépe identifikovat nemocné s vysokým rizikem časně progresu (POD24). Probíhající studie testují odpovědi řízené strategie na základě ctDNA (deeskalace či eskalace v 1. linii), které by v budoucnu mohly zpřesnit volbu intenzity. Např. exploratorní analýza nemocných s FL a DLBCL léčených odronextamabem (bispecifická protilátka CD20×CD3) hodnotila prognostický význam eradikace minimální reziduální choroby (MRD) mě-

řené z cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Nedetekovatelná ctDNA v C4D15 souvisela s delším přežitím bez progresu v obou kohortách; kombinace nedetekovatelné ctDNA a kompletní odpovědi na PET/CT v C4D15 dále prodlužovala PFS. U většiny pacientů s následnou progresí byla v C4D15 ctDNA detekovatelná (u FL 15 z 19; DLBCL 28 z 35 nemocných) [29].

Do praxe může ctDNA vstoupit i u časově omezených imunoterapií (např. BsAb), kde by mohla pomoci rozhodnout o bezpečném ukončení terapie a minimalizaci infekčního rizika; obdobně v dispenzarizaci může ctDNA nahradit rutinní zobrazování, které zvyšuje radiační zátěž [30].

Stran přínosu funkčních zobrazovacích metod zůstává standardem vyšetření PET/CT na konci léčby (*End-Of-Treatment* – EOI) s pomocí stanovení Deauville skóre [31]. Aktuálně publikovaná analýza studie FOLL12 testovala význam průběžného (*interim*) iPET, přičemž pětileté přežití bez progresu (PFS) bylo 70 % u iPET-negativních (D1–3) a 34 % u iPET-pozitivních případů (D4–5). V multivariační analýze bylo pozitivní iPET nezávislým negativním prognostickým faktorem pro relaps, progresi a anebo úmrtí. Při kombinaci iPET a EOI-PET bylo tříleté PFS 78 % u pacientů s negativním iPET i EOI-PET, s nižším rizikem progresu oproti dvojitě pozitivním iPET/EOI-PET. Pětileté celkové přežití bylo 96 % u iPET-negativních a 85 % u DS 4–5. Výsledky tak potvrzují, že iPET je u pacientů s FL, léčených standardní imunochemoterapií, silným prognostickým faktorem [32].

Závěrem lze konstatovat, že klasická PCR BCL2-IGH má omezenou použitelnost (zejména pro omezený záchyt cílů), naproti tomu přesnější stratifikaci přináší MRD z ctDNA, zejména v kombinaci s PET/CT (vč. identifikace nemocných v riziku POD24). Interim PET a stanovení PET na konci léčby zůstává zásadní, iPET je silný nezávislý prognostický faktor progresu. Volná nádorová DNA má potenciál řídit intenzitu a délku moderních (časově omezených) imunoterapií

a omezit potřebu rutinního zobrazování. Kombinace funkčního zobrazení a stanovení MRD během terapie tak má potenciál sloužit jako robustní nástroj pro řízení (*tailoring*) terapie, nicméně zatím jde o experimentální postup nezakotvený v léčebných doporučeních.

BUDOUCNOST TERAPIE FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU

V současnosti se u relabovaného/refrakterního folikulárního lymfomu rýsuje „nová generace“ *chemo-free* studií fáze III, které staví na režimu R² jako na standardním kontrolním rameni a testují k němu přidání různých cílených/imunitních léčiv – od bispecifických protilátek (epcoritamab v EPCORE FL-1, odronextamab v OLYMPIA-5, mosunetuzumab v CELESTIMO) přes epigenetickou léčbu (tazemetostat v SYMPHONY-1) až po kombinace s BTK inhibitorem zanubrutinib v MAHOGANY. Prvotní výsledky naznačují, že v blízké době může dojít k zásadnímu posunu standardu péče ve druhé a ve vyšších liniích léčby FL, zatímco ostatní probíhající studie ukáží, která z těchto „R²-plus“ strategií přinese nejlepší poměr účinnosti a toxicity u různých skupin pacientů (tab. 3).

ZÁVĚR

Léčba folikulárního lymfomu se od éry uniformní chemoimunoterapie posouvá k modulární, biologicky řízené péči. V první linii zůstává prostor pro pečlivě vedené sledování (*watch-and-wait*) u asymptomatických nemocných s nízkou nádorovou náloží a pro kurativně míněnou radioterapii u lokalizovaných stádií. U symptomatického pokročilého onemocnění si udržuje klíčové místo imunochemoterapie, jejíž volba se individualizuje podle nádorové nálože, tempa choroby, komorbidit, fertility a potřeby rychlé cytoredukce. Do praxe zároveň vstupuje *chemo-free* přístup – zejména R² – který umožňuje snížit kumulativní hematologickou a infekční zátěž a přiblížit léčbu preferencím pacienta. Ve druhé linii se *chemo-free* režimy stávají

Tab. 3. Vybrané aktuální studie fáze III u folikulárního lymfomu (R/R, R²-centrické).

Studie (název)	NCT	Linie / populace	Experimentální rameno	Kontrolní rameno	Stav (11/2025) / primární endpoint
EPCORE FL-1	NCT05409066	R/R FL, ≥ 1 předchozí linie	epcoritamab s.c. + R ²	R ²	randomizovaná, otevřená PIII; primární endpoint PFS; výsledky podpořily schválení epcoritamabu + R ² pro R/R FL v USA v 11/2025
OLYMPIA-5	NCT06149286	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	odronextamab + lenalidomid	R ²	Randomizovaná PIII; testuje, zda přidání odronextamabu k lenalidomidu zlepší PFS vs. standardní R ²
CELESTIMO	NCT04712097	R/R FL po ≥ 1–2 liniích	mosunetuzumab + lenalidomid	R ² (rituximab + lenalidomid)	randomizovaná, otevřená PIII; primární endpoint PFS dle IRC; studie aktivní (část center „active, not recruiting“)
SYMPHONY-1 (EZH-302)	NCT04224493	R/R FL po ≥ 1 linii	tazemetostat + R ²	placebo + R ²	Fáze 1b/III, dvojitě zaslepená, biomarker-adaptivní; v PIII části porovnává TAZ + R ² vs. R ² ; primární endpoint PFS.
inMIND	NCT04680052	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	tafasitamab + lenalidomid + rituximab	placebo + lenalidomid + rituximab	dvojitě zaslepená PIII; prokázala prodloužení PFS vs. R ² , výsledky vedou k registracím kombinace TAFA + LEN + R
MAHOGANY (BGB-3111-308)	NCT05100862	R/R FL/MZL po ≥ 1 linii	zanubrutinib + obinutuzumab (resp. jiný anti-CD20 dle protokolu)	R ²	randomizovaná, otevřená PIII; srovnává BTK inhibitor + anti-CD20 vs. standardní R ² , primární endpoint PFS, studie probíhá (náběr pacientů)

BTK – Brutonova tyrosinová kináza; IRC – independent review committee; MZL – lymfom marginální zóny; NCT – číslo klinické studie; PFS – přežití bez progresu; PIII – studie fáze III; R² – rituximab-lenalidomid; R/R FL – relabující / refrakterní folikulární lymfom; TAFA + LEN + R – tafasitamab + lenalidomid + rituximab; TAZ – tazemetostat;

skutečnou páteří u nemocných bez podezření na transformaci. R² (a jeho výhledové rozšíření o anti-CD19 protilátky, jako je tafasitamab) nabízí časově omezené, ambulantní a dobře zvládnutelné schéma, které oddaluje potřebu další chemoterapie. U rizikových fenotypů – zejména u POD24 – se ukazuje benefit časné eskalace k imunoterapeutickým strategiím, a to jak v podobě bispecifických protilátek (BsAb), tak buněčné terapie CAR-T. Tyto modalit dokážou u části pacientů navodit hluboké a dlouhodobé remise i po více liniích předchozí léčby. V třetí a dalších liniích dnes BsAb a CAR-T představují rovnocenné pilíře s rozdílnou logistikou, toxicitou i dynamikou odpovědi. BsAb přinášejí okamžitou (*off-the-shelf*) dostupnost, ambulantní podání a často pevně vymezenou délku léčby; CAR-T – jednorázová intervence – zase potenciál extrémně hluboké a trvalé remise. Různé cesty sekvencování (BsAb → CAR-T či CAR-T → bsAb) lze volit pragmaticky s cílem maximalizovat šanci na dlouhodobou kon-

trolu při co nejnížší kumulativní toxicitě. Koncept „*functional cure*“ – dlouhodobé udržení nemoci pod klinickým prahem bez kontinuální terapie – se z teoretické ambice posouvá k dosažitelnému cíli u vybraných podskupin [33]. Důležitá je však individualizace: pravděpodobnost funkčního vyléčení závisí na biologii nádoru (např. přítomnosti POD24 či transformace), na správném načasování a sekvenci modalit a na proaktivním managementu pozdních komplikací (infekce, hypogamaglobulinémie, prodloužená cytopenie, kardiotoxicita aj.). K dosažení tohoto cíle je v budoucnu nezbytné integrovat do rozhodování vedle klinických skóre (FLIPI/FLIPI2) také genomické a epigenetické informace a dynamické ukazatele odpovědi (PET-založené metriky, MRD), které pomohou přesněji identifikovat nemocné vhodné pro intenzivní strategie (např. CAR-T) oproti těm, u nichž postačí méně zatěžující, případně *chemo-free* režimy.

Napříč liniemi má pak zásadní význam precizní podpůrná péče: pre-

vence a včasný management infekcí (vč. očkovacích strategií), sledování a případná substituce imunoglobulinů po anti-CD20, BsAb a CAR-T, redukce kardiovaskulárního a tromboembolického rizika a péče o kvalitu života. U vysoce rizikových pacientů (POD24, transformace) má být standardem centralizace do specializovaných center a aktivní referování do klinických studií. Celkově se péče o FL překlápá do modelu, v němž je prvořadá udržitelnost dlouhodobé kontroly nemoci při zachování kvality života. *Chemo-free* terapie, bsAb a CAR-T mění léčebné paradigma a otevírají – přes specifický a odlišný profil toxicity ve srovnání s chemoterapií – realistickou cestu k funkčnímu vyléčení pro stále větší část našich pacientů. Přesné a včasné stanovení hloubky léčebné odpovědi pomocí kombinace PET/CT a ctDNA se bude stávat klíčovým nástrojem umožňujícím identifikovat pacienty vhodné pro deeskalaci, či naopak pro eskalaci léčby, a tím optimalizovat přístup v rámci personalizované medicíny [33].

Literatura

1. Mir F, Mattiello F, Grigg A, et al. Follicular lymphoma evaluation: real-world management and outcomes after therapy. *Am J Hematol.* 2020;95:1503–1510.
2. Casulo C, Sehn LH, et al. Treatment of relapsed and refractory follicular lymphoma: which treatment for which patient for which line of therapy? *Blood.* 2025;146(15):1782–1791.
3. Casulo C, Nowakowski GS, et al. The POD24 challenge: where do we go next? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024:301–309.
4. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1638–1651.
5. Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol.* 2018;5(8):e359–e367. doi:10.1016/S2352-3026(18)30090-5.
6. Luminari S, Barbieri E, Nizzoli ME. Towards a chemo-free approach for follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2025;207(5):1755–1764.
7. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:424–435.
8. Kahl BS, Williams ME, Hong F, et al. Long-term follow-up of the RESORT study (E4402): a randomized phase III comparison of two different rituximab dosing strategies for low-tumor burden follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):774–778.
9. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by FDG PET/CT. *Blood.* 2019;133:237–245.
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for indolent and mantle-cell lymphomas (StiL). *Lancet.* 2013;381:1203–1210.
11. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab-based immunochemotherapy for previously untreated follicular lymphoma (GALLIUM). *N Engl J Med.* 2017;377:1331–1344.
12. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma (RELEVANCE). *N Engl J Med.* 2018;379:846–858.
13. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815–2824.
14. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early relapse in first-line follicular lymphoma: a review of the clinical implications and available mitigation and management strategies. *Oncol Ther.* 2021;9(2):329–346. doi:10.1007/s40487-021-00161-5.
15. Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina; Hradec Králové, HK Credit, duben 2025.
16. Sehn LH, Luminari S, Scholz CW, et al. Tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: results from a phase 3 study (inMIND). *Blood.* 2024;144(Suppl 2):LBA-1. doi:10.1182/blood-2024-212970.
17. Poh Ch, Hernandez-Ilizaliturri F, Trněný M, et al. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes by age. *Blood.* 2025;146(Suppl 1):3582. doi:10.1182/blood-2025-3582.
18. Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, et al. Lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma (AUGMENT). *J Clin Oncol.* 2019;37:1188–1199.
19. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent NHL (ZUMA-5). *Lancet Oncol.* 2022;23:91–103.
20. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, et al. Durable responses after tisagenlecleucel in relapsed/refractory follicular lymphoma (ELARA) – final analysis. *Blood.* 2024;143:1713–1725.
21. Morschhauser F, Tilly H, Dickinson M, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024;30:1146–1157.
22. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood.* 2025;145(7):708–719.
23. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;11:e593–e605.
24. Cheah CY, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab retreatment is effective and well-tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *HemaSphere.* 2022;6(Suppl 3):P1124.
25. Zinzani PL, Morschhauser F, Tilly H, et al. Zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab alone in relapsed/refractory FL (ROSEWOOD). *J Clin Oncol.* 2023;41:5107–5117.
26. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433–1442.
27. Maher N, Maiellaro F, Ghanej J, Rasi S, Moia R, Gaidano G. Unraveling the epigenetic landscape of mature B cell neoplasia: mechanisms, biomarkers, and therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8132. doi:10.3390/ijms26178132.
28. Luminari S, Manni M, Galimberti S, et al. Response-adapted postinduction strategy in patients with advanced-stage follicular lymphoma: the FOLL12 study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):729–739.
29. Arnason JE, Matasar MJ, Luminari S, et al. Early clearance of circulating tumor DNA and association with odronextamab response in relapsed/refractory FL and DLBCL. *Blood Adv.* 2025;9(23):6130–6140.
30. Jain N, Sohani AR, Hill BT, et al. The future of follicular lymphoma management. *Blood.* 2025;146:1792–1803.
31. Guerra L, Chauvie S, Fallanca F, et al. End-of-induction [18F]FDG-PET/CT Deauville scoring in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:3311–3321.
32. Durmo R, Chauvie S, Fallanca F, et al. Prognostic role of interim PET in follicular lymphoma: a post hoc study of FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Adv.* 2025;9(12):2927–2934.
33. Trotman J, Falconer J. In pursuit of a functional cure for follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):293–300. doi:10.1182/hematology.2024000654.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

VP – rešerše a napsání rukopisu; KS – oponentura a revize textu

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři deklarují, že v souvislosti s iniciací a přípravou rukopisu nemají žádný konflikt zájmů.

DEKLARACE POUŽITÍ AI

AI byla využita při úpravě citací a editorských úpravách textu.

PODĚKOVÁNÍ

Tato práce byla realizována za podpory MZČR – DRO (FNOL, 00098892).

Do redakce doručeno dne: 5. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 4. 12. 2025

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika

FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

e-mail: vit.prochazka@fnol.cz

Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and the real-world data perspective

Léčba relabovaného/refrakterního difuzního velkobuněčného B lymfomu v perspektivě dat z reálného světa

Vodička P, Trněný M.

First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General Hospital, Prague

SUMMARY: Management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) has undergone significant transformation in recent years. Second line therapy has shifted from conventional salvage regimens toward immunotherapy-based approaches. CAR T-cell therapy is now the preferred option for patients with early relapse or primary refractory disease, while salvage chemoimmunotherapy followed by autologous stem cell transplantation consolidation remains reserved for younger, fit individuals with late relapses. Bispecific antibodies (BiAbs) combined with chemotherapy (i.e., glofitamab plus GemOx) offer effective alternatives for transplant-ineligible patients. Additional novel options include Pola-BR and tafasitamab-lenalidomide, particularly for elderly or frail individuals. In third line and later settings, treatment is increasingly individualized. CAR T-cell therapy remains the preferred modality if not previously administered; otherwise, BiAbs (glofitamab, epcoritamab, odronextamab), antibody-drug conjugates (loncastuximab tesirine, brentuximab vedotin), and lenalidomide-based regimens are considered. Real-world data from the NiHiL registry support the clinical utility of these novel agents and demonstrate improved survival outcomes following their integration into routine clinical practice.

KEY WORDS: diffuse large B-cell lymphoma – relapse – refractory – therapy – real-world data

SOUHRN: Management relabovaného/refrakterního difuzního velkobuněčného B-lymfomu (R/R DLBCL) prošel v posledních letech významnou proměnou. Léčba druhé linie se posunula od konvenčních záchranných režimů směrem k přístupům založeným na imunoterapii. Terapie pomocí CAR T-lymfocytů je nyní preferovanou možností u pacientů s časným relapsem nebo primárně refrakterním onemocněním, zatímco záchranná chemoimunoterapie následovaná konsolidací autologní transplantací kmenových buněk zůstává vyhrazena pro mladší, celkově fit jedince s pozdními relapsy. Bispecifické protilátky (BiAbs) v kombinaci s chemoterapií (např. glofitamab plus GemOx) představují účinné alternativy pro pacienty nevhodné k transplantaci. K dalším novým možnostem patří Pola-BR a kombinace tafasitamab-lenalidomid, zejména u starších nebo křehkých pacientů. Ve třetí linii a později je léčba stále více individualizovaná. Terapie CAR T-lymfocyty zůstává preferovanou modalitou, pokud dosud nebyla použita; v opačném případě se zvažují bispecifické protilátky (glofitamab, epcoritamab, odronextamab), protilátko-lékové konjugáty (loncastuximab tesirin, brentuximab vedotin) a režimy založené na lenalidomidu. Reálná data z registru NiHiL podporují klinickou užitečnost těchto nových léků a ukazují na zlepšení přežití po jejich zařazení do běžné klinické praxe.

KLÍČOVÁ SLOVA: difuzní velkobuněčný B lymfom – relaps – refrakterní – léčba – data z reálné praxe

INTRODUCTION

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin lymphoma (NHL), accounting for 30–40% of B-cell NHLs (B-NHLs), with approximately 700 new cases diagnosed annually in the Czech Republic [1]. The incidence of DLBCL rises with age, with

the median age at diagnosis in the seventh decade of life. DLBCL is curable, with 60–70% cure rate using the first-line R-CHOP regimen and, more recently, Pola-R-CHP for patients with high-intermediate- or high-risk disease according to the International Prognostic Index (IPI) [2]. However, 30–40% of patients ei-

ther fail to respond to initial therapy or experience disease progression or relapse, referred to as relapsed/refractory (R/R) DLBCL.

Expanding spectrum of novel therapeutic strategies is now available in the management of R/R DLBCL, particularly T-cell-engaging therapies (CAR T-cell

therapy, bispecific antibodies [BiAbs], immunomodulatory agents, checkpoint inhibitors), antibody-drug conjugates (ADC), and other targeted agents [3]. Based on the results of registration trials, these strategies have the potential to improve the historically poor prognosis of R/R DLBCL patients. However, validating these approaches in routine clinical practice requires robust real-world data.

This article reviews current treatment modalities for R/R DLBCL and demonstrates the importance of real-world evidence (RWE) analyses from registry datasets.

SECOND LINE TREATMENT

The standard second-line treatment for R/R DLBCL consisted of salvage chemoimmunotherapy using platinum-containing regimens – cisplatin-based (R-ESHAP, R-DHAP) or carboplatin-based (R-ICE) – combined with the monoclonal antibody rituximab until 2022. During salvage induction therapy, patients typically undergo peripheral blood stem cell collection after prior stimulation with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Those who achieve adequate disease control (complete remission [CR] or partial remission [PR]) proceed to high-dose chemotherapy, most commonly the BEAM conditioning regimen, followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) using previously harvested, cryopreserved hematopoietic stem cells. Eligibility for this approach is generally limited to fit younger patients (≤ 65 –75 years) without significant comorbidities, representing approximately half of all R/R DLBCL cases. Even among patients initially considered as candidates for ASCT, some patients to achieve a sufficient response to salvage therapy and therefore cannot proceed to ASCT. Furthermore, subsequent relapse remains a concern even after successful ASCT.

CAR T-cell therapy has been approved in the second line setting since 2022, with broader adoption in the Czech Republic since 2023 [4,5]. This immuno-

therapy is now approved for patients with high-risk DLBCL who fail to achieve complete metabolic remission after first-line treatment, including those with PR, stable disease, primary progression, or relapse within 12 months of completing initial therapy.

Other immunotherapy strategies – including immunomodulatory agents, checkpoint inhibitors, and BiAbs – are also being investigated or incorporated into practice. One promising approach in this context is the combination of the anti-CD20 \times anti-CD3 BiAb glofitamab with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx). This regimen combines the direct cytotoxic effect of GemOx with the potent T-cell-mediated immune activation induced by glofitamab. In the randomized registration trial, glofitamab + GemOx demonstrated an overall survival (OS) benefit (primary endpoint) in comparison with R-GemOx in heavily pretreated and transplant-ineligible patients, with a manageable safety profile. Although this study raised some important questions, this combination has been approved in EU countries by EMA and offers an option for patients, who are not candidates for CAR T-cell therapy [6].

For similar patient population, other treatment options include conventional chemoimmunotherapy (platinum-, gemcitabine-, or bendamustine-based regimens, including Pola-BR), immunotherapy combinations such as tafasitamab plus lenalidomide or rituximab plus lenalidomide, participation in clinical trials, or best supportive/palliative care.

THIRD-LINE TREATMENT AND BEYOND

For patients who fail the second line therapy, treatment options were historically limited to mostly palliative, consisting of gemcitabine- or bendamustine-based chemotherapy regimens with modest efficacy. In recent years, however, the therapeutic paradigm has undergone a transformation, with the emergence of novel targeted and im-

mune-based therapies offering a realistic possibility of meaningful and durable remissions. Management at this stage is highly individualized and determined by multiple variables, including age, ECOG performance status (PS), comorbidity profile, and prior lines of therapy.

Whenever feasible, enrolment in a prospective clinical trial remains the preferred option, as it offers access to novel investigational agents. For patients who have not received CAR T-cell therapy in earlier lines, are ≤ 75 years of age (or even older with excellent fitness), and present with adequate ECOG PS, CART-cell should be considered the treatment of choice. Currently approved products in this setting – axicabtagene ciloleucel (axi-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel), and tisagenlecleucel (tisa-cel) – have demonstrated efficacy, with long-term remission in a subset of patients with chemo refractory disease which could be considered as potentially curable [7–9].

Among patients relapsing after CAR T-cell therapy or those ineligible for this approach several options could be considered. BiAbs targeting CD20 and CD3 antigens – such as glofitamab, epcoritamab or odronextamab – represent one option for patients with ECOG PS 0–1, with relatively high chances of achieving response, including complete remission [10–12]. Another alternative is the use of ADC like loncastuximab tesirine or polatuzumab vedotin (the latter in combination with bendamustine and rituximab [Pola-BR]) [13]. Chemoimmunotherapy remains an option for relatively fit patients.

For patients with limited physiological reserves or advanced age, less intensive targeted therapeutic strategies are preferred. These include lenalidomide-based regimens (rituximab + lenalidomide, tafasitamab + lenalidomide) [14].

In the setting of severe frailty, poor ECOG PS, or rapid clinical deterioration, management is generally limited to palliative chemo- or radiotherapy, with the primary objective of symptom control and preservation of quality of life.

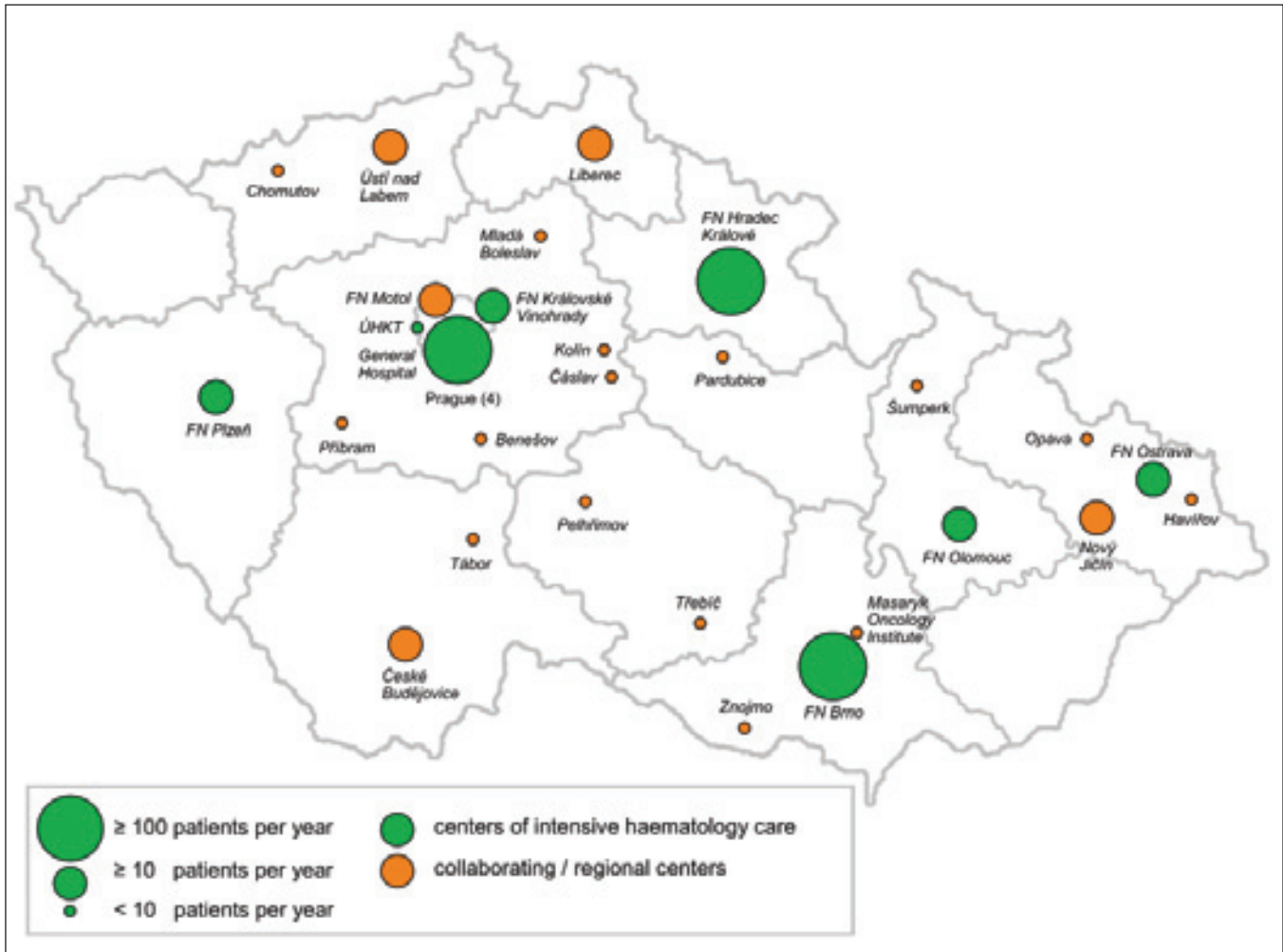


Fig. 1. Haematology centres in the Czech Republic by annual contribution to the NiHiL registry.

THE NIHIL REGISTRY

The Czech national non-Hodgkin lymphoma (NHL) registry “NiHiL” (registered in ClinicalTrials.gov under NCT03199066) was established in 1999 by the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) to monitor epidemiological data, treatment modalities, and outcomes of NHL patients in real-world clinical practice. The registry has collected data on 25,454 unique NHL cases from its beginning through mid-2025. Approximately 70% of all NHL patients in the Czech Republic treated at one of the eight university hospital-based intensive centres of intensive haematology care or collaborating regional hospitals have been included in the registry in recent years (Fig. 1). The agreement between the CLSG and each participating hospi-

tal, which covered all key aspects of data collection and usage in compliance with GDPR regulations, was signed. The project was approved by the relevant ethics committee.

Patients are enrolled at the time of lymphoma diagnosis after signing informed consent, and their data are recorded in anonymized form. Data are submitted electronically via a secure online system. The following forms are available for each patient: registration form, diagnostic form, treatment form, follow-up form, and other malignancies form. The diagnostic form includes final diagnosis according to the current World Health Organization (WHO) classification system (including a copy of the histopathological report), date of diagnosis, clinical stage, presence of B symptoms, nodal

and extranodal involvement, laboratory results, and prognostic scores. This form is used at both initial diagnosis and relapses. The treatment form contains the treatment plan and detailed information on therapy, including chemotherapy regimens, number of cycles, monoclonal antibody therapy, radiotherapy, stem cell transplantation, CAR T-cell therapy, and others. Response assessment is adapted to the current response criteria for lymphomas [15]. The follow-up form is updated at least once a year and includes follow-up status, response to the most recent therapy, date of relapse, and/or death. Data quality is ensured through audits, typically conducted twice a year.

The registry platform has repeatedly been used for data analyses in academic

studies, named patient programs, highly innovative treatment regimens (e.g., ibrutinib for mantle cell lymphoma [16], brentuximab vedotin for anaplastic large-cell lymphoma, [17] Pola-BR for R/R DLBCL [18]), as well as for the approval and clinical implementation process of these therapies in routine practice in the Czech Republic. Based on its large patient population, comprehensive dataset, and long-term follow-up, the NiHiL registry is one of the most extensive of its kind in Europe.

However, maintaining the registry for more than 25 years requires addressing several challenges. One is the need to adapt to evolving histopathological classifications – for example, the 5th edition of the WHO classification introduced substantial changes, particularly in defining molecular subtypes of aggressive B-NHL and in grading of follicular lymphoma. Such updates must be implemented in a way that preserves compatibility with earlier classifications, often requiring retrospective review of previously entered data. Another challenge is tracking treatment modalities, especially in light of the rapid development of novel therapies for NHL. To accurately capture data on patients receiving these treatments, the registry must be updated continuously and in near real time.

As diagnostic and therapeutic modalities continue to expand, the volume of collected data will grow accordingly. The registry's functionality still relies heavily on local data centres at participating institutions. New technologies such as artificial intelligence (e.g., for extracting data from hospital information systems and converting them into structured registry entries) could substantially streamline and accelerate this process in the future. The projects using the NiHiL registry had repeatedly been supported by grants from the Ministry of Health of the Czech Republic.

REAL-WORLD EVIDENCE

While randomized clinical trials remain the gold standard for establishing ef-

ficacy and safety of novel therapeutic modalities in R/R DLBCL, their eligibility criteria often exclude a substantial proportion of patients encountered in routine practice [19]. Consequently, RWE is essential to capture the outcomes, tolerability, and treatment patterns in unselected, heterogeneous patient populations in a daily practice.

One example of regimen-specific RWE is the national registry-based analysis of Pola-BR regimen in transplant-ineligible patients with R/R DLBCL. In a cohort of 21 individuals from the NiHiL registry, median OS reached 8.7 months and median progression-free survival (PFS) 3.8 months, with an ORR of 33%. The toxicity profile was consistent with the pivotal GO29365 trial (Pola-BR arm: N = 40, N = 106 in the extension cohort), most commonly including grade 3–4 neutropenia (29%), thrombocytopenia (38%), anaemia (19%), infections (24%), and peripheral neuropathy (5%) [20]. Notably, 19% of patients received Pola-BR as a bridging therapy during CAR T-cell manufacturing, highlighting its utility beyond palliative intent. Although survival outcomes were less favourable than in the trial setting – likely reflecting higher baseline frailty and disease burden – the regimen demonstrated a manageable safety profile and clinically meaningful activity in this population [21].

A further illustration of the growing RWE dataset comes from the compassionate use program of glofitamab in the Czech Republic [22]. Altogether 26 patients with heavily pretreated R/R DLBCL (median of 3 prior lines; range 3–5) were analysed, including 38% with prior CAR T-cell therapy. The median age was 73 years (compared to 66 years in the pivotal trial), CRS occurred in 42% of patients (versus 63%), all grade 1–2, with no neurotoxicity observed [23]. Among 23 evaluable patients, the ORR was 52%, with 30% achieving CR (compared to 52% ORR and 37% CR in the pivotal trial). However, post-CAR T-cell failure responses were limited, with only 2/8 pa-

tients achieving PR. Median PFS was 3 months and median OS 11 months. Lack of treatment response was the dominant adverse prognostic factor for both PFS ($P < 0.01$) and OS ($P = 0.01$). Outcomes were better in patients with only three prior lines compared to those with ≥ 4 lines of therapy, supporting an earlier integration of glofitamab in the treatment strategies.

Beyond individual regimens, population-level registry data can reveal how the introduction of innovative modalities transforms therapeutic outcomes over time. In a recent NiHiL registry analysis of 312 patients receiving third-line therapy, outcomes were compared across two eras defined by CAR T-cell availability: Era 1 (2018–2020, prior to the broad adoption of CAR T-cell) and Era 2 (2021–2023). The incorporation of CAR T cells, BiAbs, and ADC was associated with significant improvements in survival: 2-year OS increased from 29% to 43% ($P = 0.01$) and 2-year event-free survival from 13% to 24% ($P = 0.01$). Response rates also increased significantly, with ORR improving from 30% to 46% ($P = 0.01$) and CR rates from 18% to 30% ($P = 0.02$). Treatment patterns shifted accordingly, with CAR T-cell use rising from 6% to 32% and novel agent use from 13% to 22% ($P < 0.01$). These findings demonstrate that the rapid adoption of novel agents into routine practice can yield population-level survival benefits within just a few years.

Taken together, these RWE analyses underscore two key messages: first, that real-world outcomes, while sometimes more modest than those reported in trials, confirm the clinical utility and manageable safety profiles of novel agents such as Pola-BR and glofitamab; and second, that the incorporation of these and other innovative modalities into R/R DLBCL management is already yielding measurable survival benefits at the population level. Continued prospective registry analyses will be essential to refine patient selection, optimize sequencing strategies, and maximize the impact of these therapies in daily practice.

CONCLUSION

DLBCL has evolved from a uniformly fatal malignancy in the first half of the 20th century to a disease that is curable in a substantial proportion of patients. First-line therapy evolved from CHOP to R-CHOP and, more recently, Pola-R-CHP (IPI 3–5), while ASCT became an established consolidation strategy in R/R disease.

Therapeutic innovation has been particularly pronounced in R/R DLBCL. Immunotherapeutic approaches, notably CAR T-cell therapy, BiAbs, and ADC, have emerged as key treatment modalities and are now being shifted into earlier treatment lines. Optimal sequencing and integration of these therapies within existing treatment algorithms remain the subject of ongoing clinical investigation.

Until recently, DLBCL therapy has been predominantly “molecularly agnostic”, applicable across all subtypes. Recent studies have begun to explore targeted therapies for biologically defined subgroups characterized by recurrent genetic alterations, but broader implementation of such precision approaches is currently constrained by the cost and turnaround time of molecular profiling. Nevertheless, the adoption of personalized treatment strategies is promising for improving outcomes, particularly for patients with high-risk R/R DLBCL.

References

- Krejčí D, Pehalová LA, Talábová A, et al. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České Republice. *ÚZIS Novotvary*. 2018(227):345.
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–363.
- Thieblemont C, Gomes Da Silva M, Leppä S, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Hemasphere*. 2025;9(9):e70207.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640–654.
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294–2308.
- Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404(10466):1940–1954.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839–852.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45–56.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1959–1970.
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238–2247.
- Ayyappan S, Kim WS, Kim TM, et al. Final analysis of the phase 2 ELM-2 study: odronextamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2023;142(Suppl 1):436–436.
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155–165.
- Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978–988.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–3067.
- Obr A, Benesova K, Janikova A, et al. Ibrutinib in mantle cell lymphoma: a real-world retrospective multi-center analysis of 77 patients treated in the Czech Republic. *Ann Hematol*. 2023;102(1):107–115.
- Klanova M, Sykorova A, Janikova A, et al. Brenduximab vedotin in combination with chemotherapy in patients with newly diagnosed CD30-positive peripheral T-cell lymphomas: real-world data. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):763–764.
- Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. *Eur J Haematol*. 2022;109(2):162–165.
- Vodicka P, Janikova A, Belada D, et al. Do the control cohorts of phase III randomized trials reflect the real-world results of DLBCL patients? *Blood*. 2023;142(Suppl 1):4485–4485.
- Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533–543.
- Vodicka P, Benesova K, Janikova A, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the real world. *Eur J Haematol*. 2022;109(2):162–165.
- Belada D, Mociková H, Obr A, et al. Safety and efficacy of glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma – data from real-world study. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e647_70096.
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–2231.

AUTHOR CONTRIBUTION

PV – preparation of the first draft and final version of the manuscript

MT – critical revision of the manuscript

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest in connection with the topic, preparation and publication of this study. Preparation of the manuscript was not initiated or supported by any pharmaceutical company.

Declaration on the use of AI

Use of Artificial Intelligence in preparation of the manuscript – used for grammar correction.

Submitted: 28. 11. 2025.

Accepted after peer-review: 8. 12. 2025.

MUDr. Prokop Vodička, PhD.

First Department of Medicine

First Faculty of Medicine

Charles University and General Hospital

U Nemocnice 449/2

128 08 Praha 2

e-mail: prokop.vodicka@vfn.cz

Breyanzi je CAR-T buněčná terapie zacílená na antigen CD19 podávaná ve formě definované kompozice purifikovaných CD8 a CD4 CAR pozitivních T buněk; pro dospělé s R/R velkobuněčným B lymfomem.

Breyanzi
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

CHYTRÉ JEŠTĚ CHYTŘEJŠÍ

T-buňky jsou chytré: přirozeně detekují a eliminují nádorové buňky, ale ty se umí imunitním buňkám vyhnout.

Breyanzi jsou chytřejší T lymfocyty vašich pacientů: CAR-T buňky vyrobené tak, aby cílily a zabíjely B-buňky exprimující CD19.

Indikace: BREYANZI je geneticky modifikovaná autologní T buněčná imunoterapie zacílená na CD19, která je určena k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní a pro léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po alespoň dvou liniích systémové terapie včetně inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

ZKRÁCENÉ 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 léčivého přípravku: Breyanzi 1,1-70 x 10⁶ buněk/ml 1,1-70 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze. **Složení:** Přípravek se skládá ze dvou buněčných složek CD8+ a CD4+. Každá složka je v jedné injekční lahvičce obsahující lisocabtagen maraleucel, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách s buněčnou disperzí 5,1-322 x 10⁶ životaschopných CAR+ T-lymfocytů suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8+ a jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4+. **Podrobné údaje viz SmPC.** **Indikace*:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem po dvou nebo více liniích systémové terapie. Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po alespoň dvou liniích systémové terapie včetně inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy (BTK). **Dávkování a způsob podání*:** Přípravek musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení. Pro případ výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) musí být k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu a vybavení pro neodkladnou péči. Přípravek Breyanzi je určen pouze k autolognímu použití. Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR+ životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách. Cílová dávka je 100 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů (cílový poměr buněčných složek 1:1) v rozmezí 44-120 x 10⁶ CAR+ životaschopných T-lymfocytů. **Příprava před léčbou:** Lymfodepleční chemoterapii tvořenou i.v. cyklofosfamidem v dávce 300 mg/m²/den a i.v. fludarabinem v dávce 30 mg/m²/den je nutné podávat po dobu 3 dní. **Premedikace:** Paracetamol a difenhydramin (25-50 mg i.v. nebo perorálně) nebo jiné H1-antihistaminikum přibližně 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi. **Sledování po infuzi:** Během prvního týdne po infuzi je nutné pacienty kontrolovat 2-3x kvůli CRS, neurologickým příhodám a jiným toxicitám. Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 2 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě. **Podrobné informace viz SmPC.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití*:** Název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta je nutno uchovávat po dobu 30 let od data doby použitelnosti přípravku. Před podáním infuze musí totožnost pacienta odpovídat informacím na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze přípravku. Po infuzi přípravku se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. Je nutné pacienta vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. **Podrobné informace viz SmPC.** Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně ICANS, která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. **Podrobné informace viz SmPC.** Přípravek se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. Může dojít k reaktivaci viru u imunosuprimovaných pacientů. S léčbou přípravkem Breyanzi může souviset vznik cytopenie, hypogamaglobulinémie, rozvoj sekundárních malignit včetně T-buněčného původu, syndrom nádorového rozpadu, alergické reakce. Existuje riziko přenosu infekčních agens. Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci. **Podrobné informace viz SmPC.** **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunity po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Breyanzi na fertilitu. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie, anemie, CRS, trombocytopenie, únava. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS, neutropenie, bakteriální infekční onemocnění, infekce nespecifikovaným patogenem, trombotyopenie, febrilní neutropenie, pyrexie, afázie, bolest hlavy, stav zmatenosti, plicní embolie, anemie, krvácení do horního gastrointestinálního traktu a třes. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo vyššího stupně byly neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, febrilní neutropenie a bakteriální infekce. **Podrobné údaje viz SmPC.** **Podmínky uchování:** Přípravek musí být uchovávan a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ 130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě. Po rozmrazení je třeba podat okamžitě, doba uchování při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny. **Velikost balení:** Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1631/001. **Poslední revize textu:** 11/2025.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2009-CZ-2500038

 Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz

Early isolated central nervous system relapse of mantle cell lymphoma successfully treated with ibrutinib and CAR T-cell therapy

Časný izolovaný relaps lymfomu z buněk pláště v centrální nervové soustavě úspěšně léčen pomocí ibrutinibu a T-lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem

Hrušková A., Szotkowská R., Papajík T., Obr A.

Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc and University Hospital Olomouc

SUMMARY: Mantle cell lymphoma (MCL) is a relatively rare and clinically distinct subtype of non-Hodgkin lymphoma. Involvement of the central nervous system is an uncommon manifestation at both diagnosis and recurrence. Central nervous system (CNS) relapse more frequently occurs in the context of aggressive disease behaviour and portends a poor prognosis. However, advances in therapeutic strategies for MCL have opened the possibility of achieving durable remission, even in this high-risk presentation. We report a case of a patient who developed an early, isolated CNS relapse following autologous stem cell transplantation. The patient was successfully treated with a sequential treatment protocol combining chemoimmunotherapy, ibrutinib and chimeric antigen receptor T-cell therapy.

KEY WORDS: mantle cell lymphoma – CNS involvement – ibrutinib – CAR T-cell therapy

SOUHRN: Lymfom z buněk pláště (MCL) je jedním ze vzácnějších podtypů B-nehodgkinských lymfomů. Postižení centrálního nervového systému je raritní, a to jak v době diagnózy, tak při recidivě. Relaps v centrální nervové soustavě (CNS) se častěji vyskytuje u nemocných s agresivními biologickými znaky nemoci a jedná se o prognosticky nepříznivý stav. Vzhledem k novým terapeutickým možnostem u pacientů s MCL je nicméně možné dosažení dlouhodobé remise i u těchto vysoce rizikových nemocných. V této kazuistice popisujeme případ pacienta s časným izolovaným relapsem v CNS po autologní transplantaci krevetvorných buněk. Pacient byl úspěšně léčen kombinací imunochemoterapie, ibrutinibu a T-lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem.

KLÍČOVÁ SLOVA: lymfom z buněk pláštěvé zóny – postižení CNS – ibrutinib – CAR-T lymfocyty

INTRODUCTION

Mantle cell lymphoma (MCL) is an uncommon subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) with a heterogeneous clinical course. It is typically characterized by the hallmark chromosomal translocation t(11;14)(q13;q32), which results in the overexpression of cyclin D1. The most recent World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours identifies three clinicopathologic variants: classic (nodal) MCL, non-nodal (primary leukemic) MCL, and *in situ* MCL. By cytomorphology, three prognosti-

cally distinct variants of nodal MCL are described: classic, pleomorphic, and blastoid variants [1]. Approximately 10% of MCL cases present at diagnosis with peripheral blood involvement (leukemic presentation), splenomegaly, and minimal or absent lymphadenomegaly. Some of these patients can be initially managed with a watch-and-wait strategy [2]. The majority of patients are diagnosed at an advanced stage, typically with nodal or combined nodal and extranodal involvement, and require immediate initiation of treatment.

While the historical median overall survival (OS) ranged between three and five years, modern diagnostic and therapeutic strategies have extended survival to more than 10 years [3–5]. Central nervous system (CNS) involvement remains rare, occurring in approximately 1% of newly diagnosed MCL cases and in 3–5% of relapsed cases [6,7]. Known risk factors for CNS infiltration include high-risk morphologic variants (blastoid or pleomorphic forms), elevated lactate dehydrogenase, and, in several studies, advanced disease stage (III/IV),

a high Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) score, and an increased Ki-67 proliferation index ($\geq 30\%$) [6,8,9]. Although there is no established standard of treatment for MCL with CNS relapse, a combination of systemic chemoimmunotherapy (CIT) and intrathecal chemotherapy has been used in most cases. Treatment regimens mainly include cytostatic agents capable of penetrating the blood-brain barrier, most commonly methotrexate (MTX) and cytarabine (AraC) [8,10]. Alternative treatment modalities include intrathecal chemotherapy alone, radiotherapy, or best supportive care. In recent years, novel treatment options penetrating the blood-brain barrier have been explored for MCL patients with secondary CNS involvement including Bruton's tyrosine kinase inhibitors and chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy [11,12].

CASE REPORT

A 62-year-old male presented to our department in September 2023 with a history of lumbar back pain, fatigue, and leg cramps. An ultrasound scan revealed massive hepatosplenomegaly, and blood tests showed severe anaemia (80 g/L), leucocytosis ($136 \times 10^9/L$) with absolute lymphocytosis ($127 \times 10^9/L$), and moderate thrombocytopenia ($97 \times 10^9/L$). The patient's medical history included chronic back pain, requiring hospitalization in 2006, and benign prostatic hyperplasia.

Flow cytometry of peripheral blood identified clonal B-lymphocytes with a typical MCL phenotype. Molecular testing confirmed cyclin D1 positivity. Cytogenetic analysis with fluorescence *in situ* hybridization revealed the t(11;14) translocation, 11q deletion (with ATM gene loss), and an isochromosome 8 with MYC amplification. Computed tomography (CT) imaging confirmed hepatosplenomegaly and mediastinal and mesenteric lymphadenopathy, with a maximum diameter of 2 cm at both sites.

The final diagnosis was established as MCL with t(11;14), clinical stage IVB ac-

ording to the Ann Arbor classification, classic morphology on peripheral blood smear, 11q deletion (ATM gene loss), and intermediate risk by MIPI score [13]. Due to the need for urgent treatment initiation and the presence of only minimal lymphadenopathy, a lymph node biopsy and positron emission tomography / computed tomography (PET/CT) were not performed. At the time of diagnosis, there were no clinical signs or symptoms of CNS involvement.

The patient began standard CIT, alternating R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) and R-DHAOx (rituximab, cytarabine, oxaliplatin and dexamethasone) regimens. The first two cycles were complicated by an anti-CD20 infusion reaction, laboratory tumour lysis syndrome, and infections requiring intravenous antibiotics. After two cycles of treatment, an interim PET/CT scan showed partial remission. Laboratory assessment indicated normalization of blood counts. Following the sixth cycle, stem cells were successfully harvested for an autologous transplant. According to the PET/CT scan, complete metabolic remission (CMR) was achieved after six cycles of treatment.

In March 2024, our patient underwent an autologous stem-cell transplant (ASCT) after R-BEAM conditioning. During his hospital stay, he experienced a single episode of grade III febrile neutropenia and grade II oral mucositis, as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [14]. Patient was discharged in proper condition on day +19 after stem-cell infusion. By day +58, he developed neutropenia ($< 1.0 \times 10^9/L$) and T-cell lymphocytosis ($6.0 \times 10^9/L$), as determined by flow cytometry. For potentially early relapse detection, a PET/CT scan was performed on day + 65, confirming ongoing CMR. Due to prolonged neutropenia and for complete restaging on day +107, a bone marrow biopsy was performed. No MCL cells were detected, but parvovirus B19 was identified by polymerase

chain reaction testing for opportunistic viral infections. The patient was started on immunoglobulin replacement therapy (once monthly) and granulocyte colony-stimulating factor (once or twice weekly, filgrastim) to maintain an absolute neutrophil count of greater than $1.0 \times 10^9/L$. The treatment was planned to end once parvovirus B19 negativity was confirmed in the peripheral blood.

Rituximab maintenance therapy began in September 2024. In November 2024, however, the patient presented with tingling in the lower limbs and lumbar back pain. A physical examination revealed no lymphadenopathy or hepatosplenomegaly. The patient did not have B symptoms, and laboratory tests revealed only mild neutropenia, with no change from the last check. A lumbosacral spine CT scan demonstrated degenerative changes in the lumbar and sacral spine. A subsequent emergency visit revealed urinary retention requiring catheterization, but the patient was discharged without further contact with our department. The following day, he was admitted with an Eastern Cooperative Oncology Group performance score of 3, severe weakness, and new-onset headache. A neurological examination revealed spinal ataxia, paraparesis of the lower limbs, and hyperreflexia. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a tumour in the Th3-4 segment sized 40×3.5 mm (Fig. 1). A lumbar puncture confirmed massive MCL infiltration in the cerebrospinal fluid (CSF). Flow cytometry and molecular analysis were positive for cyclin D1 and t(11;14). PET/CT showed no systemic involvement. In the next step, a ventricular catheter reservoir was inserted by a neurosurgeon.

The patient began receiving low-dose corticosteroids and systemic CIT with rituximab, MTX, AraC and thiotepa (MATRIM regimen), along with ibritinib and intrathecal cytostatic applications (MTX, AraC) – two procedures in four days. The first cycle was complicated by CTCAE grade IV severe colitis, requiring com-

plex care, including nursing and rehabilitation [14]. Subsequent MRI scans showed no tumour, and CSF examination revealed a significant reduction in MCL cells. Due to serious complications after the first MATRIX regimen cycle, we continued with only ibrutinib therapy and intrathecal applications (a total of six).

Due to persistence of CSF involvement by MCL cells after one cycle of MATRIX regimen and one month of ibrutinib therapy with another four intrathecal applications, the patient was referred for CAR T-cell therapy with brexucabtagene autoleucel. Mononuclear cell collection was performed in March 2025. The dynamics of CSF involvement by pathological lymphocytes are shown in Fig. 2. Following lymphodepletion with fludarabine and cyclophosphamide, CAR T-cell therapy was administered in April 2025. The patient's hospital stay was complicated by grade I cytokine release syndrome, as defined by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, as well as by prolonged pancytopenia (moderate anemia, severe



Fig. 1. Thoracic lesion on an MRI scan in November 2024.

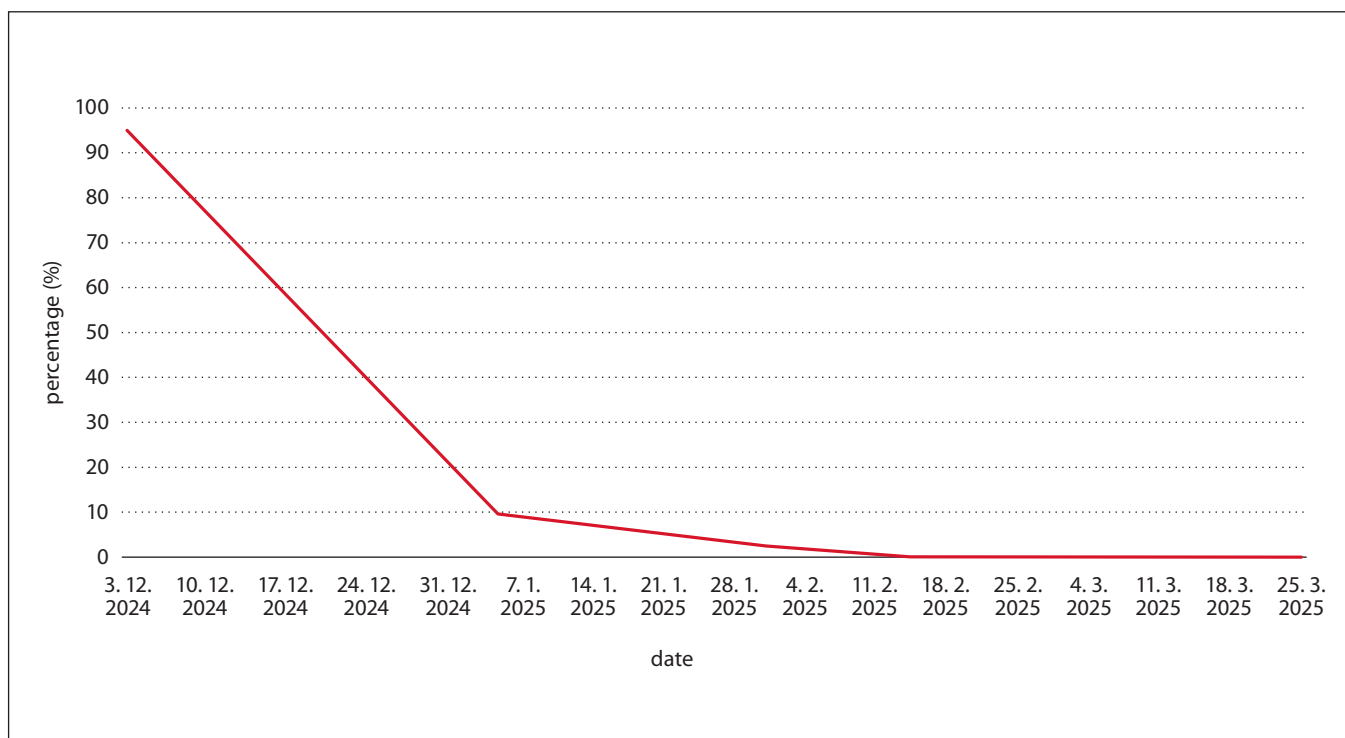


Fig. 2. Mantle cell lymphoma cell counts in the cerebrospinal fluid during the treatment.



Fig. 3. Our patient three months after CAR T-cell therapy (with his permission).

thrombocytopenia, and severe neutropenia), meeting the criteria for grade III late immune effector cell-associated haematologic toxicity [15,16]. A follow-up PET/CT scan, lumbar puncture, and bone marrow biopsy three months after CAR T-cell therapy showed no evidence of MCL, although the patient remained severely pancytopenic, with an improved neurological status (Fig. 3). Written informed consent for the publication of the clinical details and images in this case report was obtained from the patient.

DISCUSSION

Despite advancements in MCL management, the diagnosis and treatment of CNS relapse remain significant clinical challenges. By the time of diagnosis our patient had not been suspected of

having CNS involvement (only an intermediate MIPI score and no high-risk cytomorphology – with the limitation that morphology was only assessed by peripheral blood smear; no specific neurological symptoms), and despite advanced intensive treatment and ASCT, early relapse occurred [5]. Our treatment approach with ibrutinib is based on a published paper by Rusconi et al., in which ibrutinib monotherapy was shown to improve median OS and progression-free survival (PFS) compared with CIT (16.8 vs. 4.4 months and 13.1 vs. 3.0 months, respectively) in MCL patients with CNS infiltration [17]. The combination of CIT and ibrutinib has only been published in a small case series by Tucker et al. (three MCL patients receiving the combination with MTX or AraC) and in a case report by Oh et al. (one MCL patient receiving the combination with a platinum regimen) [18,19]. The use of other Bruton's tyrosine kinase inhibitors in this setting has also been described, for example, in a case report involving acalabrutinib [20]. In our case, we also present the possibility of implanting a ventricular catheter reservoir (Ommaya reservoir) for safety reasons and need for repeated lumbar punctures (for intrathecal chemotherapy and treatment response monitoring) [21]. With a complete response in the spine lesion but still detectable MCL cells in the CSF, our patient required additional anti-lymphoma treatment. The use of CAR T-cell therapy for relapsed MCL with CNS involvement was first reported in 2023 by Wang Y. et al. and subsequently by other groups. These studies showed high overall response rates (75–92%) but relatively short PFS at 12 months, with follow-up still limited [12,22–24]. Another treatment option for our patient could be allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). However, given the fact that European Society for Blood and Marrow Transplantation registry data comparing CAR T-cell therapy and allo-HCT showed one-year non-relapse mortality of 3.6 % vs. 21.2 % and

one-year OS of 81.3 % vs. 59.2 %, respectively, even in populations without CNS involvement, CAR T-cell therapy was our preferred choice [25].

As novel agents and combination regimens for systemic MCL relapse are being developed, more data are expected for CNS relapses as well. One important remaining question is whether the incidence of CNS relapse will decrease as more patients receive Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the first-line setting.

References

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol*. 2021;195(2):162–173. doi:10.1111/bjh.17419.
3. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):511–518. doi:10.1200/JCO.2008.16.8435.
4. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410–418. doi:10.1111/bjh.14241.
5. Hermine O, Rule S, Forstpointner R, et al. High-dose cytarabine and autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized Mantle Cell Lymphoma Younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):479–484. doi:10.1200/JCO.22.01780.
6. Cheah CY, George A, Gine E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2119–2123. doi:10.1093/annonc/mdt139.
7. Trab T, Möller MB, Pedersen MO, et al. Secondary central nervous system lymphoma (SCNSL) in mantle cell lymphoma (MCL): characteristics and risk factors in a Danish nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2025;207(4):1366–1376. doi:10.1111/bjh.70082.
8. McLaughlin N, Gao J, Goyal G, et al. Central nervous system involvement by mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(2):371–377. doi:10.1080/10428194.2022.2148211.
9. Conconi A, Franceschetti S, Lobetti-Bodoni C, et al. Risk factors of central nervous system re-

lapse in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(9):1908–1914. doi:10.3109/10428194.2013.767454.

10. Alderuccio JP, Nayak L, Cwynarski K. How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas. *Blood*. 2023;142(21):1771–1783. doi:10.1182/blood.2023020168.

11. Bernard S, Goldwirth L, Amorim S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood*. 2015;126(14):1695–1698. doi:10.1182/blood-2015-05-647834.

12. Ryan CE, Keane C, Khot A, et al. Clinical efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell therapy for mantle cell lymphoma with secondary central nervous system involvement. *Br J Haematol*. 2023;203(5):774–780. doi:10.1111/bjh.19037.

13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.

14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [Accessed 2025 Oct 7]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

15. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

16. Rejeski K, Roddie C, Bachmeier C, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023;142(10):865–877. doi:10.1182/blood.2023020578.

17. Rusconi C, Dreyling M, Zucca E, et al. Ibrutinib improves survival compared with chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous

system relapse. *Blood*. 2022;140(17):1907–1916. doi:10.1182/blood.2022015560.

18. Tucker DL, Naylor G, Kruger A, Hamilton MS, Follows G, Rule SA. Ibrutinib is a safe and effective therapy for systemic mantle cell lymphoma with central nervous system involvement – a multi-centre case series from the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2017;178(2):327–329. doi:10.1111/bjh.14122.

19. Oh TS, Burkart M, Behdad A, Savas H, Karmali R. Ibrutinib plus R-ICE induces remission in blastoid variant mantle cell lymphoma with CNS relapse. *Case Rep Hematol*. 2022;2022:1930546. doi:10.1155/2022/1930546.

20. Barrett A, Lowe J, Carroll A, et al. Complete response of mantle cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis with acalabrutinib: case report. *eJHaem*. 2023;5(1):238–241. doi:10.1002/jha2.830.

21. Peyrl A, Chocholous M, Azizi AA, et al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients. *J Neurooncol*. 2014;120(1):139–145. doi:10.1007/s11060-014-1531-1.

22. Wang Y, Jain MD, Xu ML, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in standard-of-care practice: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2594–2606. doi:10.1200/JCO.22.01797.

23. Ahmed G, Nastoupil LJ, Jain MD, et al. CART-cell therapy in mantle cell lymphoma with secondary CNS involvement: a multicenter experience. *Blood Adv*. 2024;8(13):3528–3531. doi:10.1182/bloodadvances.2023012255.

24. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. *J Clin Oncol*. 2024;42(10):1146–1157. doi:10.1200/JCO.23.02214.

25. Liebers N, Bachmeier C, Bettac L, et al. Brexucabtagene autoleucel versus allogeneic he-

matopoietic cell transplantation in relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2025;6(3):182–190. doi:10.1158/2643-3230.BCD-24-0178.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A.H. – main author of manuscript, attending physician

A.O. – major revisions of the manuscript

R.S. – minor revisions of the manuscript, attending physician

T.P. – minor revisions of the manuscript

All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to authorship and publication of this article.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank Mgr. Pavel Kurfürst for language proofreading of the manuscript and constructive comments.

FUNDING

Supported by IGA_LF_2025_005, MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).

Submitted: October 16, 2025

*Accepted after peer review:
November 25, 2025*

Andrea Hrušková, MD

Department of Hemato-Oncology

Faculty of Medicine and Dentistry

Palacký University Olomouc

and University Hospital Olomouc

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

e-mail: andrea.hruskova@fnol.cz



Jaypirca™
pirtobrutinib

DEJTE LÉČBĚ
NOVOU JISKRU

**NOVÁ INDIKACE
PRO LÉČBU CLL**



Jaypirca je první a jediný schválený reverzibilní inhibitor BTK, který může obnovit odpověď na léčbu inhibicí BTK u dospělých pacientů s R/R CLL nebo R/R MCL po selhání předchozí léčby kovalentním inhibitorem BTK. 1,2,3

Indikace: Přípravek Jaypirca je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk (MCL, mantle cell lymphoma), kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinikázy (BTK) a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL, chronic lymphocytic leukaemia), kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem BTK.¹

Zkrácený souhrn údajů o 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. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 úplného znění Souhrnu údajů o přípravku.

JAYPIRCA 100 mg a 50 mg potahované tablety:

Jaypirca (pirtobrutinib) je protinádorové léčivo, nekovalentní inhibitor Brutonovy tyrozinikázy. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje buď 100 mg nebo 50 mg pirtobrutinibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikace:** v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk nebo s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem Brutonovy tyrozinikázy. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 200 mg jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tableta se má spolknout celá, s jídlem nebo bez jídla. Léčba má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pokud pacient vyvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Pokud se objeví některý z následujících stavů, musí být podávání přípravku Jaypirca přerušeno do doby, než dojde ke snížení 1 nebo k úpravě na výchozí hodnotu: neutropenie stupně 3 s horečkou a/nebo infekcí, neutropenie stupně 4 trvajících 7 dní, trombocytopenie stupně 3 s krvácením, trombocytopenie stupně 4, nehematologická toxicita stupně 3 nebo 4. Asymptomatická lymfocytóza není považována za nežádoucí účinek a pacienti mají pokračovat v užívání přípravku Jaypirca. V klinické studii byly nežádoucí příhody u omezeného počtu pacientů zvládnuty snížením dávky. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (< 18 let). Symptomy předávkování pirtobrutinibem nebyly stanoveny a pro předávkování pirtobrutinibem neexistuje specifická léčba. Při předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U léčených pacientů se vyskytly závažné infekce včetně fatálních případů. U pacientů s vyšším rizikem oportunních infekcí je třeba zvážit profylaktickou antimikrobiální léčbu. V závislosti na stupni infekce a na tom, zda se vyskytuje s neutropenií, může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů se vyskytly krvácivé příhody včetně fatálních případů, v přítomnosti i nepřítomnosti trombocytopenie. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky krvácení. Při současném podávání s přípravkem Jaypirca je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační terapie a zvážit další doplňkové sledování známek krvácení. Použití přípravku Jaypirca s warfarinem či ostatními antagonisty vitamínu K nebylo hodnoceno. V případě krvácivých příhod stupně 3 nebo 4 je třeba přerušit podávání přípravku. V závislosti na typu chirurgického výkonu a riziku krvácení je třeba zvážit poměr přínosu a rizika pozastavení podávání přípravku Jaypirca po dobu 3 až 5 dní před chirurgickým výkonem a po něm. U léčených pacientů se vyskytly cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie, u průběhu léčby je dle klinické indikace třeba sledovat kompletní krevní obraz. V závislosti na stupni cytopenie může být nutné přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byla pozorována fibrilace/flutter síní, zejména u pacientů s fibrilací síní a/nebo s vícečetnými kardiovaskulárními komorbiditami v anamnéze. Je třeba sledovat symptomy fibrilace a flutteru síní a dle klinické indikace vyšetřit elektrokardiogram. Na základě stupně fibrilace/flutteru síní může být zapotřebí přerušit podávání přípravku. U léčených pacientů byly často pozorovány další primární malignity, nejčastěji šlo o nemelanomové kožní nádory. U pacientů je třeba sledovat výskyt kožních nádorů a doporučit jim ochranu před expozicí slunečnímu

záření. Při léčbě přípravkem Jaypirca byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikem vzniku TLS jsou pacienti s vysokou nádorovou zátěží před léčbou. U pacientů má být posouzeno riziko možného vzniku TLS a dle klinické indikace mají být pečlivě sledováni. Přípravek nemají užívat pacienti s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1 mmol sodíku. **Interakce:** Při užívání s inhibitory CYP3A není zapotřebí žádná úprava dávky přípravku Jaypirca, je-li to možné, vyhněte se současnému podávání silných induktorů CYP3A (např. rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice pirtobrutinibu při souběžném podávání s inhibitorem protonové pumpy. Pirtobrutinib může zvýšit plazmatické koncentrace substrátů CYP2C8, substrátů BCRP, substrátů P-gp, substrátů CYP2C19 a substrátů CYP3A. Pokud se nelze vyhnout jeho souběžnému podávání se substráty CYP2C8 (např. repaglinidem, dasabuvirem, selezipagem, rosiglitazonem, pioglitazonem a montelukastem), se substráty BCRP s úzkým terapeutickým indexem (např. s dabigatran-etexilátem a digoxinem), substráty CYP2C19 s úzkým terapeutickým indexem (např. s fenobarbitalem a mefenytinem) a substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. s alfentanilem, midazolamem, takrolimem), je třeba zvážit pečlivé klinické sledování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** O účinku pirtobrutinibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Pirtobrutinib může v případě podávání těhotné ženě vyvolat poškození plodu. Přípravek Jaypirca se nemá používat v těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě po dobu 5 týdnů po poslední dávce přípravku Jaypirca používat spolehlivou metodu antikoncepce. Mužům se doporučuje během léčby a ještě po dobu měsíců po poslední dávce přípravku Jaypirca používat účinnou metodu antikoncepce a nepočít dítě. Kojení má být přerušeno během léčby a jeden týden po poslední dávce přípravku Jaypirca. **Účinky na schopnost řídit obsluhovat stroje:** Jaypirca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly při léčbě přípravkem Jaypirca hlášeny únavy, závratě a astenie, které je třeba zvážit při posuzování schopnosti řídit obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně jsou neutropenie (27,7 %), únava (26,2 %), průjem (23,8 %), anémie (20,7 %), vyrážka (18,4 %) a kontuze (17,8 %). Nejčastějšími těžkými (stupně ≥ 3) nežádoucími účinky jsou: neutropenie (23,9 %), anémie (11,2 %), trombocytopenie (9,7 %) a pneumonie (9,0 %). Závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Jaypirca se vyskytly u 19,4 % pacientů a nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 1 % pacientů) byly pneumonie (8,0 %), neutropenie (3,2 %), anémie (2,6 %), fibrilace/flutter síní (1,3 %) a infekce močových cest (1,0 %). Fatální nežádoucí účinky byly pozorovány u 0,4 % pacientů (2 pacienti) v důsledku pneumonie, u 0,3 % pacientů (2 pacienti) v důsledku hemoragie a u 0,1 % (1 pacient) v důsledku infekce močových cest. **Balení, výdej a hrazení:** balení po 28, 30 nebo 84 potahovaných tabletách 50 mg nebo balení po 28, 30, 56, 60, 84 nebo 168 potahovaných tabletách 100 mg (blistry z PCTFE/ PVC zatavené hliníkovou fólií). Na trhu dostupné balení po 28 tabletách 100 mg. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu: EU/1/23/1738/001-009; 28.3.2025

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

BTK=Brutonova tyrozinikáza; R/R MCL = relabující nebo refrakterní lymfom z pláštových buněk; R/R CLL = relabující nebo refrakterní chronická lymfocytární leukémie.

Reference: 1. Jaypirca (pirtobrutinib). Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland B.V. 2. Mato AR, Shah NN, Jurcák W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901 3. Sharma JP, Munir T, Grosicki S et al. *Blood* 2024; 144 (Suppl 1): 886 <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198147>.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Lilly A MEDICINE COMPANY

Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025

Guidelines for the management of adverse events following CD19 CAR-T cell therapy in adult patients with lymphomas and acute lymphoblastic leukaemia – consensus of expert panel from certified centres in Czechia and Slovakia for 2025

Folber F.^{1,2}, Benkő F.¹, Čemusová B.³, Vydra J.³, Polgárová K.⁴, Trněný M.^{4,5}, Višek B.⁶, Horáček J. M.⁶, Šrámek J.⁷, Jindra P.⁷, Mihályová J.⁸, Kaščák M.⁸, Rusiňáková Z.⁹, Vranovský A.⁹, Čerňan M.¹⁰, Sztokowski T.¹⁰, Řivnáčová V.¹¹, Móciková H.¹¹, Sýkora J.¹², Guman T.¹², Belada D.^{5,6}, Doubek M.^{1,13}, Drgoňa I.^{9,14}, Lesný P.^{2,5}

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

² Česká společnost pro genovou a buněčnou terapii ČLS JEP (ČSGBT)

³ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴ I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Kooperativní lymfomová skupina (KLS)

⁶ IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

⁷ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁸ Klinika hematoonkologie, LF OU a FN Ostrava

⁹ Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav a LF Univerzity Komenského, Bratislava, Slovensko

¹⁰ Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

¹¹ Hematologická klinika, 3. LF UK a FN KV Praha

¹² Klinika hematologie a onkohematologie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovensko

¹³ Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

¹⁴ Lymfomová skupina Slovenska (LySk)

SOUHRN: Autologní T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) jsou nyní již běžnou součástí léčby hematologických malignit, zejména vybraných nonhodgkinských B-lymfomů a akutní B lymfoblastické leukémie. Panel expertů ze všech českých a slovenských certifikovaných center připravil tato doporučení pro klasifikaci, profylaxi a léčbu obvyklých komplikací u dospělých pacientů – syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu neurotoxicity a hematologické toxicity, infekčních komplikací i dalších méně častých, ale typických nežádoucích účinků. Doporučené postupy jsou uzpůsobené lokálním poměrům, možnostem a zvyklostem. V závěru jsou shrnuty ve stručných tabulkách, vhodných pro každodenní praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA: CAR-T lymfocyty – lymfomy – akutní lymfoblastická leukémie – nežádoucí účinky – doporučený postup

SUMMARY: Autologous chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T cells) have become a standard of care for hematological malignancies, particularly non-Hodgkin B-cell lymphomas and acute B-lymphoblastic leukemia. An expert panel from all certified centres in Czechia and Slovakia presents these guidelines for the grading, prophylaxis and treatment of common adverse events in adult patients. These include cytokine release syndrome, neurotoxicity syndrome, haematological toxicity, infections, and other less frequent but specific toxicities. These guidelines are adapted to the local state-of-the-art and are supplemented with concise summary tables designed for use in daily clinical practice.

KEY WORDS: CAR-T cells – lymphoma – acute lymphoblastic leukaemia – adverse events – guideline

ÚVOD

Autologní T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) se staly již běžnou součástí moderní léčby některých hematologických malignit [1,2]. Vzhledem ke specifickému spektru nežádoucích účinků jsme se rozhodli publikovat tato konsenzuální česko-slovenská doporučení pro jejich prevenci, diagnostiku a léčbu.

Níže uvedená doporučení se týkají přípravků axikabtagen ciloleucel (axi-cel), brexukabtagen autoleucel (brexu-cel) a tisagenlecleucel (tisa-cel) ve všech registrovaných indikacích u dospělých pacientů. Pravděpodobně je bude možné aplikovat i u přípravku lisokabtagen maraleucel (liso-cel), přestože naše zkušenosti s ním jsou zatím omezené. Ohledně preparátů pro mnohočetný myelom (idekabtagen vikleucel, ciltakabtagen autoleucel) zatím žádná doporučení nedáváme a doporučujeme respektovat publikované mezinárodní postupy [3].

Jednotlivá níže uvedená doporučení jsou doplněna o sílu a úroveň důkazů, byť většina z nich se opírá pouze o konsenzus expertů.

Třída doporučení:

- I: jednoznačně doporučeno; v textu uvedeno slovy „je doporučeno“ nebo „doporučujeme“
- IIa: nejednoznačné doporučení, ale spíše ano; v textu „mělo by se zvážít“ nebo „je vhodné zvážít“
- IIb: nejednoznačné názory nebo důkazy; v textu „může se zvážít“ nebo „je možno zvážít“
- III: jednoznačně nedoporučeno, nebo dokonce škodlivé; v textu „není doporučeno“ nebo „nedoporučujeme“

Úroveň důkazů:

- A: více randomizovaných studií nebo metaanalýz
- B: jedna randomizovaná nebo velké nerandomizované studie
- C: konsenzus expertů, malé studie, retrospektivní studie, registrová data

OBECNĚ

Doporučujeme vycházet z mezinárodních doporučených postupů [4,5]. (I/C)

Je vhodné zvážít uzpůsobení těchto doporučení lokální situaci. (IIa/C)

Je možno zvážít doporučení příslušných odborných společností [1,2]. (IIb/C)

Indikaci pacienta k léčbě CAR-T je vhodné zvážít s ohledem na očekávanou toxicitu. (IIa/C)

Nedoporučujeme rozhodovat o výběru preparátu pouze podle předpokládaného profilu toxicity. (III/C)

Doporučujeme vypracovat přehledná lokální doporučení pro nejčastější situace. (I/C)

Je vhodné zvážít zajištění specialisty k telefonické konzultaci nežádoucích účinků mimo běžnou pracovní dobu. (IIa/C)

Doporučujeme připravit lokální postupy pro indikaci monitorace vitálních funkcí či přesunu na jednotku intenzivní péče (JIP) nebo anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO). (I/C)

SYNDROM Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle Americké společnosti pro transplantace a buněčnou terapii (ASTCT) 2019 [3]. (I/C)

Doporučujeme sledovat projevy CRS minimálně 4× denně. (I/C)

U rizikových pacientů je možno zvážít profylaxi CRS pomocí dexametazonu (10 mg à 24 h den 0–2). (IIb/C)

Pokud bude dostatek literárních údajů, je možno zvážít profylaxi CRS pomocí siltuximabu. (IIb/C)

K profylaxi CRS nedoporučujeme používat tocilizumab. (III/C)

Podporu katecholaminy doporučujeme zahájit při nedostatečném efektu 1000 ml intravenózní hydratace. (I/C)

Dávkování katecholaminů doporučujeme titrovat k udržení středního arteriálního tlaku (MAP) \geq 65 mm Hg. (I/C)

Nedoporučujeme intenzivní hydrataci (> 1 000 ml) bez použití katecholaminů. (III/C)

Nedoporučujeme řídit léčbu CRS podle hladiny interleukinu 6 (IL-6). (III/C)

Spolu se zahájením tocilizumabu a dexametazonu doporučujeme podávat empirickou antibiotickou (ATB) léčbu. (I/C)

V dávkování tocilizumabu doporučujeme řídit se podle souhrnu údajů o přípravku (SPC, 8 mg/kg, max. 800 mg), s vhodným zaokrouhlením nahoru podle aktuálně dostupných přípravků. (I/C)

Doporučujeme mít k okamžité dispozici 4 dávky tocilizumabu pro každého pacienta. (I/C)

Je vhodné zvážít zajištění dostatečného počtu dávek relevantní léčby pro 2. linii. (IIa/C)

Při zhoršení toxicity doporučujeme zařazení dle příslušného stupně, s přihlédnutím k odstupu od poslední dávky tocilizumabu. (I/C)

CRS stupně 1

Při dobře tolerovaných febriliích je vhodné zvážít podávání pouze symptomatické léčby. (IIa/C)

Při špatně tolerovaných febriliích trvajících 24 a více hodin je vhodné zvážít podání jedné dávky tocilizumabu a jedné dávky dexametazonu (10 mg). (IIa/C)

Nedoporučujeme podávat tocilizumab pouze na základě délky trvání febrilií. (III/C)

Nedoporučujeme podávat více než jednu dávku tocilizumabu. (III/C)

CRS stupně 2 a 3

Doporučujeme ihned podat jednu dávku tocilizumabu a zahájit dexametazon v dávce 10 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme podat druhou dávku tocilizumabu. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme navýšit dávku anakinra (pokud je zavedena) na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání stupně 3 po dobu 12 h doporučujeme navýšit dávku dexametazonu na 20 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání stupně 2 po dobu 12 h je možno zvážít navýšení dávky dexametazonu na 20 mg à 6 h. (IIb/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážít zahájení anakinra v dávce 100 mg à 6 h. (IIa/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážít navýšení dávky dexametazonu na 20 mg à 6 h. (IIa/C)

Při trvání 24 h je možno zvážít podání třetí dávky tocilizumabu. (IIb/C)

Nedoporučujeme podávat více než tři dávky tocilizumabu. (III/C)

Po poklesu na stupeň 1 doporučujeme vysadit dexametazon za 48 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 je vhodné zvážit detrakci dexametazonu (stejná dávka à 12 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0 je vhodné zvážit rychlé vysazení dexametazonu (za 24 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0 je možno zvážit snížení anakinra na 100 mg à 24 h. (IIb/C)

CRS stupně 4

Doporučujeme ihned podat jednu dávku tocilizumabu a zahájit dexametazon v dávce 20 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme ihned zahájit nebo navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme podat druhou dávku tocilizumabu. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme zahájit metylprednisolon v dávce 500 mg à 12 h. (I/C)

Při nedostatečném efektu dvou dávek tocilizumabu je vhodné zvážit zahájení léčby CRS druhé linie. (IIa/C)

Při trvání 24 h doporučujeme podat třetí dávku tocilizumabu. (I/C)

Při nedostatečném efektu tří dávek tocilizumabu doporučujeme zahájit léčbu CRS druhé linie. (I/C)

Je možno zvážit nepodání čtvrté dávky tocilizumabu. (IIb/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme detrakci dexametazonu (20 mg à 6 h ponechat 3 dny, dále 10 mg à 6 h na 3 dny, poté 10 mg à 12 h na 2 dny) nebo metylprednisolonu (500 mg à 12 h ponechat 3 dny, dále 250–125–60 mg à 12 h snižovat každé 2 dny). (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Druhá linie léčby CRS [6]

Doporučujeme podávat anakinra v dávce 100–200 mg à 6 h. (I/C)

Je vhodné zvážit podání siltuximabu v dávce 11 mg/kg, pokud je k dispozici. (IIa/C)

Je možno zvážit podání ruxolitinu, dasatinibu, cyklofosfamidu nebo anti-T lymfocytárního globulinu (ATG). (IIb/C)

Recidiva CRS

Doporučujeme zaléčit recidivu stejně jako první epizodu. (I/C)

Doporučujeme vyloučit jiné možné příčiny stavu. (I/C)

Je vhodné zvážit nepřekročení celkově více než čtyř dávek tocilizumabu. (IIa/C)

Lokální CRS

Doporučujeme podat jednu dávku dexametazonu (10 mg). (I/C)

CRS SPOJENÝ SE SYNDROMEM AKTIVOVANÝCH MAKROFÁGŮ (CRS/MAS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle EBMT/JACIE/EHA 2022 [5]. (I/C)

V diferenciální diagnostice je vhodné zvážit jako nejpřínosnější faktor přítomnost refrakterní cytopenie, hypofibrinogenemie a dynamiku ferritinu. (IIa/C)

V první linii doporučujeme podávat dexametazon (10–20 mg à 6 h) a anakinra (100 mg à 6 h). (I/C)

Ve druhé linii doporučujeme podávat metylprednisolon (500 mg à 12 h) a anakinra (200 mg à 6 h). (I/C)

Ve třetí linii je vhodné zvážit podání etoposidu (75 mg/m² den 1 + 4 ± 7). (IIa/C)

Při neurologické symptomatologii je možno zvážit intratekální aplikaci cytosinarabinosidu (AraC, 40 mg), metotrexátu (MTX, 10–15 mg) a dexametazonu (4 mg). (IIb/C)

SYNDROM PODOBNÝ HEMOFAGOCYTÁRNÍ LYMFHISTIOCYTÓZE (IEC-HS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle IEC-HS 2023 [7]. (I/C)

V diferenciální diagnostice je vhodné zvážit jako nejpřínosnější faktor přítom-

nost refrakterní cytopenie, hypofibrinogenemie a dynamiku ferritinu. (IIa/C)

V první linii doporučujeme podávat anakinra (100 mg à 6 h). (I/C)

V první linii je vhodné zvážit podání anakinra (100 mg à 6 h) a dexametazonu (10 mg à 6 h). (IIa/C)

Změnu na druhou linii léčby je vhodné zvážit při nedostatečné odpovědi na léčbu první linie trvajících 1 týden nebo při progresi stavu. (IIa/C)

Ve druhé linii doporučujeme podávat anakinra (100 mg à 6 h) a dexametazon (10 mg à 6 h). (I/C)

Ve druhé linii je vhodné zvážit podání anakinra (100 mg à 6 h), dexametazonu (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (10 mg à 12 h). (IIa/C)

Ve druhé linii je možno zvážit podání anakinra (100 mg à 6 h), dexametazonu (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (20 mg à 12 h). (IIb/C)

Změnu na třetí linii léčby je vhodné zvážit při nedostatečné odpovědi na léčbu druhé linie trvajících 4 týdny nebo při progresi stavu. (IIa/C)

Ve třetí linii doporučujeme podávat anakinra (200 mg à 6 h), dexametazon (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (10–20 mg à 12 h). (I/C)

Ve třetí linii je možno zvážit podání etoposidu (50–100 mg/m² à 1 týden). (IIb/C)

V případě závažných stavů ohrožujících život je možno zvážit podání emapalumu (pokud je k dispozici), obzvláště při prokázaném zvýšení interferonu gama (IFN γ). (IIb/C)

SYNDROM NEUROTOXICITY (ICANS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle ASTCT 2019 [4]. (I/C)

Doporučujeme sledovat projevy ICANS minimálně 2× denně. (I/C)

Je vhodné zvážit i sledování jiných projevů encefalopatie. (IIa/C)

V případě CAR-T produktů se zvýšeným rizikem ICANS (axi-cel, brexu-cel) doporučujeme profylaxi ICANS pomocí anakinra (100 mg à 24 h ode dne 0). Doporučená délka profylaxe je alespoň

10 dní (bez výskytu toxicity) nebo déle (do úplného odeznění CRS/ICANS) [8]. (I/C)

K profylaxi epileptických projevů je možno zvážít levetiracetam (750 mg à 12 h) ode dne 0 (předtím postupně navyšovat à 2 dny) do dne 30 (poté postupně vysazovat à 2 dny). (IIb/C)

K profylaxi ICANS nedoporučujeme používat dexametazon, tocilizumab nebo siltuximab. (III/C)

Je možno zvážít provedení odhadu rizika vzniku ICANS podle hladiny IL-6 a expanze CAR-T. (IIb/C)

K vyloučení epileptické aktivity u ICANS stupně 2 a více doporučujeme provést elektroencefalogram (EEG). (I/C)

U ICANS stupně 2 a více doporučujeme úpravu dávky levetiracetamu podle hladiny. (I/C)

K vyloučení krvácení doporučujeme provést výpočetní tomografii (CT) mozku. (I/C)

Nedoporučujeme rutinní provádění magnetické rezonance (MR) mozku a lumbální punkce (LP) u všech pacientů s ICANS. (III/C)

Doporučujeme mít k okamžité dispozici základní antiepileptikum (diazepam). (I/C)

Je vhodné zvážít dostupnost dostatečného počtu dávek zvažované léčby druhé linie. (IIa/C)

Při zhoršení toxicity doporučujeme zařazení dle příslušného stupně. (I/C)

V rámci podpůrných opatření doporučujeme korekci iontových dysbalancí (I/C) a zvážení substituce thiaminu. (IIa/C)

ICANS stupně 1

Je vhodné zvážít podání dvou dávek dexametazonu (10 mg à 12 h). (IIa/C)

Je vhodné zvážít častější sledování projevů ICANS. (IIa/C)

Při trvání 24 h doporučujeme navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce, minimálně do dne 10 nebo do propuštění. (I/C)

ICANS stupně 2 a 3

Doporučujeme ihned zahájit dexametazon v dávce 10 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme ihned navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 48 h je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme vysadit dexametazon za 48 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 je vhodné zvážít detrakci dexametazonu (stejná dávka à 12 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce, minimálně do dne 14 nebo propuštění. (I/C)

ICANS stupně 4

Doporučujeme ihned zahájit metylprednisolon v dávce 500 mg à 12 h. (I/C)

Doporučujeme ihned navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme provést CT mozku k vyloučení krvácení nebo otoku. (I/C)

Doporučujeme intenzivní péči, monitoraci a prevenci aspirace. (I/C)

Je vhodné zvážít intubaci a umělou plicní ventilaci u pacientů s prohlubující se poruchou vědomí nereagující na terapii. (IIa/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

Při trvání 48 h je vhodné zvážít zahájení léčby ICANS druhé linie. (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme detrakci metylprednisolonu (500 mg à 12 h ponechat 3 dny, dále 250–125–60 mg à 12 h snižovat každé 2 dny). (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Druhá linie léčby ICANS [6,9]

Doporučujeme podávat anakinra v dávce 200 mg à 6 h. (I/C)

Je vhodné zvážít podávání siltuximabu, pokud je k dispozici. (IIa/C)

Dále je možno zvážít podání ruxolitinibu, dasatinibu, cyklofosfamidu, etoposidu nebo ATG. (IIb/C)

Je možno zvážít intratekální aplikaci AraC (40–100 mg), MTX (12–15 mg) a dexametazonu (4 mg). (IIb/C)

Nedoporučujeme používat tocilizumab k léčbě ICANS. (III/C)

Recidiva ICANS

Doporučujeme zaléčit recidivu stejně jako první epizodu. (I/C)

Je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

HEMATOLOGICKÁ TOXICITA (ICAH T)

Doporučujeme používat klasifikaci dle ICAHT 2023 [10]. (I/C)

Doporučujeme provést odhad rizika podle skóre CAR-HEMATOTOX nebo ALL-HEMATOTOX [10,11]. (I/C)

Časná ICAHT

U skóre 2 a více (4 a více u ALL) doporučujeme podávat granulocytární růstový faktor (G-CSF) v dávce 5 µg/kg/den při absolutním počtu neutrofilů (ANC) < 1,0×10⁹/l. (I/C)

U skóre 0–1 je vhodné zvážít podávání G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (IIa/C)

Při prokázané infekci doporučujeme podávat G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Nedoporučujeme odkládat podání G-CSF do odeznění CRS nebo ICANS. (III/C)

Nedoporučujeme podávat G-CSF při rozvinutém CRS/MAS nebo IEC-HS. (III/C)

Nedoporučujeme odkládat propuštění pouze z důvodu neutropenie. (III/C)

Pozdní ICAHT

U všech pacientů doporučujeme podávat G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Je vhodné zvážít intermitentní podávání G-CSF dle vývoje ANC. (IIa/C)

Je možno zvážít podávání dlouhodobě působících G-CSF. (IIb/C)

Při nedostatečném efektu G-CSF doporučujeme provést vyšetření kostní dřeně (KD). (I/C)

Tab. 1. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby CRS. Upraveno podle [4–6,8].

CRS	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
febrilie	ano	ano	ano	ano
hypotenze	ne	hydratace	noradrenalin	kombinace
hypoxie	ne	O ₂ brýle	maska, HFNO	NIV, UPV
profylaxe				
anakinra ⁷	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h
iniciální léčba				
	individuálně	ihned	ihned	ihned
tocilizumab	1x ⁷	1x	1x	1x
kortikoidy	dexa 1x 10 mg ⁷	dexa 10 mg à 6 h	dexa 10 mg à 6 h	dexa 20 mg à 6 h
anakinra	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny
monitorace*	ne	oddělení	JIP	ARO
trvání 12 h				
tocilizumab	ne	1x	1x	1x
kortikoidy	ne	dexa 20 mg à 6 h ⁷	dexa 20 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
trvání 24 h				
tocilizumab	ne	1x ⁷	1x	1x
kortikoidy	ne	dexa 20 mg à 6 h	dexa 20 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
zlepšení				
kortikoidy ex	–	za 24 h	za 48–72 h	za 3–6 d
anakinra	beze změny	100 mg à 24 h ⁷	beze změny	beze změny

* možnost lokální úpravy; ⁷ možnost ke zvážení

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; d – den; dexa – dexametazon; h – hodina; HFNO – vysokoprůtoková oxygenoterapie; JIP – jednotka intenzivní péče; NIV – neinvazivní ventilace; SoMe – metylprednisolon; UPV – umělá plicní ventilace

Při každé kontrole doporučujeme vyšetřit cytomegalovirus (CMV) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), avšak ne častěji než 1x týdně. (I/C)

Je vhodné zvážit vyloučení dalších možných příčin stavu (např. IEC-HS, infekce, medikace, deficit vitaminů). (IIa/C)

Další linie léčby ICAHT

Při přetrvávání ANC < 0,5×10⁹/l v měsíci +3 doporučujeme po vyloučení jiných příčin podat podporu autologních periferních krevetvorných kmenových buněk (autoPBSC), pokud je k dispozici. (I/C)

Při přetrvávání hladiny trombocytů (plt) < 20×10⁹/l v měsíci +1 doporučujeme po vyloučení jiných příčin zahájit

eltrombopag (iniciální dávka 50 mg/den, maximální 150 mg/den). (I/C)

Při přetrvávání ANC < 0,5×10⁹/l v měsíci +3 je vhodné po vyloučení jiných příčin zvážit podání eltrombopagu (iniciální dávka 50 mg/den, maximální 150 mg/den). (IIa/C)

Při refrakterní cytopenii je vhodné po vyloučení jiných příčin zvážit podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v imunosupresivní dávce (2 g/kg rozděleně ve 2–5 denních dávkách). (IIa/C)

Při dlouhodobé refrakterní cytopenii je možno zvážit provedení alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk (HSCT). (IIb/C)

INFEKCE

Doporučujeme používat doporučení ICAHT 2023 [10]. (I/C)

Doporučujeme provést odhad rizika podle skóre CAR-HEMATOTOX nebo ALL-HEMATOTOX [10,11]. (I/C)

Doporučujeme uzpůsobit profylaxi a léčbu epidemiologické situaci a lokálním zvyklostem. (I/C)

Profylaxe

U všech pacientů doporučujeme podávat profylaxi pneumocystové pneumonie minimálně 12 měsíců, případně déle až do vzestupu CD4+ T-lymfocytů nad 200/μl. (I/C)

U všech pacientů doporučujeme podávat aciklovir (800 mg à 12 h) nebo valaciklovir (500 mg à 12 h) minimálně 12 měsíců, případně déle až do vzestupu CD4+ T-lymfocytů nad 200/μl. (I/C)

U skóre 2 a více doporučujeme podávat posakonazol při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Tab. 2. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby ICANS. Upraveno podle [4–6,8,9].

ICANS	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
ICE	7–9	3–6	0–2	nelze
vědomí	plné	somnolence	sopor	koma
křeče	ne	ne	1×	opakovaně
otok mozku	ne	ne	lokální	difuzní
paréza	ne	ne	ne	ano
profylaxe				
anakinra	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h
iniciální léčba				
	ihned	ihned	ihned	ihned
tocilizumab	ne	ne	ne	ne
kortikoidy	2× dexa 10 mg ²	dexa 10 mg à 6 h	dexa 10 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
monitorace*	ne	oddělení	JIP	ARO
trvání 24 h				
tocilizumab	ne	ne	ne	ne
kortikoidy	ne	dexa 10 mg à 6 h	dexa 10 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
zlepšení				
kortikoidy ex		za 48 h	za 48–72 h	za 3–6 d
anakinra	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny

*možnost lokální úpravy; ² možnost ke zvážení

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; d – den; dexa – dexametazon; h – hodina; ICANS – syndrom neurotoxicity; ICE – skóre encefalopatie; JIP – jednotka intenzivní péče; SoMe – metylprednisolon

U imunokompromitovaných nemocných (např. po předchozí alogenní transplantaci, při protrahované kortikoterapii) je vhodné zvážit podávání posakonazolu nebo vorikonazolu při ANC < 1,0×10⁹/l. (IIa/C)

U nerizikových nemocných je vhodné zvážit podávání flukonazolu (200 mg à 12 h) při ANC < 1,0×10⁹/l nebo při kortikoterapii. (IIa/C)

U skóre 2 a více je možno zvážit použití ATB profylaxe při ANC < 0,5×10⁹/l. (IIb/C)

U skóre 0–1 nedoporučujeme používat ATB profylaxi. (III/C)

V období respiračních viróz doporučujeme substituci normálních imunoglobulinů třídy G (IgG) při hladině IgG < 4 g/l. (I/C)

Při recidivujících infekcích doporučujeme substituci IgG při hladině IgG < 4 g/l. (I/C)

U pacientů bez anamnézy recidivujících infekcí je vhodné zvážit sub-

stituci IgG při hladině IgG < 3 g/l. (IIa/C)

Při každé ambulantní kontrole doporučujeme vyšetřit CMV pomocí PCR (ne častěji než 1× týdně). (I/C)

Při každé ambulantní kontrole je možno zvážit vyšetření viru Epstein-Barrové (EBV) pomocí PCR (ne častěji než 1× týdně). (IIb/C)

Léčba

Doporučujeme respektovat lokální doporučení pro léčbu infekcí a febrilní neutropenie. (I/C)

Spolu se zahájením tocilizumabu a dexametazonu doporučujeme podávat empirickou ATB léčbu. (I/C)

Při aktuálně probíhající infekci doporučujeme substituci IgG při hladině IgG < 5 g/l. (I/C)

Reaktivaci CMV doporučujeme léčit podle stejného postupu jako po alogenní HSCT. (I/C)

Vakcinace

Doporučujeme používat mezinárodní doporučení pro vakcinaci po CAR-T [12]. (I/C)

Je vhodné zvážit uzpůsobení lokálním doporučením a praxi. (IIa/C)

U všech pacientů doporučujeme vakcinaci proti chřipce a koronaviru (SARS-CoV-2) před sezónou respiračních viróz. (I/C)

Zahájení vakcinace je vhodné zvážit v měsíci +6 a minimálně 2 měsíce po poslední substituci IgG. (IIa/C)

Nedoporučujeme podávat živé a atenuované vakcíny minimálně 1 rok po CAR-T. (III/C)

JINÉ

Cévní vstupy

Doporučujeme zavést minimálně dvoucestný centrální žilní vstup ještě před podáním CAR-T. (I/C)

V případě dlouhodobě zavedeného žilního vstupu je vhodné zvá-

žit jeho výměnu před podáním CAR-T. (IIa/C)

Před propuštěním je vhodné zvážit další potřebu žilního vstupu. (IIa/C)

Tromboembolická nemoc (TEN)

U všech pacientů během hospitalizace doporučujeme profylaxi TEN. (I/C)

Při trombocytopenii doporučujeme úpravu dávky profylaxe TEN. (I/C)

Transfuze

Doporučujeme podávat ozářené transfuzní přípravky 2 týdny před podáním CAR-T a minimálně 3 měsíce poté. (I/C)

Kardiologie

Doporučujeme používat doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2022 [13]. (I/C)

U všech pacientů doporučujeme vyšetřit elektrokardiogram (EKG), troponin T (TnT) a N-terminální fragment prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním doporučujeme echokardiografické vyšetření před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U všech pacientů je vhodné zvážit provedení echokardiografického vyšetření před zahájením lymfodeplece. (IIa/C)

Při výskytu CRS stupně 2 a více doporučujeme echokardiografické vyšetření a odběr TnT a NT-proBNP. (I/C)

Pneumologie [14]

U všech pacientů doporučujeme vyšetření saturace periferní krve kyslíkem (SpO₂) na vzduchu před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s pleurálním výpotkem doporučujeme provedení rentgenu (RTG) plic před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s plicním onemocněním je vhodné zvážit provedení spirometrie s difuzí před zahájením lymfodeplece. (IIa/C)

Nutrice

Doporučujeme provádět nutriční screening dle lokálních zvyklostí. (I/C)

Tab. 3. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby ICAHT. Upraveno podle [10].

ICAHT CAR/ALL- HEMATOTOX	časná (den 0–30)		pozdní (po dni 30)	
	NHL: 0–1 ALL: 0–3	NHL: 2 a více ALL: 4 a více	NHL: 0–1 ALL: 0–3	NHL: 2 a více ALL: 4 a více
profylaxe (ANC ≥ 1,0)				
G-CSF	ne	ne	ne	ne
ATB profylaxe*	ne	ne	ne	ne
ATM profylaxe	ne	ne	ne	ne
léčba (ANC < 1,0)				
G-CSF	ano [?]	ano	ano	ano
ATB profylaxe*	ne	ano	ne	ne
ATM profylaxe*	flukonazol [?]	posakonazol	flukonazol [?]	posakonazol

* možnost lokální úpravy; [?] možnost ke zvážení
 ALL – akutní lymfoblastická leukémie; ANC – absolutní počet neutrofilů v periferní krvi; ATB – antibiotika; ATM – antimykotika; CAR-HEMATOTOX – skóre hematologické toxicity; G-CSF – granulocytární růstový faktor; ICAHT – hematologická toxicita; NHL – nehodgkinské lymfomy

Při deficitu vitamínu D je vhodné zvážit jeho substituci. (IIa/C)

ZÁVĚR

Tyto doporučené postupy pro klasifikaci, profylaxi a léčbu obvyklých a typických komplikací CAR-T terapie byly vypracovány na základě konsenzu expertů ze všech certifikovaných českých a slovenských center podle současných nejlepších znalostí, dosavadních zkušeností a lokálních možností. V běžné praxi lze použít také stručné přehledné shrnutí v tabulkách 1–3.

Literatura

- Pytlík R, Folber F. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocytů u pacientů s nehodgkinskými lymfomy. In: Belada D, Trněný M (eds): Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina, 2025.
- Folber F, Pytlík R, Polgárová K, et al. Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T). In: Doubek M (ed): Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii. Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2023.
- Lin Y, Qiu L, Usmani S, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International myeloma working group Immunotherapy committee. *Lancet Oncol.* 2024;25(8):e374–e387.

4. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–638.

5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the Joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European haematology association (EHA). *Ann Oncol.* 2022;33(3):259–275.

6. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023;141(20):2430–2442.

7. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1–438.e16.

8. Park JH, Nath K, Devlin SM, et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med.* 2023;29(7):1710–1717.

9. Santomaso BD, Gust J, Perna F. How I treat unique and difficult-to-manage cases of CAR T-cell therapy-associated neurotoxicity. *Blood.* 2023;141(20):2443–2451.

10. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023;142(10):865–877.

11. Nair MS, Silbert SK, Rejeski K, et al. Development of ALL-HEMATOTOX: predicting post-CAR T-cell hematotoxicity in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2025;145(11):1136–1148.

12. Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. *Transpl Infect Dis.* 2023;25(Suppl 1): e14109.

13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the International cardio-oncology society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41): 4229–4361.

14. Gutierrez C, Neilan T, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023;141(20):2452–2459.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

FF, BČ, KP, BV, JŠ, JM, ZR, MČ, VŘ, JS – příprava rukopisu

FB, JV, MT, JMH, PJ, MK, AV, TS, HM, TG – revize textu

DB, MD, LD, PL – závěrečná kontrola rukopisu

Při přípravě rukopisu nebyla použita umělá inteligence.

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

FF, FB, BČ, KP, JŠ, JM a ZR obdrželi v souvislosti s tématem tohoto článku odměnu za přednáškovou činnost a cestovní grant od společnosti Kite Gilead. BV, MČ, VŘ a JS obdrželi v souvislosti se vznikem těchto doporučení cestovní grant od

společnosti Kite Gilead. Ostatní autoři prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nemají žádný relevantní konflikt zájmů.

Do redakce doručeno dne: 10. 10. 2025.

Přijato dne: 15. 10. 2025.

MUDr. František Folber, Ph.D.

Interní hematologická

a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: folber.frantisek@fnbrno.cz

PREVYMIS® v managementu CMV: profylaxe letermovirem od dne 200 po allo-HSCT*

SmPC PREVYMIS®, terapeutické indikace: přípravek Prevymis® je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 15 kg (Prevymis® 240 mg potahované tablety), respektive nejméně 5 kg (Prevymis® 240 mg koncentrát pro infuzní roztok), kteří jsou CMV séropozitivní příjemci [R+] podstupující alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

*U některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV může být příhodná dlouhodobá profylaxe letermovirem trvajících déle než 100 dní po HSCT (viz bod 5.1 SmPC Prevymis®).



Zkrácená informace o léčivém přípravku Prevymis 240 mg potahované tablety, Prevymis 240 mg koncentrát pro infuzní roztok • Složení: Jedna potahovaná tbl. obsahuje 240 mg letermoviru. Koncentrát pro inf. roztok 240 mg obsahuje v jedné injekční lahvičce 240 mg letermoviru (12 ml v injekční lahvičce). Pomocné látky se známým účinkem: Jedna 240 mg potahovaná tbl. obsahuje 4 mg laktózy (ve formě monohydrátu). Koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 28 mg (1,0 mmol) sodku na jednu 240 mg injekční lahvičku. **Indikace:** PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 15 kg (resp. nejméně 5 kg – PREVYMIS 240 mg koncentrát pro infuzní roztok), kt. jsou CMV séropozitivní příjemci [R+] podstupující HSCT. PREVYMIS je indikován k profylaxi rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří jsou CMV séronegativní příjemci transplantované ledviny od CMV séropozitivního dárce [D+/R-]. **Dávkování a způsob podání:** HSCT: letermovir se má nasadit po provedení HSCT, lze ho nasadit v den transplantace, a ne později než 28. den po HSCT. Letermovir lze nasadit před příchodem štěpu nebo po něm. Profylaxe letermovirem má pokračovat 100 dní po HSCT. U některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV může být příhodná dlouhodobá profylaxe déle než 100 dní po HSCT (5.1 SmPC). Bezpečnost a účinnost podávání letermoviru po dobu více než 200 dní nebyly studovány v klinických hodnoceních. **Dospělí a pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:** Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 240 mg jednou denně (4,5 a 5,2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 240 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 480 mg jednou denně. Jestliže se dávkování cyklosporinu dočasně vysadí kvůli vysokým hladinám cyklosporinu, není nutná úprava dávky letermoviru. **Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 15 kg až méně než 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:** Doporučená dávka letermoviru je 240 mg jednou denně, kterou lze podávat jako jednu 240 mg tabletu (5,2 SmPC). **Úprava dávky u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 15 kg až méně než 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:** Pokud se perorální letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 120 mg jednou denně (4,5 a 5,2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 120 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 240 mg jednou denně. Jestliže se dávkování cyklosporinu dočasně vysadí kvůli vysokým hladinám cyklosporinu, není nutná úprava dávky letermoviru. **Transplantace ledviny:** Léčba letermovirem se má zahájit v den transplantace a pokračovat 7 dní po transplantaci ledviny, přičemž má trvat 200 dní po transplantaci. **Dospělí a pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří jsou příjemci transplantované ledviny:** Doporučená dávka letermoviru je 480 mg jednou denně, kterou lze podávat buď jako jednu 480 mg tabletu, nebo jako dvě 240 mg tablety. **Úprava dávky u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří jsou příjemci transplantované ledviny:** Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 240 mg jednou denně (4,5 a 5,2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 240 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 480 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SmPC. Současné podávání s pimozidem, s námelovými alkaloidy, s třeazkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem. Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno. (4,4 a 4,5 SmPC). **Lékové interakce:** PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivě monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (4,5 SmPC). Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru, se obecně doporučuje častější monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu a sirdalumu (viz bod 4.5). Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plasmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (4,5 SmPC). Proto se v případě workonozolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM). Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout. Inhibitory OATP1B1 nebo 3: Současné podávání letermoviru s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka letermoviru je 240 mg jednou denně u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 30 kg. Pokud se perorální letermovir podává současně s cyklosporinem pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností méně než 30 kg, dávka má být snížena (4,2 a 5,2 SmPC). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost. Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klaritromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir). Fertilita, těhotenství a kojení: Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (5,3 SmPC). Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (5,3 SmPC). Riziko pro novorozence/kojenče nažle vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS. **Nežádoucí účinky:** HSCT: V hodnocení P001 dostávalo 565 dospělých příjemců HSCT po dobu 14 týdnů po transplantaci letermovir nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci bylo sledováno z hlediska bezpečnosti. Nejčastěji hlášenými NU vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené letermovirem a s frekvencí vyšší než u placebo byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %). Nejčastěji hlášenými NU, které vedly k vysazení letermoviru, byly: nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolest břicha (0,5 %). Ve studii P040 dostávalo 218 dospělých příjemců HSCT letermovir nebo placebo od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT a bylo sledováno z hlediska bezpečnosti do 48. týdne po HSCT. Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem letermoviru charakterizovaným ve studii P001. **Transplantace ledviny:** Ve studii P002 dostávalo 292 dospělých příjemců transplantované ledviny letermovir do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT. Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem letermoviru charakterizovaným ve studii P001. **Hodnocení bezpečnosti letermoviru u pediatrických pacientů od narození do věku 18 let bylo založeno na klinickém hodnocení fáze 2b (P030). V klinickém hodnocení P030 bylo 63 příjemců HSCT léčeno letermovirem do 14. týdne po HSCT. Rozdělení podle věku bylo následující, tj. 28 dospívajících, 14 dětí ve věku 7 až méně než 12 let, 13 dětí ve věku 2 roky až méně než 7 let a 8 dětí ve věku méně než 2 roky (5 z nich mladších než 1 rok). Nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích letermoviru u dospělých. **Lékové formy:** 240 mg potahované tablety, 240 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 02031 BI Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/17/1245/001, EU/1/17/1245/002, EU/1/17/1245/003, EU/1/17/1245/004. **Datum revize textu:** 25.04.2025. **RN:** 000026329-02. **Všimněte si změn v textu.** **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíše, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.** IS1-8003**

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena. Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentině 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 28462564 Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpo_czechslovak@msd.com, www.msd.cz

CMV = cytomegalovirus; allo-HSCT = alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk

CZ-CYT-00159 datum přípravy: 10/2025



První schválená subkutánní bispecifická protilátka¹



**3L+
DLBCL**

TEPKINLY

je indikován v monoterapii
u dospělých pacientů s DLBCL^{1,2}

**3L+
FL**

TEPKINLY

je indikován v monoterapii
u dospělých pacientů s FL^{1,3}

- **Tepkinly** je humanizovaná IgG1-bispecifická protilátka, která se váže na specifický extracelulární epitop CD20 B-lymfocytů a CD3 T-lymfocytů.¹
- **Tepkinly** nabízí pacientům šanci na dlouhodobou léčebnou odpověď a delší přežití.¹⁻³

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

DLBCL = difúzní velkobuněčný B-lymfom; **FL** = folikulární lymfom; **3L+** = 3. a další linie léčby.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Tepkinly (datum poslední revize 07/2025); **2.** Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(12):2238-2247. doi:10.1200/JCO.22.01725; **3.** Kim M Linton MBChB, PhD, Umberto Vitolo MD, Wojciech Jurczak MD, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study, *The Lancet Haematology* Volume 11, Issue 8, August 2024, Pages e593-e605.

AbbVie s.r.o.

Metronom Business Center | Bucharova 2817/13 | 158 00 Praha 5
tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz | CZ-TEPK-250006 | Datum přípravy: 11/2025

abbvie

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název přípravku: Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekční roztok, Tepkinly 48 mg injekční roztok. **Složení:** Tepkinly 4 mg/0,8 ml: Jedna 0,8ml injekční lahvička obsahuje 4 mg epkoritamabu o koncentraci 5 mg/ml. Tepkinly 48 mg: Jedna 0,8ml injekční lahvička obsahuje 48 mg epkoritamabu o koncentraci 60 mg/ml. **Indikace:** Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícími nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové léčby. **Dávkování:** Přípravek Tepkinly je určen k subkutánnímu podání a smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka kvalifikovaného v podávání protinádorové terapie. Před podáním epkoritamabu v cyklu 1 má být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Do 8 hodin od použití předchozí dávky tocilizumabu má být zajištěn přístup k další dávce tocilizumabu. Přípravek se má podávat ve 28denních cyklech. **DLBCL:** V cyklu 1 je ve dni 1 dávka 0,16 mg, ve dni 8 dávka 0,8 mg, ve dni 15 je dávka 48 mg (první plná dávka) a ve dni 22 dávka 48 mg. V cyklu 2-3 je ve dni 1, 8, 15 a 22 dávka 48 mg. V cyklu 4-9 je přípravek podáván ve dni 1 a 15 v dávce 48 mg. V cyklu 10 a dalších cyklech je přípravek podáván v den 1 v dávce 48 mg. **FL:** V cyklu 1 je ve dni 1 dávka 0,16 mg, ve dni 8 dávka 0,8 mg, ve dni 15 je dávka 3 mg a ve dni 22 dávka 48 mg (první plná dávka). V cyklu 2-3 je ve dni 1, 8, 15 a 22 dávka 48 mg. V cyklu 4-9 je přípravek podáván ve dni 1 a 15 v dávce 48 mg. V cyklu 10 a dalších cyklech je přípravek podáván v den 1 v dávce 48 mg. Přípravek Tepkinly má být podáván, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo k nepřijatelné toxicitě. Doporučená premedikace kvůli syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) by měla být podávána podle následujícího schématu: V cyklu 1 by všichni pacienti měli dostat dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek, a to 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden a po tři následující dny po podání epkoritamabu. Dále by měli dostávat Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek a Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně) 30–120 minut před podáním epkoritamabu. V cyklu 2 a dalších cyklech by pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3, měli dostat Dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek, a to 30–120 minut před dalším podáním epkoritamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3 a po tři následující dny, dokud nebude epkoritamab podáván bez následného CRS jakéhokoliv stupně. Léčba epkoritamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4. Na základě výsledků optimalizační studie GCT3013-01 je pro profylaxi CRS upřednostňovaným kortikosteroidem dexamethason. Důrazně se doporučuje použít profylaxi proti pneumonii způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekcím způsobeným herpetickými viry zejména během souběžného podávání steroidů. Přípravek Tepkinly má být podáván přiměřeně hydratovaným pacientům. Všem pacientům se důrazně doporučuje, aby během cyklu 1 dodržovali následující pokyny pro příjem tekutin, pokud to není z lékařského hlediska kontraindikováno. Před každým podáním epkoritamabu vypít 2–3 l tekutin během 24 hodin, vysadit antihypertenziva po dobu 24 hodin, v den podání epkoritamabu podat 500 ml izotonického roztoku intravenózně před podáním dávky, a vypít 2–3 l tekutin během 24 hodin po každém podání epkoritamabu. Doporučuje se, aby pacienti se zvýšeným rizikem klinického syndromu nádorového rozpadu (CTLS) dostali hydratační a profylaktickou léčbu přípravkem snižujícím množství kyseliny močové. Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS a/nebo syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), a léčeni podle aktuálních doporučených postupů. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a ICANS a o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS a/nebo ICANS. Bližší informace a informace o úpravě dávek a zvládnání nežádoucích účinků viz SPC. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, kteří dostávali epkoritamab, se objevil: a) syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), který může být život ohrožující nebo fatální. Nejčastější známky a příznaky CRS zahrnují pyrexii, hypotenzii a hypoxii. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnují zimnici, tachykardii, bolest hlavy a dyspnoe. Většina příhod CRS se objevila v cyklu 1 a byla spojena s první plnou dávkou epkoritamabu. Podávejte profylaktické kortikosteroidy, abyste snížili riziko CRS. Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být podle potřeby zavedena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz SPC). Zvládnutí CRS může vyžadovat buď dočasné zpoždění, nebo ukončení podávání epkoritamabu podle závažnosti CRS. b) HLH (hemofagocytující lymfohistiocytóza), včetně fatálních příhod. HLH je charakterizovaný horečkou, kožní vyrážkou, lymfadenopatií, hepato- a/nebo splenomegalií a cytopeniemi, a je třeba ho zvážit, pokud je projev CRS atypický nebo prodloužený. Pacienti mají být sledováni z hlediska klinických známek a příznaků HLH. V případě podezření na HLH musí být podávání epkoritamabu přerušeno, má být provedeno diagnostické vyšetření a zahájena léčba. c) ICANS (syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami), včetně fatální příhody. ICANS se může projevat jako afázie, změna úrovně vědomí, zhoršení kognitivních schopností, motorická slabost, epileptické záchvaty a edém mozku. K většině případů ICANS došlo v cyklu 1 léčby epkoritamabem, ale některé se objevily se zpožděným nástupem. Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky ICANS. Při prvních známkách a příznacích ICANS má být podle potřeby zahájena léčba kortikosteroidy a nesedativními antiepileptiky. Podávání epkoritamabu má být odloženo nebo ukončeno dle doporučení (další podrobnosti viz SPC). d) zvýšené riziko infekce. U pacientů léčených epkoritamabem v klinických studiích byly pozorovány závažné nebo smrtelné infekce. U pacientů s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi je třeba se podávání epkoritamabu vyvarovat. Dle potřeby se mají před léčbou epkoritamabem a během ní podávat profylaktické antimikrobiální přípravky. U pacientů je třeba před podáním epkoritamabu a po něm sledovat známky a příznaky infekce a příslušným způsobem je léčit. V případě febrilní neutropenie je třeba pacienty vyšetřit na infekci a léčit je antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí v souladu s místními pokyny. U pacientů léčených epkoritamabem, kteří dříve dostávali také jiná imunosupresiva, byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních příhod. Pokud se během terapie epkoritamabem objeví neurologické příznaky naznačující PML, musí být terapie ukončena a mají být zahájena vhodná diagnostická opatření. e) syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Pacientům se zvýšeným rizikem TLS se doporučuje hydratace a profylaktická léčba přípravkem snižujícím hladinu kyseliny močové. Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků TLS, zejména pacienti s vysokou nádorovou zátěží nebo rychle proliferujícími nádory a pacienti se sníženou funkcí ledvin. U pacientů je třeba sledovat biochemické parametry krve a abnormality mají být neprodleně řešeny. f) vzplanutí nádoru (tumour flare). Projevy mohou zahrnovat lokalizovanou bolest a otok. V souladu s mechanismem účinku epkoritamabu je vzplanutí nádoru pravděpodobně způsobeno přilivem T-buněk do místa nádoru po podání epkoritamabu. Nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory pro vzplanutí nádoru; u pacientů s objemnými nádory umístěnými v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu existuje nicméně zvýšené riziko ohrožení a morbidit v důsledku masivního efektu sekundárně způsobeného vzplanutím nádoru. U pacientů léčených epkoritamabem mají být monitorována a vyhodnocována anatomická místa kritická pro vzplanutí nádoru. g) Jsou k dispozici omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL a pacientů s CD-20 negativním FL léčených epkoritamabem, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním DLBCL nebo FL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD20-positivním DLBCL, resp. FL. Mají být zvážena možná rizika a přínosy spojené s léčbou epkoritamabem u pacientů s CD-20 negativním DLBCL nebo FL. Lékař musí informovat pacienta o rizicích CRS a ICANS a jakýchkoli známkách nebo příznacích CRS a ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS a/nebo ICANS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům musí být předána karta pacienta a mají být poučeni, aby tuto kartu měli vždy u sebe. Tato karta popisuje příznaky CRS a ICANS, které by v případě výskytu měly pacienta přimět k okamžitému vyhledání lékařské pomoci. Během terapie epkoritamabem se nesmí podat živé a/nebo atenuované vakcíny. Nebyly provedeny studie u pacientů, kteří dostali živé vakcíny. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Přechodné zvýšení určitých prozánětlivých cytokinů epkoritamabem může potlačovat aktivity enzymu CYP450. Při zahájení terapie epkoritamabem u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem je třeba zvážit terapeutické sledování. **Těhotenství a kojení:** Podávání epkoritamabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby epkoritamabem a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přerušeno. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* virové infekce, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, neutropenie, anemie, trombocytopenie, lymfopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, průjem, bolest břicha, nauzea, vyrážka, muskuloskeletální bolest, reakce v místě vpichu injekce, únava, pyrexie, otok; *časté:* mykotické infekce, seps, celulitida, vzplanutí nádoru, febrilní neutropenie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypomagnesemie, syndrom nádorového rozpadu, syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami, srdeční arytmie, pleurální výpotek, zvracení, pruritus, zvýšení alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy a kreatininu v krvi, snížení hladiny sodíku v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy. Balení: jedna injekční lahvička. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání přípravku po jeho naředění/prvnímu otevření viz SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/23/1759/001-002. **Datum poslední revize SPC:** 07/2025.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a dosud není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 | Tel: 233 098 111 | www.abbvie.cz

abbvie

European Congress on Thrombosis and Haemostasis 2025 – využitá příležitost

Gumulec J., Demel I., Drbohlavová E., Blatný J.

Ve dnech 22.–24. října 2025 se v Kongresovém centru Praha konal European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH), jehož hostitelskou organizací byla Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP. Po Haagu, Marseille, Glasgow, Gentu a Valencii se tento kongres vůbec poprvé konal v zemi středoevropského regionu. Kongresu se účastnilo bezmála 500 lékařů, zdravotníků, vědců, laboratorních pracovníků a studentů doktorského studia z více než 40 zemí celé Evropy, ale také ze Spojených států amerických, Kanady, Brazílie, Jižní Korey nebo Nepálu či Austrálie. Jedním z prvořadých cílů projektu ECTH je poskytnout mladým kolegům prostor prezentovat na mezinárodním fóru výsledky vlastního doktorského studia či jiných projektů. V letošním roce bylo od studentů doktorského studia přijato celkem 227 abstrakt (96 přednášek a 131 posterů) a 8 přednášejících bylo z České republiky.

ČESKÁ ÚČAST

Dopoledne prvního dne kongresu je tradičně vyhrazeno pro prezentace společnosti pro trombózu a hemostázu hostitelské země. Stejně tomu bylo i letos, kdy kongres již tradičním „hromobitím“ odstartovala skupina z THunder35 (čti Thrombosis Haemostasis under 35), tj. sekce mladých kolegů z ČSTH ČLS JEP. Všechny přednášky tohoto bloku, tj. Monitoring of Microcirculation Complement and NETosis Markers in Women with HELLP Syndrome – Dr. Ivo Demel (Ostrava), Drug-induced thrombotic microangiopathy: a case report – Dr. David Buffa (Ostrava), Specific complications of venous thromboembolic disease in women – Tatiana Zaguzina (Praha), Challenges and limitations of the one-stage FVIII assay in haemophilia A – Marie Prudková (Brno) i Acquired von Willebrand syndrome as onset presentation of SLE, case report – Tereza Fenclová (Praha) byly bohatě diskutovány českými i zahraničními posluchači.

Ve druhém bloku byly prezentovány vybrané doporučené postupy, projekty a práce členů ČSTH. Diagnosis and treatment of peripartum haemorrhage, consensus of the interdisciplinary working group by the modified ACCORD method – Antonín Pařízek (Praha), Recommendations for the diagnosis and

treatment of thrombotic microangiopathies associated with pregnancy and the peripartum period: a multidisciplinary consensus – Michal Koucký (Praha), Anticoagulation for ECMO: Argatroban or heparin? – Filip Burša (Ostrava), Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura incorporates multiple variables – Barbora Bačová (Praha) a Venous thromboembolism in females with oral contraceptives use – comparison of „young“ and „older“ users – Petr Dulíček (Hradec Králové). I tyto práce vzbudily bohatou diskuzi. Suma sumárum lze uzavřít, že naše společnost byla všemi řečníky reprezentována velice důstojně.

TÉMATATA PREZENTOVANÝCH DOKTORSKÝCH PRACÍ

Prezentace doktorandů byla tematicky zařazována do bloků „Atherothrombosis“, „Recurrent Thrombosis“, „Bloodomic“, „Blood Cells“, „Acquired Bleeding“, „Cancer and Thrombosis“, „Platelets“, „Vessel Wall“, „Venous Thrombosis“, „Stroke“ a „Structure Function“.

Dr. Ivo Demela, předsedu THunder35 a člena Junior advisory boardu ECTH 2025, zaujala mj řada přednášek a posterů věnovaná tématu, proč obezita zvyšuje riziko TEN, jaký je za tím schovaný patofyziologický mechaniz-

mus (např. Peroxidasin, obesity and venous thromboembolism – results from the HUNT study – Mathias Haugmo Storrvand z UiT The Arctic University of Norway nebo Beyond BMI: exploring the association between alterations in body fat distribution and serum protein levels – Judith Verlaan z Leids Universitair Medisch Centrum). Dále jej zaujal blok, který moderoval, kde vědci z Belgie prezentovali *in vitro* data o efektivitě UniCAR-T cells proti buňkám produkujícím protilátky ADAMTS13 u iTTP (Development and *in vitro* evaluation of a novel unicar T cell therapy targeting B and plasma cells for autoimmune disease treatment – Lisa Vermeersch z KU Leuven). V neposlední řadě pak informace o tom, že pacienti s prokázanou hladinou alkoholu v krvi měli lepší outcome po CMP než pacienti, kteří byli střízliví (Elevated blood alcohol concentration at stroke onset is an independent predictor of poor clinical outcomes and mortality in patients with intracerebral haemorrhage).

SCIENCE FAST AND FURIOUS

Respekt vzbuzující byly výkony doktorandů zařazených do sekcí nazvaných „Science Fast and Furious“. Mladí autoři vybraných abstrakt prošli několikatýdenním on-line tréninkem pod vedením

expertů s cílem být schopni atraktivní prezentace své práce a de facto i sebe sama. Vytvořili prezentaci s příběhem, kterou měli poutavě a se vši svou energií během 10 minut „prodat“. Výsledek byl často dechberoucí a pokaždé inspirující. Auditorium osobitým zpracováním své doktorské práce „Immunothrombolytic monocyte-neutrophil axes dominate the single-cell landscape of human thrombosis and correlate with thrombus resolution“ nejvíce zaujal Dr. Kami Pekař z Německa.

Přednáška Direct oral anticoagulant levels at time of elective surgery: the DALI study – Eleonora Camilleri z LUMC byla zajímavá tím, že má potenciál změnit klinické doporučení pro předoperační přípravu pacientů na DOAC. Pokud si vzpomínáte, jednalo se o to, že před elektivní operací sledovali hladinu DOAC po vysazení dle platných doporučení (obvykle 2 dny před výkonem) a zjistili, že hladiny jsou často stále výrazně vyšší než udávaných bezpečných 30 mg/l. I přesto nedo-

cházel k výraznějším krevním ztrátám během operace.

Celý projekt edukace a mentoringu mladých nadějných kolegů s cílem vychovat z nich silné, poutavé a přesvědčivé řečníky byl jednoznačně inspirující. Jsem si jistý, že si podobný „trénink“ si zaslouží i mladí kolegové u nás.

STATE OF THE ART A PLENÁRNÍ PŘEDNÁŠKY

State of the Art i plenární přednášky přirozeně prezentovali přední a zkušení experti z Evropy a z USA a dokonale naplnili edukační úlohu kongresu. Fantastické byly přednášky prof. Milana Macka s názvem „From Mendel to medical genetics“, prof. Zsuzsy Bagoly „Understanding the role of hemostasis in acute ischemic stroke treatment failure“, prof. Catherine Bagot „Thrombosis and Obstetric Health – can we do any better?“ nebo prof. Nicka van Es „Cancer and thrombosis: improvements in prediction, prevention, and treatment“. Problema-

tiku krvácení (letos zejména hemofilie) pak formou State of the Art sdělení pokrýli Cedric Hermans „Haemophilia: from diagnosis to next-generation care and treatment“ a Jan Blatný „Current management of haemophilia in children“

ZÁVĚR

Na konferenci jsme zaznamenali komentář ve znění „tato konference pro nás zas tak výjimečná není“ a také, že „je v zásadě pro děcka“. A o to právě šlo – vytvořit podmínky pro mladé, chytré, pracovitě kolegy a poskytnout jim prostor pro prezentaci svých projektů a vlastních výsledků na mezinárodním fóru. To je právě princip, který u nás vyústil ve vznik a činnost THunder35. Dokazuje to i odpověď prezidenta kongresu Fritse Rosendaala (Leiden) mladému vědci, který mu přišel poděkovat a sdělit, jaká je pro něj čest, že mohl na ECTH2025 být: „What honour, please? That's your job. Your task at such conferences is to present what you do and listen to what others have to say about it.“

SCSEMBLIX®: Spolehněte se na **rovnováhu** mezi účinností a bezpečností již od začátku¹⁻²

80
mg
denně

Váš spolehlivý společník na cestě s CML

Přípravek Scemblix® je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP).¹

Přípravek Scemblix doložil statisticky významně vyšší účinnost oproti imatinibu a oproti skupině všech TKI.¹⁻²

Zkrácená informace Scemblix 20 mg potahované tablety Scemblix 40 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: asciminib 20 mg/asciminib 40 mg ***Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (Ph+ CML-CP). ***Dávkování:** Doporučená denní dávka asciminibu je 80 mg. Lze jej užívat buď v dávce 80 mg jednou denně, nebo v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 40 mg dvakrát denně na dávku 80 mg jednou denně, mají začít užívat asciminib jednou denně přibližně 12 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu dvakrát denně, a poté pokračovat v dávce 80 mg jednou denně. Pacienti, kteří přecházejí z dávky 80 mg jednou denně na dávku 40 mg dvakrát denně, mají začít užívat asciminib dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce, kterou užívali v režimu jednou denně, a poté pokračovat v dávce 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalcémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známým a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají nízký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin, při souběžném podávání asciminibu se substráty BCRP [př. sulfasalazin, methotrexát a rosuvastatin] a při současném podávání asciminibu se substráty P-gp [př. digoxin, dabigatran a kolchicin]. **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojenice má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zácpa, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, edém, pyrexie, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. Datum registrace: 25.8.2022. Datum poslední revize textu SPC: 17.11.2025. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.* ¹Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE:

1. SPC přípravku Scemblix®, datum poslední revize 17.11.2025, www.sukl.gov.cz
2. Hochhaus A., et al.: *N Engl J Med.* 2024; 391(10):885-898.

TERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

Komentář k článku

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

Vážená redakce časopisu *Transfuzie a hematologie* dnes,

s velkým zájmem jsem si přečetl mezioborový Doporučený postup „Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí“ [1]. S vědomím komplexity dané problematiky a s veškerým respektem ke kolegiu renomovaných autorů považuji za důležité upozornit na jisté formální i věcné nesrovnalosti publikovaného textu, a to především z toho důvodu, že se jedná o Doporučený postup několika odborných lékařských společností, který má – slovy autorů – „standardizovat a koordinovat péči všemi zainteresovanými odborníky“.

Domnívám se, že v úvodu textu by měla být jasně postulována definice pojmů včetně venózního tromboembolismu (použitá zkratka v textu VTE) – s cílem zaměřit případné dezinterpretaci. Lékaři v klinické praxi by měli rozlišovat mezi provokovanou či neprovokovanou plicní embolií, hlubokou žilní trombózou dolních končetin, hlubokou žilní trombózou v atypické lokalizaci a mezi povrchovou tromboflebitidou. K údajům o prodělané flebotrombóze (i když byla způsobena tranzientním nehormonálním rizikovým faktorem) by vždy měla být doplněna informace o rozsahu a etáži prodělané flebotrombózy a o případném posttrombotickém syndromu.

V odstavci B) „Ambulantní péče o těhotnou ženu“ je doporučeno „sledování během těhotenství a postpartální profylaxe na 6 týdnů“ u těhotné ženy s anamnézou prodělané jedné trombózy v důsledku tranzientní příčiny bez vazby na graviditu či hormonálně-aktivní léčiva a při absenci dalších rizikových faktorů. Není upřesněn způsob, jakým by měla být daná těhotná sledována, není uvedena frekvence sledo-

vání. Nicméně samotná anamnéza provokované flebotrombózy zvyšuje riziko recidivy tromboembolické nemoci v graviditě, a proto může být u těchto žen antitrombotická profylaxe indikována i během těhotenství.

V odstavci B) pod odrážkou b) je doporučeno podávat profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu od začátku gravidity do konce šestinedělí u žen s anamnézou neprovokované flebotrombózy nebo flebotrombózy diagnostikované v době užívání kontraceptiv či v graviditě, ale zahájení této antitrombotické profylaxe lze po individuálním posouzení dalších rizikových faktorů posunout na období mezi 20.–28. týden gestace, bez bližší specifikace, za jakých okolností lze takto postupovat.

V dalším textu je pod odrážkou D) doporučeno zvažovat antitrombotickou profylaxi u „asymptomatických nosiček nízké rizikové trombofilní mutace“ pouze v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů či pozitivní rodinné anamnézy, opět není specifikován způsob ani frekvence sledování. Domnívám se, že by bylo vhodné uvést zvážení alespoň přechodné antitrombotické profylaxe na počátku šestinedělí i u žen s mutací F. V Leiden či F.IIG20210A v heterozygotní konstituci, které nemají další rizikové faktory (ve Schématu i v textu je paušálně konstatováno „bez profylaxe“).

Pod odrážkou H) je doporučení týkající se substituce antitrombinu u těhotných žen s deficitem antitrombinu. Substituce antitrombinu je doporučena buď v případě již dříve prodělané flebotrombózy, nebo při nakušení dalších rizikových faktorů (perioperačně, při ovariálním hyperstimulačním syndromu, peri- a postpartálně). Tato formulace je pro klinické

použití zcela nedostatečná. Samotný deficit antitrombinu v kombinaci s probíhajícím těhotenstvím přeci znamenají kumulaci velmi významných rizikových faktorů rozvoje žilní tromboembolické nemoci. Text zcela pomíjí např. faktor věku, obezity, chronické žilní nedostatečnosti či počtu předchozích těhotenství. Považuji za významné zdůraznit, že kontroly by u těchto žen měly probíhat v těsnějších intervalech. Mělo by být alespoň rámcově uvedeno, za jakých okolností směřovat péči o tyto těhotné do specializovaných center ve fakultních nemocnicích, resp. zda všechny tyto ženy paušálně do těchto center odesílat již při zjištění těhotenství.

V souvislosti s OHSS by měl být v Doporučeném postupu vyčleněn zvláštní odstavec pro péči o ženy podstupující léčbu neplodnosti, protože se jedná o zcela specifickou problematiku.

U tabulky č. 1 není uveden zdroj dat, nejsou řádně vysvětleny použité zkratky (aOR – zřejmě adjustované Odds Ratio, RA – pravděpodobně myšleno rodinná anamnéza, OHSS – pravděpodobně myšlen syndrom hyperstimulace ovarií).

Schéma 1 je uvedeno chybným popisem „Vývoj vybraných laboratorních parametrů v čase – období 2014–2019“, přitom má poskytovat znázornění dispenzární péče a antitrombotické profylaxe v graviditě, peripartálně a v šestinedělí. Problematické je uvedení antifosfolipidového syndromu v části schématu bez prodělané žilní trombózy – přičemž v předchozím textu je pod odrážkou A) antifosfolipidový syndrom (APS) uveden mezi vysoce rizikovými trombofiliiemi za předpokladu jasně naplněných diagnostických kritérií. Není uvedena klasifikace, dle níž jsou kritéria APS posuzována (v odkazech na literaturu je použit zdroj z r. 2019 [2]), jsou

tedy pomínuta aktualizovaná mezinárodně platná kritéria z r. 2023 a 2024 [3,4]). Z uvedeného textu a schématu tedy nepřímo vyplývá, že diagnóza APS by byla u těchto žen stanovena pouze na základě opakovaného průkazu tzv. antifosfolipidových protilátek a předchozích komplikací gravidity, bez žilních či tepenných makro- či mikro-vaskulárních komplikací. Doporučení antitrombotické profylaxe nízké molekulárním heparinem (LMWH) pouze v šestinedělí u žen s APS není blíže odůvodněno, ačkoli je zřejmé, že u žen s již diagnostikovaným APS každá gravidita výrazně zvýší riziko jak tromboembolických, tak imunitních komplikací. Jsem toho názoru, že by v textu mělo figurovat doporučení stran použití profylaktické (či dokonce vyšší profylaktické/intermediární) dávky LMWH v kombinaci s kyselinou acetylosalicylovou během celého těhotenství u žen s již diagnostikovaným APS, a to nikoli primárně s cílem zamezit dalším ztrátám plodu, jako spíše zamezit rozvoji tromboembolických komplikací u těhotné [3–5].

Ve schématu i v textu by měla být zdůrazněna indikace časného zahájení antitrombotické profylaxe u žen s anamnézou vysoké flebotrombózy dolních končetin (čili v etáži ileo-/femorální) a u žen s masivními konvolutovanými varikozitami velké safény či vulvy.

Údaj o „jasně pozitivní rodinné anamnéze“ je rovněž snadno zavádějící – zcela pomíjí věk, komorbiditu a další možné rizikové faktory flebotrombózy u příbuzného, jemuž byla flebotrombóza diagnostikována.

V neposlední řadě je použitá, ovšem neprakticky nevysvětlená, zkratka „TF“ ve Schématu 1 – z kontextu vyplývá, že se má jednat o zkratku „trombofilie“, avšak upomíná též na tkáňový faktor.

Tabulka č. 2 „Skórovací systém rizikových faktorů žilního tromboembolismu“ má neúplný odkaz na původní zdroj (zdroj není uveden ani v soupisu použité literatury). Hned v prvním řádku je překlep „výymkou“ místo „výjmkou“. V legendě pod Tabulkou č. 2 je zcela v protikladu k ostatnímu textu doporučena antitrombotická

profylaxe LMWH pouze po dobu 5–7 dní po porodu v případě peri-post-partálního skóre ≥ 2 . Tamtéž je chybně uvedeno „Protein 5“ pravděpodobně místo „Protein S“.

Pro srovnání názornosti a praktické použitelnosti si dovoluji uvést schéma posuzování rizika tromboembolické nemoci u gravidních z pera Charlotte J. Frise a Petera K. MacCalluma publikované ve velmi didaktické učebnici rovněž v r. 2015 – Schéma č. 1 [5].

V odrážce C) „Péče o těhotnou ženu v lůžkovém zařízení“ je opět uvedena doba antitrombotické profylaxe LMWH po porodu minimálně 5–7 dnů, bez bližšího vysvětlení. Chybí doporučení návazné ambulantní péče po propuštění rodičky do domácího prostředí.

Ke srovnání i na tomto místě uvádím algoritmus posuzování rizika v období po porodu od Charlotte J. Frise a P. K. MacCalluma – Schéma č. 2 [5].

V odrážce E) „Léčivé přípravky k profylaxi a terapii VTE“ je pouze vágní odkaz na Souhrn údajů o přípravcích (SPC), bez bližší konkretizace, jak správně vypočítat nebo alespoň odhadnout profylaktickou či terapeutickou dávku; zcela chybí rozvaha o měnícím se distribučním objemu organismu gravidní ženy; chybí konkretizace hodnot, kdy je aktivita anti-Xa považována za profylaktickou a za terapeutickou a za jakých okolností aktivitu anti-Xa monitorovat. Jsem přesvědčen, že mezioborový Doporučený postup s ambicí standardizace péče by tyto údaje obsahovat měl, navíc v přehledné podobě. V této části Doporučeného postupu by měly být aktivně zmíněny případné adjustace dávky LMWH při rozvoji trombocytopenie.

Doporučený postup zcela pomíjí praktický postup v případě alergické reakce na použitý preparát LMWH, i když se jedná o relativně pravidelně vídanou a všem hematologům dobře známou komplikaci této léčby. Jedná se o xenofarmaka s jistou pravděpodobností zkřížené alergické reakce, přičemž je známo, že riziko imunizace stoupá s expozicí alergenu. Lékař indikující léčbu LMWH by tedy měl s možností alergických projevů počítat a aktivně by se měl snažit ponechat si rezervní léčivo pro

případ komplikací. Jedinou běžně dostupnou alternativou k LMWH je v ČR v současnosti fondaparinux (Arixtra) – i u tohoto léčiva by mělo být uvedeno doporučené dávkování a upozornění na možnost zkřížené alergické reakce s LMWH.

Je nezpochybnitelné, že dané téma je velmi komplexní, rizikové faktory jsou do značné míry individuální a podléhají mnoha dynamickým proměnným v průběhu samotného těhotenství, porodu i postpartálně, čímž jsou kladeny vysoké nároky na ošetřující lékaře. Lékaři by proto měli být schopni posoudit a přehodnocovat protrombogenní fenotyp každé jednotlivé těhotné a z toho pak vyvozovat praktické důsledky pro sledování a profylaxi či léčbu VTE v těhotenství, peripartálně a v puerperiu.

LITERATURA

1. Drbohlavová E, Gumulec J, Buliková A, et al. Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2025;31(3):199–204.
2. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–1304.
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1258–1270. doi:10.1136/ard-2023-224609.
4. Arachchilage DJ, Platton S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2024;205:855–880. doi: 10.1111/bjh.19635.
5. Frise ChJ, MacCallum PK, Mackillop LH, et al. Systemic thromboembolism in pregnancy: Thromboprophylaxis. In: Cohen H, O'Brien P (eds). *Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy: A Guide to management*. 2nd Ed. London, Springer-Verlag, 2015;59–79. doi 10.1007/978-3-319-15120-5_4.
6. Souhrn údajů o přípravku Fraxiparine. sp.zn. suks215847/2024.
7. Souhrn údajů o přípravku Clexane. sp. zn. suks258650/2023.
8. Souhrn údajů o přípravku Zibor. sp. zn. Sukls99279/2025.

MUDr. Pavel Polák
Hematologicko-transfuzní oddělení
Nemocnice AGEL Prostějov
Mathonova 291/2
796 04 Prostějov
e-mail: pavel.polak@npv.agel.cz

Komentář autorů k reakci na článek Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí

Vážený pane kolego, děkujeme Vám za Váš podnětný a detailní komentář k našemu článku Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí, publikovanému v časopise Transfuze a hematologie dnes (2025; 31(3): 199–204). Velmi si vážíme Vašeho zájmu o tuto problematiku i času, který jste věnoval kritickému zhodnocení našeho sdělení.

Rádi bychom reagovali na jednotlivé body Vašich připomínek.

FORMÁLNÍ NEDOSTATKY

Oprávněně upozorňujete na přítomnost několika nevysvětlených zkratk a na nesprávný nadpis ke schématu č. 1, který se do výsledné verze textu dostal nedopatřením. Tyto chyby nás mrzí a děkujeme za jejich identifikaci.

Dovolujeme si však dodat, že používané zkratky (např. LMWH, VTE, BMI aj.) jsou v odborné hematologické a perinatologické literatuře dlouhodobě zavedené, běžně užívané a předpokládáme jejich znalost u cílové skupiny čtenářů. Rozhodli jsme se proto zachovat stručnější formu textu, aniž bychom uváděli výklad všech zkratk – tento postup je v krátkých přehledových sděleních standardní a odpovídá rozsahu článku i zvyklostem časopisu.

TABULKY A PŘEVZATÉ MATERIÁLY

K překlepům v tabulce č. 2 uvádíme, že tabulka byla převzata z doporučených postupů publikovaných na <https://cgps.>

cz ve znění, v němž jsou uvedeny i Vámi zmíněné chyby. Záměrně jsme ji neupravovali, abychom zachovali její shodu se zdrojovým dokumentem, který je v České republice široce využíván. Považujeme za žádoucí, aby byla citovaná tabulka totožná s originálním textem doporučení, přestože obsahuje drobné formální nedostatky. Ty podle našeho názoru nemění klinickou interpretaci ani praktickou použitelnost uvedených údajů.

Pokud jde o tabulku č. 1, ta nebyla převzata do našeho sdělení explicitně, protože je součástí zdrojové literatury (reference č. 4), na kterou odkazujeme. Domníváme se, že její duplicitní uvádění v článku by bylo nadbytečné a zvyšovalo by rozsah textu bez přidané hodnoty.

ROZSAH A KONCEPCE DOPORUČENÍ

Cílem našeho sdělení bylo vytvořit prakticky orientovaný, **srozumitelný a pro klinickou praxi okamžitě použitelný algoritmus**, který umožní rychlou orientaci v nejčastějších situacích. Naopak **nebylo naším záměrem** předkládat komplexní monografické pojednání o celé problematice těhotenské tromboprolaxe, protože:

1. Rozsáhlé teoretické pasáže by výrazně přesáhly možnosti časopiseckého sdělení

- například antifosfolipidový syndrom, ovariální hyperstimulační syndrom, dávkovací strategie různých LMWH či substituce antitrombinu předsta-

vují široká témata vyžadující samostatné odborné články.

2. Mezinárodní doporučení se v řadě těchto oblastí významně liší

- jak ukazuje i tabulka č. 3 ve zdrojové literatuře (reference č. 4), neexistuje jednotný konsenzus ani jednoznačná shoda v indikacích či dávkách, což by při snaze o detailní kompilaci vedlo spíše k nepřehlednosti a k oslabení praktického cíle sdělení.

3. Klinická individualizace je nezbytným a nenahraditelným prvkem péče

- detailní schémata by mohla u některých čtenářů vyvolat dojem rigidního postupu, přestože rozhodování v těhotenství je vždy založeno na komplexním posouzení rizik každé konkrétní pacientky.

Naše doporučení tak mají sloužit jako stručný navigační rámec, nikoli jako vyčerpávající učebnicový přehled.

ZÁVĚR

Děkujeme Vám za připomínky, které považujeme za cenný příspěvek k odborné diskuzi o této složité a klinicky významné oblasti. Věříme, že naše vysvětlení pomůže objasnit koncepci i strukturu sdělení. V případě zájmu jsme připraveni pokračovat v odborné debatě rovněž osobně, například při příležitosti Pařížských dnů v Ostravě v březnu 2026.

*S úctou
za autorský tým
MUDr. Eva Drbohlavová*

Erratum

Autoři a redakce časopisu se tímto omlouvají čtenářům za chyby v článku Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, kolem porodu a v šestinedělí otištěného v 3. letošním čísle *Transfuzie a hematologie dnes* (*Transfuzie Hematol Dnes* 2025;31(3):199–204), které vznikly při převzetí doporučení z jiného periodika. Niž uveřejňujeme opravené části článku.

Děkujeme za pochopení a děkujeme zvláště panu doktorovi Pavlu Polákovi za upozornění na tyto nedostatky.

Redakce Transfuzie a hematologie dnes

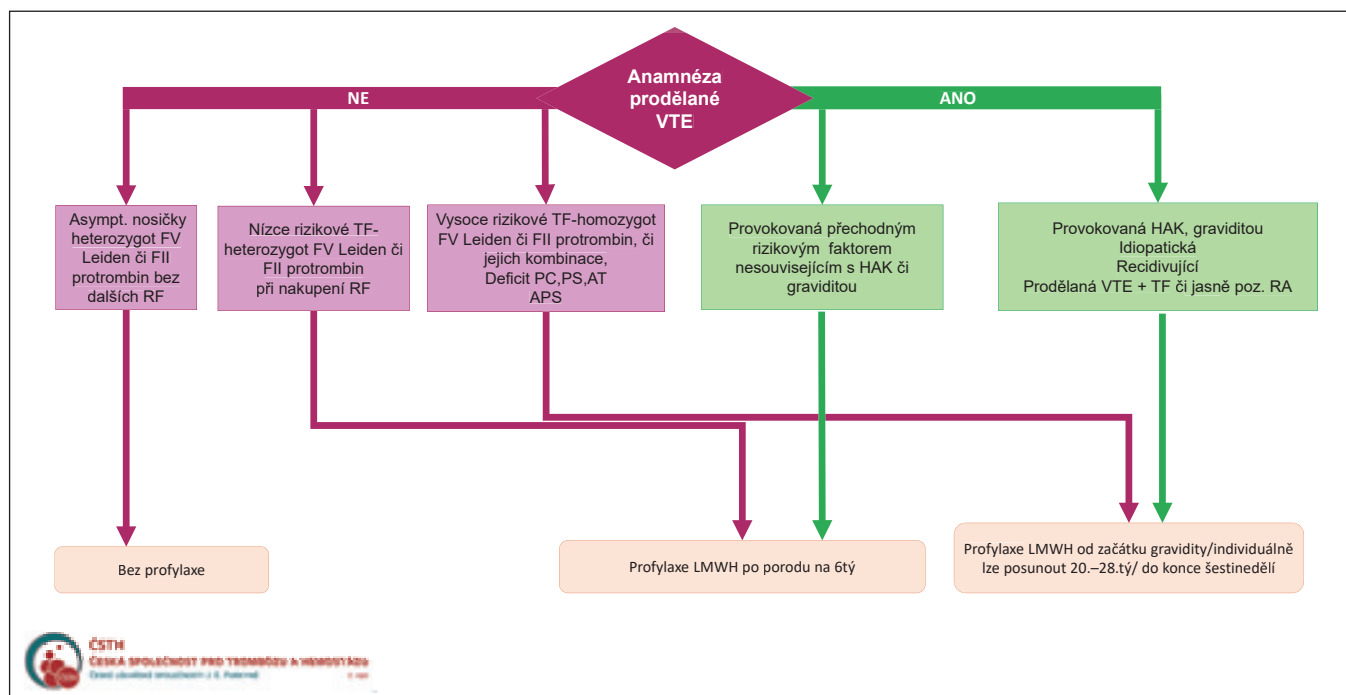


Schéma 1.

HAK – hormonální antikoncepce; LMWH – nízkomolekulární heparin; RA – rodinná anamnéza; RF – rizikový faktor; TF – trombofilie; VTE – venózní tromboembolismus

Tab. 2. Skórovací systém.

Antitrombotické zajištění žen v průběhu těhotenství, za porodu a v šestinedělí

Těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje žilního trombembolismu (VTE) u těhotné ženy
– CHECK-LIST (skórovací systém)

Preexistující rizikové faktory	skóre	hospitalizace
VTE v anamnéze (s výjimkou jedné VTE po velké operaci)	4	
VTE v anamnéze po velké operaci	3	
Závažný trombofilní stav *	3	
Komorbidity (zhoubný nádor, srdeční selhání, systémový lupus, diabetes mellitus I. typu s nefropatií, nefrotický syndrom, zánětlivé střevní onemocnění, zánětlivé polyartropatie)	3	
Obezita před těhotenstvím (BMI ≥ 40)	2	
Obezita před těhotenstvím (BMI ≥ 30 ale < 40)	1	
Rodinná anamnéza VTE (rodiče, sourozenci, děti)	1	
Nezávažný trombofilní stav (bez anamnézy VTE) **	1	
Věk > 35 let	1	
Porody ≥ 3	1	
Kouření	1	
Rozsáhlé varixy na dolních končetinách a/nebo vulvě	1	

Přechodné rizikové faktory (v současném těhotenství)

OHSS (hodnotit pouze v I. trimestru)	4	
Operace v těhotenství a šestinedělí (vyjma sutury hráze/episiotomie)	3	
Hypereméza	3	
Současná systémová infekce vyžadující intravenózní léčbu antibiotiky	1	
Imobilizace, dehydratace	1	

Porodnické rizikové faktory (v současném těhotenství)

Císařský řez v průběhu porodu	2	
Elektivní císařský řez	1	
Preeklampsie/eklampsie	1	
Vícečetné těhotenství	1	
Vaginální extrakční operace (VEX, Forceps)	1	
Protrahovaný porod (> 24 hodin)	1	
Postpartální hemoragie (> 1 litr nebo podání transfuze)	1	
Předčasný porod (před týdnem těhotenství 37+0)	1	
Nitroděložní úmrtí plodu	1	

Skóre celkem

Peri-postpartální skóre ≥ 2 : profylaxe LMWH na 5–7 dní po porodu.

Lůžková péče v těhotenství nebo šestinedělí: zvážit profylaxi LMWH.

* homozygotní varianta mutace FV Leiden, homozygotní varianta mutace FII protrombinu, nebo kombinace jejich heterozygotních variant, dále deficit Antitrombinu, Proteinu C, Proteinu S a Antifosfolipidový syndrom

** heterozygotní varianta mutace FV Leiden, heterozygotní varianta mutace FII protrombinu

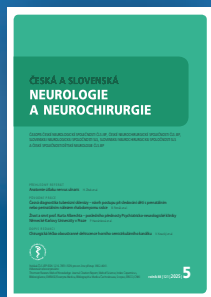
Upraveno podle: RCOG Green-top Guideline No. 37a - Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, April 2015.

Care Comm s.r.o.

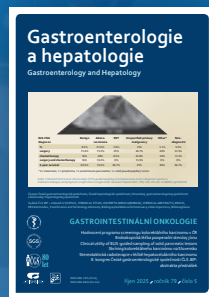
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



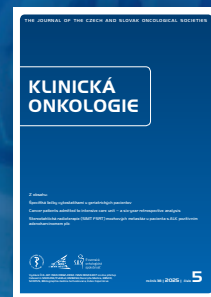
Florence
450 Kč/Kč/rok (6 čísel)



Česk Slov Neurol N
875 Kč/rok (6 čísel)



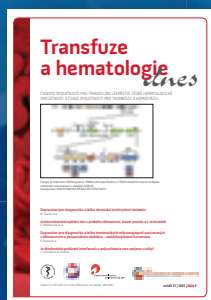
Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



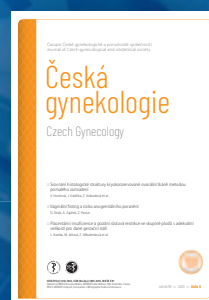
Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



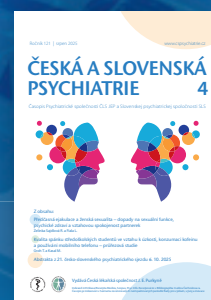
Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



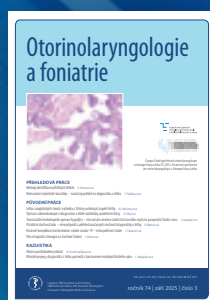
Transfuze Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



Čes a slov Psychiat
(6 čísel)



Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok (4 čísla)



Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Ces Urol
(4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

ZÍSKEJTE JISTOTU V MANAGEMENTU VON WILLEBRANDOVY CHOROBY

Zcela ojedinělá a komplexní publikace Von Willebrandova choroba (vWCh) – diagnostika a léčba, sepsaná pod vedením doc. MUDr. Tomáše Šimurdy, PhD., MPH. a kolektivu předních odborníků, představuje pro hematology, internisty a další specialisty zabývající se vrozenými krvácivými poruchami nepostradatelný zdroj informací. Kniha se věnuje všem klíčovým aspektům této nejčastější vrozené krvácivé poruchy – od její historie, komplexní diagnostiky, klinických projevů až po moderní management léčby.



**Kniha je k dostání
v češtině i slovenštině**

Kupujte na
grada.cz



Nakladatelský dům
GRADA

PF 2026

**AŽ VÁM NOVÝ ROK PŘINESE VŠE,
CO SI ZE SRDCE PŘEJETE.**



Care Comm
we care...

Transfuze a hematologie *dnes*

VEDOUcí REDAKTOR

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
edgar.faber@fnol.cz

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.

Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice, Liberec

MUDr. Jiří Masopust

Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o.z.

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc.

Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav, Bratislava

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.

Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

Ústav biologie LF UP v Olomouci

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

FN Hradec Králové

MUDr. Jaromír Gumulec

Klinika hematoonkologie FN Ostrava

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN – VFN Praha

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA

Transfuzní oddělení, FN Olomouc

doc. MUDr. Zdenka Gašová, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Hana Lejdarová

Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

MUDr. Martin Písačka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Vít Řeháček

Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.

Transfuzní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.

Klinika hematologie a transfúziologie, Univerzitní nemocnice Bratislava

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Oddělení dětské hematologie, FN Brno

prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

Interní hematologická klinika

FN Královské Vinohrady, Praha

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

prof. MUDr. Jan Starý, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN v Praze

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2025

Transfuze a hematologie dnes

Vydavatel: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Vedoucí redaktor:

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Odpovědný redaktor:

Mgr. Lucie Simonidesová

Grafická úprava: Karel Zlevor

Jazyková korektura:

Mgr. Eliška Škorpíková

Vychází 4x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč + poštovné a pro SK je 26 € + poštovné

Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz

On-line verze časopisu je přístupná na adrese <https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes>.

Informace o podmínkách inzerce poskytují a objednávky přijímá:

Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, +420 725 778 001.

Rukopisy nahrávejte přes redakční systém Open Journal System na adrese <https://redakce.carecomm.cz/tahd/>. Zaslání příspěvků se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Registrační značka MK ČR E 7391.

Toto číslo vychází 15. 12. 2025

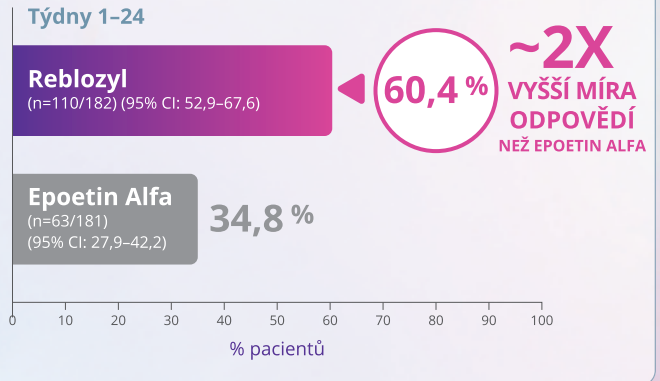
Pro pacienty s anemií
v důsledku LR-MDS
s transfuzní závislostí

Studie luspatercept vs epoetin alfa: Reblozyl – standardní léčba s dlouhodobým účinkem na transfuzní nezávislost

Reblozyl prokázal vyšší míru a delší trvání odpovědi
než epoetin alfa

Reblozyl prokázal ~2x vyšší účinnost než epoetin alfa

Primární cíl: RBC-TI po dobu ≥ 12 týdnů
se současným průměrným zvýšením Hb $\geq 1,5$ g/dl¹



Získejte lepší výsledky hned od začátku, zvolte Reblozyl místo ESA

Účinnost a bezpečnost Reblozylu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii fáze 3 (COMMANDS), která srovnávala Reblozyl vs. epoetin alfa u pacientů s anémií způsobenou MDS s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R nebo s myelodysplastickou/myeloproliferativní neoplazií s prstencovými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN-RS-T), kteří byli ESA-naivní (s endogenní hladinou sEPO <500 U/L) a kteří vyžadovali transfuze červených krvinek. Pro zařazení do studie bylo nutné, aby pacienti měli potvrzeno 2 až 6 jednotek RBC/8 týdnů po dobu minimálně 8 týdnů bezprostředně předcházejících randomizaci. Pacienti s MDS s delecí 5q (del5q) byli ze studie vyloučeni.²

CI = interval spolehlivosti; ESA = látka stimulující erytropoézu; Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém; LR-MDS = myelodysplastické syndromy s nižším rizikem; Q3W = každé 3 týdny; QW = každý týden; RBC-TI = nezávislost na transfuzi červených krvinek; sEPO = sérový erytropoetin.

Reference: 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. 2. Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoietin-stimulating agent-naive patients with transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes: full analysis of the COMMANDS trial. Presented at: 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 9-12, 2023; San Diego, CA, USA. Presentation 193.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Reblozyl® 25 mg prášek pro injekční roztok, Reblozyl® 75 mg prášek pro injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. **Indikace:** Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasiemi se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. **MDS** - Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,33 mg/kg. Pokud po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg není pacient nezávislý na transfuzích RBC nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb) > 9 g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfuzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě o ≥ 1 g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Snížení a odložení dávky** - Při zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení Hb (MDS), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepřijatelná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Stav vyžadující léčbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasiemi a MDS byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasiemi byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasiemi léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasiemi léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. Interakce s jinými léčivými přípravky: Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS - nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky ≥ 3 . stupně zahrnovaly hypertenzní příhody, synkopu, dyspnoe, únavu a trombocytopenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, dyspnoe a bolest zad. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kostí a kloubů. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně byla hyperurikemie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějšími nežádoucími účinkem ≥ 3 . stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** U chladniče při teplotě 2–8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 02/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích anemie závislá na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasiemi. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

BTK INHIBITOR DRUHÉ GENERACE SCHVÁLENÝ VE 4 INDIKACÍCH^{1,2}

CLL
CHRONICKÁ
LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

MZL
LYMFOM
MARGINÁLNÍ ZÓNY

WM
WALDENSTRÖMOVA
MAKROGLOBULINEMIE

FL
FOLIKULÁRNÍ
LYMFOM

*Od 1. 11. 2023 hrazeno v indikaci CLL³



Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku BRUKINSA. 2. Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329-1344. 3. NPM Rozhodnutí BRUKINSA, Sp. zn. SUKLS120337/2023, sukl.cz.

Zkratky: BTK: Brutonova tyrozinová kináza

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: Brukinsa 80 mg tvrdé tabletky **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tabletky obsahuje zanubrutinibum 80 mg. **Obsah tabletky:** mikrokryсталická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý (E 171), Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. **Dávkování:** doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tabletky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tabletky 80 mg). Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo na dialýze a u pacientů se závažnou poruchou funkce jater je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. **Způsob podání:** přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tabletky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tabletky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC).

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení je proto u nich nutno sledovat známky krvácení. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván warfarin nebo další antagonisty vitamínu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. **Infekce:** u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. **Cytopenie:** u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenie 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. **Druhé primární malignity:** u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). **Fibrilace a flutter síní:** u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. **Syndrom nádorového rozpadu:** při léčbě zanubrutinibem byl méně často hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukémii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacín, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezu u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmoždění, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrat, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytóza a hemoglobinurie. **Časté:** petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. **Méně časté:** reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. **Není známo:** generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchování:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku se 120 tvrdými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeOne Medicines Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 24/10/2025. URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo společnosti BeOne Medicines Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: beone.ireland@beonemed.com nebo telefonem: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2025